



Université Claude Bernard de Lyon



Hôpitaux de Lyon

Rapport de mission d'enseignement de chimie analytique appliquée au contrôle chimique des produits pharmaceutiques à Kaboul

Mission effectuée par

Gino RONCO

Professeur à la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Picardie Jules Verne

du 15 mai au 29 mai 2004



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Avec le soutien de l'Ambassade de France en Afghanistan

Objectifs

Ma mission s'inscrit dans le cadre de la collaboration entre la Faculté de Pharmacie de Kaboul et la Faculté de Pharmacie de Lyon suites aux demandes formulées par les universitaires afghans (Professeur Popal Recteur de l'Université de Kaboul et le Professeur Baboury Doyen de la Faculté de Pharmacie).

Cette collaboration a pour but :

- d'une part de redonner au pharmacien afghan la place qui lui revient, de par sa compétence acquise à l'université, dans le système de santé de son pays, à l'image de l'organisation mise en place dans la plupart des pays;
- et d'autre part de donner à l'Afghanistan les moyens de mettre à la disposition de sa population des médicaments répondant aux normes internationales de qualité.

Plus précisément dans le domaine de la Chimie Analytique et du Contrôle des médicaments il a été défini un programme se déroulant en cinq sessions (cf . annexe 4), validé par le doyen Baboury, afin de répondre aux objectifs de formation des étudiants mais également des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Kaboul. Si cette formation concerne l'ensemble des étudiants, elle est également destinée à donner des bases théoriques solides aux futurs cadres susceptibles d'intervenir dans le domaine du contrôle chimique des produits pharmaceutiques et ce en conformité avec les directives de l'O.M.S.

Les objectifs de la première session (mission Karen GAUDIN en avril dernier) ayant été atteints (enseignement théorique de la protométrie en milieux aqueux et non aqueux), la présente a porté également sur les réactions en solution. Elle a concerné l'étude de la solubilisation et de la précipitation, les réactions d'oxydation et de réduction, les réactions de complexation ainsi que des notions sur les appareillages électriques permettant de suivre l'évolution des réactions en solution. Ces deux premières missions avaient pour but d'établir des bases théoriques pour aborder avec profit la mise en place des enseignements pratiques prévus pour la troisième (mission Karen GAUDIN en juillet prochain).

Programme d'enseignement développé au cours de cette mission

A-Réactions de précipitation et de solubilisation (4 heures)

1. Généralités
2. Notions de produit de solubilité k_s
3. Détermination de la solubilité (s) et du produit de solubilité (k_s)
4. Facteurs influençant la solubilité de sels peu solubles
 - 4.1. Influence de la température
 - 4.2. Effet d'ions communs

- 4.3. Influence du pH
 - précipitation des sulfures
 - précipitation des carbonates
 - précipitation et résolubilisation des hydroxydes amphotères

4.4. Influence de la complexation sur la solubilité d'un sel peu soluble

5. Titrage par précipitation

- 5.1. Titrage des ions halogénures par la méthode de MOHR
- 5.2. Titrage des ions halogénures par la méthode de VOHLARD

B- Réactions d'oxydoréduction (équilibres électrochimiques en solution aqueuse - transfert d'électrons) (5 heures)

1. Introduction

2. Ecriture des réactions d'oxydoréduction

- 2.1. Exemple de l'oxydation de l'acide oxalique par KMnO_4
- 2.2. Utilisation du nombre d'oxydation.

3. Potentiel redox standard

- 3.1. Equation de NERNST.
- 3.2. Electrode normale à hydrogène (E. N. H.)
- 3.3. Classification électrochimique des couples redox.; remarques
- 3.4. Système redox soluble

4. Facteurs influençant la réaction d'oxydoréduction - Potentiel apparent

- 4.1. Influence du pH
- 4.2. Influence de la précipitation sur la réaction d'oxydoréduction
- 4.3. Influence de la formation de complexes sur la réaction d'oxydoréduction

5. Titrages redox en solution aqueuse

- 5.1. Courbe de titrage redox
- 5.2. Evaluation du point d'équivalence

6. Principaux réactifs utilisés pour opérer des dosages redox

- 6.1. Réactions mettant en jeu les halogènes et leurs dérivés.
 - Halogénimétrie
 - Chlorométrie
 - Bromométrie
 - Iodométrie (dosage des composés réducteurs et des composés oxydants)
 - Périodimétrie (dosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer)

