



1^{ère} Journée Nationale de Pharmacie Hospitalière du CHU de Sétif

« La pharmacie Hospitalière en période de pandémie : Mission à accomplir et objectif à remplir »

03 avril 2021

« Détermination de la teneur de l'Hydroxychloroquine Sulfate par l'acide perchlorique en milieu anhydre »

Auteurs : CHERIF Redouane Amine¹ ; NEHAL Chahinez² ; DJERABA Samia² ; LALAOUNA Abdeldjalil³ ; BENMOUSSA Mohammed Tahar⁴ ; GHANASSI Fatima Zohra² ; BOUDIS Abdelhakim¹.

1. Laboratoire de Chimie Analytique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Alger 1.

2. Laboratoire de Pharmacie Galénique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Alger 1.

3. Laboratoire de Chimie Analytique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

4. Laboratoire de Pharmacognosie, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Batna 2.

Introduction/Objectif

Introduction. Dans le contexte de la pandémie COVID 19, l'Hydroxychloroquine Sulfate a été envisagée comme traitement immunomodulateur permettant d'atténuer les symptômes liés à la maladie. Les préparations magistrales à base de cette molécule sont donc envisageables en milieu hospitalier et nécessiteraient le contrôle de la teneur % en principe actif.

Objectif. Optimisation et simplification du contrôle de préparations magistrales à base d'Hydroxychloroquine Sulfate par la détermination de la teneur % en principe actif et le remplacement de la détection potentiométrique du point d'équivalence par l'utilisation d'un indicateur coloré adapté au milieu anhydre et la fixation des temps de contact entre les phases aqueuse et organique lors de l'extraction ainsi que le temps nécessaire à l'évaporation du chloroforme.

Matériel et Méthodes

□ Méthode

La méthode repose sur les recommandations d'une monographie issue de la **Pharmacopée Britannique édition 2011** et porte sur le contrôle de comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine dont la teneur doit être comprise entre **92,5% et 107,5%**.

□ Matériel

Balance analytique ;
Agitateur magnétique ;
Burette ;
Ampoule à décanter ;
Agitateur d'ampoules à décanter ;
Évaporateur rotatif.



□ Réactifs

Acide perchlorique ;
Acide acétique anhydre ;
Anhydride acétique ;
Chloroforme ;
Soude ;
Violet cristallisé ;
Phthalate acide de potassium.



Procédure/Résultats/Discussion

Procédure

Préparation et contrôle des réactifs

Perchlorique (acide), HClO₄, (M, 100,5), 1062900, [7601-90-3].
Teneur : 70,0 pour cent m/m à 73,0 pour cent m/m.
Liquide limpide et incolore, miscible à l'eau. d_{20}^{20} : environ 1,7.
Perchlorique (acide) 0,1 M, 3003900.
Dans un matras jaugé contenant environ 900 mL d'acide acétique glacial R, introduisez 8,5 mL d'acide perchlorique R et mélangez. Ajoutez 30 mL d'anhydride acétique R et complétez à 1000,0 mL avec de l'acide acétique glacial R. Mélangez et laissez reposer pendant 24 h. Déterminez la teneur en eau (2.5.17) sans addition de méthanol et, si nécessaire, ajustez la teneur en eau à 0,1402 pour cent, en ajoutant de l'anhydride acétique R ou de l'eau R. Laissez reposer de nouveau pendant 24 h.
Détermination du titre. Dissolvez 0,300 g de phthalate acide de potassium RV dans 50 mL d'acide acétique anhydre R, en chauffant légèrement si nécessaire. Laissez refroidir à l'abri de l'air et titrez par la solution d'acide perchlorique en présence de 0,05 mL de solution de violet cristallisé R. Notez la température de la solution d'acide perchlorique pendant la détermination du titre. Si la température à laquelle est effectué le dosage diffère de celle à laquelle a été étalonné l'acide perchlorique 0,1 M, le volume d'acide utilisé dans le dosage devient :

$$V_c = V [1 + (t_1 - t_2) 0,0011]$$

t_1 = température lors de l'étalonnage.

t_2 = température du dosage.

V_c = volume corrigé.

V = volume déterminé au cours du titrage.

1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 20,42 mg de C₈H₆O₄.

Solution de violet cristallisé, 1022901.

Dissolvez 0,5 g de violet cristallisé R dans de l'acide acétique anhydre R et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Essai de sensibilité. A 50 mL d'acide acétique anhydre R, ajoutez 0,1 mL de solution de violet cristallisé. La solution est bleu pourpre. Ajoutez 0,1 mL d'acide perchlorique 0,1 M : la solution vire au bleuvert.

Solution aqueuse de Soude à 1M

Dissoudre 4 g de NaOH dans une fiole de 100 mL et compléter au trait de jauge avec de l'eau distillée.