- 6.2. Manganimétrie
 - Choix de l'acide

- Etalonnage
- Applications

6.3. Chromimétrie.

- Caractéristiques des chromates et bichromates
- Indicateurs colorés redox
- Applications

6.4. Cérimétrie

- Choix de l'acide
- Etalonnage
- Indicateurs colorés redox
- Applications

C-Méthodes électriques pour le suivi des réactions en solution (3 heures)

1. Appareillage

- 1.1. Notion d'électrolyse
- 1.2. Divers types d'électrodes
- 1.3. Potentiométrie
- 1.4. Ampérométrie
- 1.5. Polarographie
- 1.6. Coulométrie
- 1.7. Conductimétrie

2. Electrodes sélectives

- 2.1. Introduction
- 2.2. Principe de fonctionnement

3. Caractéristiques générales des électrodes sélectives

4. Différents types d'électrodes sélectives

- 4.1. Electrodes sélectives ioniques (E.S.I.)
- 4.2. Electrodes sélectives à gaz (E.S.G.)
- 4.3. Electrodes à métabolites ou à enzymes

5. Domaine d'utilisation des électrodes spécifiques

- 5.1. En médecine
- 5.2. En milieu industriel
- 5.3. Dans l'environnement
- 5.4. Avantages des électrodes spécifiques

D-Réactions de complexométrie (échange de ligands) (3 heures)

1. Introduction

2. Notion de complexe
 - 2.1 Définitions
 - 2.2 Exemples de ligands
 - 2.3 Les chélates
3. Formation et stabilité des complexes
4. Complexes successifs - Constante de formation globale
6. Facteurs influençant la stabilité des complexes

Conférence donnée sur le thème « Notions de qualité et d'assurance-qualité appliquées à l'industrie agroalimentaire »

Dès ma première entrevue avec lui, le Doyen Baboury m'a demandé de donner une conférence pouvant intéresser les enseignants et les étudiants de la faculté. Je lui ai proposé trois sujets, le premier sur mes travaux de recherche « Synthèse multiétape, à partir de dérivés saccharidiques, de produits à potentialité antivirale et/ou antitumorale », le deuxième purement pharmaceutique « Place de la chimie analytique dans le processus de production des médicaments » et le troisième développant les notions récentes d'assurance-qualité « Notions de qualité et d'assurance-qualité appliquées à l'industrie agroalimentaire ». C'est ce dernier sujet qui a été choisi par le doyen et quelques professeurs car il était susceptible d'intéresser également divers organismes dépendant des ministères de la santé (sécurité alimentaire), industrie, agriculture...

La conférence a eu lieu le lundi 24 mai à 11h30. Sa préparation a demandé beaucoup de travail, d'une part car il fallait restreindre sa durée à une heure (en tenant compte de la traduction), sans dénaturer le message, et d'autre part il fallait, avec Hussein Zaded l'interprète, préparer la traduction (et donc qu'il en comprenne le sens) ainsi que les transparents en Dari qui seraient projetés. Cette manière de procéder a permis que l'ensemble des auditeurs puisse suivre le développement de mon argumentation.

L'amphithéâtre était rempli, environ 80 personnes dont une quinzaine d'enseignants de l'établissement et quelques représentants d'autres organismes. A la fin de la conférence il y a eu plusieurs questions pour demander des compléments sur des points précis et surtout de très longues interventions du Professeur Saifi qui, s'adressant plus particulièrement aux étudiants de dernière année (4^{ème}), a souligné la nécessité pour eux de faire passer des messages à la population afghane concernant les normes sanitaires des produits d'alimentation.



Résumé de la conférence :

Dans mon intervention j'ai montré que du point de vue de la production industrielle il y avait homogénéité globale au niveau : soucis, besoins, contraintes, solutions aux problèmes de contrôle ; bien que les produits traités soient très hétérogènes et que de surcroît ils peuvent évoluer pendant le stockage préalable et le traitement.

J'ai défini l'acte industriel par rapport à l'acte artisanal qui implique pour le premier un processus établi conduisant à un produit fini spécifique.