Préparation de l'échantillon

Pesée de 20 comprimés → Masse moyenne mg

Masse moyenne mg → 200 mg HCQ Sulfate

Prise d'essai mg → 500 mg HCQ Sulfate

Prise d'essai mg

20 mL NaOH 1M

La prise d'essai doit comporter une masse de 500 mg d'Hydroxychloroquine Sulfate

Masse moyenne = 333,93 mg

333,93 mg → 200 mg HCQ Sulfate

Prise d'essai mg → 500 mg HCQ Sulfate

Prise d'essai théorique = 834,83 mg

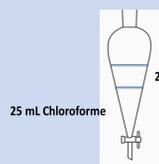
Prise d'essai pratique = 835,30 mg

834,83 mg → 500 mg HCQ Sulfate

835,30 mg → 500,28 mg HCQ Sulfate

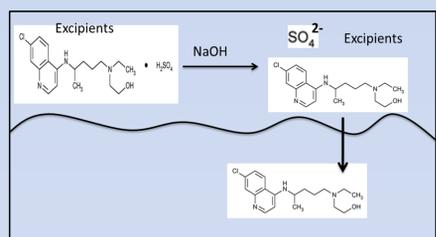


Extractions répétées



Agitation → Décantation → Récupération de la phase organique

Réaliser un total de 4 extractions



Mélange Phase aqueuse/ Phase organique



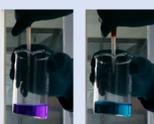
Agitation pendant 30 min



Récupération du chloroforme



Evaporation pendant 40 à 45 min à 60°C jusqu'à 10 mL de chloroforme



Neutralisation de l'alcalinité de 40 mL d'acide acétique avec la solution d'acide perchlorique 1 M en présence de violet cristallisé



Ajouter les 40 mL d'acide acétique neutralisé aux 10 mL de chloroforme



Titrage de l'HCQ Sulfate par l'addition de l'acide perchlorique 1M jusqu'au virage vers le bleu vert

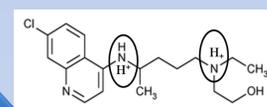
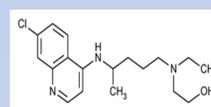
Noter le Volume de Chute de Burette

Résultats et Discussion

Principe de la méthode de dosage

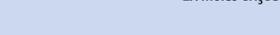
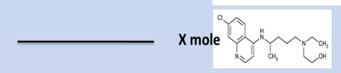
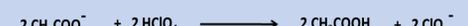
- Lors du dosage, il y a réaction entre **1 mole d'hydroxychloroquine** et **2 moles d'acide acétique**.

- Il y a alors protonation de deux fonctions amines de l'hydroxychloroquine avec **génération de deux moles d'acétates**, molécule basique la plus forte du milieu acide acétique.



- Lors du dosage, il y a réaction entre **1 mole d'hydroxychloroquine** et **2 moles d'acide acétique**.

- Il y a alors protonation de deux fonctions amines de l'hydroxychloroquine avec **génération de deux moles d'acétates**, molécule basique la plus forte du milieu acide acétique.



Correspondance

1 mole HClO₄ → 0,5 mole HCQ Sulfate

1 L (1 M) HClO₄ → 0,5 mole HCQ Sulfate

1 mL (1 M) HClO₄ → 0,5 mmole HCQ Sulfate

1 mL (0,1 M) HClO₄ → 0,05 mmole HCQ Sulfate

MM (HCQ Sulfate) = 434 g/mole

1 mL (0,1 M) HClO₄ → 21,7 mg HCQ Sulfate

n mL (0,1 M) HClO₄ → n x 21,7 mg HCQ Sulfate

Calculs

Volume de la chute de burette = 23 mL

1 mL (0,1 M) HClO₄ → 21,7 mg HCQ Sulfate

23 mL (0,1 M) HClO₄ → 23 x 21,7 mg HCQ Sulfate

Masse HCQ Sulfate → 499,10 mg HCQ Sulfate

Teneur % HCQ Sulfate = $\frac{499,10 \text{ mg}}{500,28 \text{ mg}} \times 100$

Teneur % HCQ Sulfate = 99,76 %

Teneur % HCQ Sulfate = 99,76 %

La teneur du produit est donc conforme

Content of hydroxychloroquine sulphate, C₁₈H₂₆ClN₃O₂H₂SO₄
92.5 to 107.5% of the stated amount.

Conclusion

Le présent travail permet de fournir aux laboratoires et pharmacies des CHU, disposant de modestes moyens d'analyse, une méthode simple à réaliser et permettant le contrôle de teneurs en Hydroxychloroquine Sulfate dans les préparations réalisées à leur niveau. L'optimisation doit toutefois être complétée par une validation analytique.

Références

Direction Européenne de la Qualité du Médicament. Pharmacopée Européenne 10^{ème} Edition. Tome 1. Pharmacopée Britannique Edition 2011. Monographie de l'Hydroxychloroquine Sulfate.