J'ai opposé le système ancien « Contrôle –qualité », qui consistait à contrôler que le produit terminé respectait bien les normes, au système qui se développe actuellement « Assurance-qualité » qui implique de s'assurer que chacune des opérations successives, depuis la production jusqu'à la mise sur le marché, est réalisée selon un strict respect des consignes.

J'ai détaillé les techniques générales du contrôle, les notions de normes (en particulier nationales et internationales qui peuvent conduire à la fermeture de certains marchés). Et j'ai souligné que dans le nouveau système tous les acteurs de l'entreprise devaient être partie prenante.

Dans la dernière partie, j'ai montré la variété des méthodes de contrôle et aussi que les critères de choix d'une méthode de dosage étaient fonction de leur place dans le processus de production (ainsi que dans les contrôles *a-posteriori*). Dans tous les cas les méthodes mises en œuvre doivent respecter les Bonnes Pratiques de Laboratoire « B.P.L. ».

En conclusion j'ai insisté sur le fait que l'analyste doit être indépendant et savoir résister à toutes les pressions s'il voulait rester crédible.

Discussions avec les enseignants en vue de proposer un programme de chimie analytique et de contrôle des produits pharmaceutiques

De longues et fructueuses discussions avec les enseignants de chimie thérapeutique, actuellement en charge de la chimie analytique, ont eu lieu concernant la réforme des études pharmaceutiques qui devrait se mettre en place dès l'an prochain à la faculté de Kaboul.

Il en ressorti que les enseignements devraient être dispensés relativement tôt dans le cursus car les notions acquises trouvent des applications dans de nombreuses autres disciplines (biochimie, pharmacologie, toxicologie, pharmacognosie...).

Les discussions concernant les programmes se sont appuyées sur un programme iranien, mis en place récemment, et sur notre programme en cinq sessions en cours de réalisation (cf. annexe 4).

Il est apparu, en conformité avec les conclusions de la mission Pr. Collombel – Dr. Marcel d'octobre 2003, que la chimie analytique devrait comporter deux modules distincts. Le premier serait dédié aux équilibres en solution, le second serait consacré à l'analyse instrumentale et aux méthodes séparatives. Chaque module devrait comporter des cours magistraux mais également des travaux pratiques et des enseignements dirigés.

En l'état actuel (cf. état des lieux) la mise en place des T.P. est conditionnée par l'arrivée du matériel et des produits chimiques (mission Karen Gaudin, juillet prochain). Les enseignants afghans souhaitent effectuer un nombre important de manipulations (le programme iranien en comporte 16 rien que pour l'analyse des solutions). Quant à moi j'ai beaucoup insisté sur la nécessité de travailler en groupe de matières « pour ne pas disperser ses forces » et j'ai donné la tendance actuelle en France de différencier les T.P. en gestes de base (communs à plusieurs disciplines), spécifiques et coordonnés (enchaînement de manipulations).

J'ai aussi insisté sur la nécessité de mettre en place des enseignements dirigés en groupes restreints (existeraient sous l'appellation séminaire mais je n'ai pu savoir ni combien d'heures ni dans quelles disciplines), ce qui demandera un investissement conséquent de la part des enseignants (actuels et futurs).

Nous avons également convenu qu'à la formation de base donnée au début du cursus il convenait d'ajouter au cours des études les notions de BPL, de normes, de validation des appareils, de qualité des résultats, de contrôle-qualité des produits, d'assurance-qualité (produits pharmaceutiques, analyses biologiques).

Il serait également souhaitable en fin de cursus pour les étudiants qui se destinent à l'industrie, à la biologie et au contrôle des produits pharmaceutiques de compléter les méthodes analytiques (appariement d'ions, chimiluminescence...) et de donner des compléments sur les techniques sophistiquées (R.M.N., spectrométrie de masse, électrophorèse capillaire...).

Conclusion

La mission s'est déroulée sans problème majeur. Les objectifs pédagogiques vis à vis des étudiants et des enseignants ont été atteints, la totalité du programme prévu a été dispensé. A présent les étudiants possèdent les bases théoriques concernant les équilibres en solution ce qui devrait leur permettre d'aborder les T.P. de chimie analytique avec profit (but de la prochaine mission) et aussi de résoudre des exercices simples (à discuter avec Karen Gaudin). D'après moi la résolution, de ces petits problèmes de chimie, devraient être du ressort des enseignants afghans (suite à une préparation en commun), cela dans un but de formation et également d'investissement de leur part dans la matière.

Les rapports avec les enseignants, en particulier ceux de ma discipline, se sont révélés très cordiaux, un climat de confiance s'est très vite instauré, ce qui a permis d'avoir des discussions ouvertes aussi bien, sur le déroulement et le contenu des enseignements, que sur le programme de chimie qui devrait entrer en vigueur avec l'adoption du nouveau cursus des études pharmaceutiques.

L'assistance à la conférence et la qualité des débats qui a suivi montre aussi, à l'évidence, le désir d'ouverture de nos collègues afghans vers les nouvelles orientations scientifiques.

Ces remarques positives ne sauraient faire oublier les handicaps du pays cumulés ces dernières années et qui se traduisent par un manque tragique de moyens matériels et dans une moindre mesure par un déficit en ressources humaines.

Néanmoins si un vrai partenariat s'instaure, si les aides en matériel se concrétisent, si des améliorations de carrière et de rémunération sont envisageables pour les enseignants il sera possible de faire évoluer les mentalités assez rapidement. Je le crois d'autant plus que la jeune génération, celle des étudiants apparaît dynamique et c'est sur elle qu'il faut compter pour assurer le développement scientifique et, tout au moins à moyen terme, ranimer par des coopérations efficaces le secteur recherche, élément essentiel de la formation universitaire.

Gino RONCO
Kaboul
Mai 2004

Rapport de mission validé en juin 2004
par l'Ambassade de France à Kaboul
- Les constats et propositions appartiennent à l'auteur -

ANNEXE 1

Recrutement et promotion des enseignants

Le recrutement des enseignants à l'Université se fait au niveau maîtrise ou licence parmi les meilleurs étudiants. Si plusieurs candidats la sélection s'effectue par concours (examen des cadres) ou par oral (exposé). A la faculté de pharmacie les candidats doivent faire les deux (concours et exposé), ils doivent être soit pharmacien soit scientifique pour les matières MPCB (Maths, Physique, Chimie, Biologie).

Le premier grade est celui de cadre stagiaire (pour une durée d'un an), normalement il n'intervient pas devant les étudiants sauf en cas de pénurie d'enseignants, il aide aux travaux pratiques et en recherche et il suit les cours des professeurs.

Le deuxième grade, équivalant à celui d'assistant (pour une durée de trois ans), il assure les T.P. et il doit faire de la recherche, actuellement essentiellement bibliographique.

Le troisième grade, équivalant à celui de maître-assistant (pour une durée de trois ans minimum), il a en charge les T.P. et les E.D. (séminaires) et peut donner des cours. Pour passer au grade supérieur il doit avoir produit 2 publications, mené un sujet de recherche et faire un exposé sur un thème imposé.

Le quatrième grade, équivalant à celui de maître-assistant première classe (pour une durée de trois ans minimum), a les mêmes charges que le précédent. Pour passer au grade supérieur il doit avoir produit 4 publications supplémentaires, mené un sujet de recherche ou une traduction et faire deux conférences sur des thèmes imposés.

Le cinquième grade, équivalant à celui de professeur deuxième classe (appelé associé¹) (pour une durée de trois ans minimum), donne des cours et dirige les recherches. Pour passer au grade supérieur il doit avoir fait 4 publications supplémentaires, mené un sujet de recherche ou produire un livre d'enseignement et faire deux conférences sur des thèmes imposés.

Le sixième grade, équivalant à celui de professeur première classe (appelé associé²) (pour une durée de trois ans minimum), a les mêmes charges que le précédent. Pour passer au grade supérieur il doit avoir mené deux sujets de recherche ou produire des livres d'enseignement et faire deux conférences sur des thèmes imposés.

Le dernier grade, équivalant à celui de professeur classe exceptionnelle (appelé senior) dirige le département.

ANNEXE 2

Projet de programme de formation du contrôle chimique des produits pharmaceutiques (en conformité avec les directives de l'organisation mondiale de la santé)

Le programme se déroulera en 5 sessions comprenant les bases théoriques de l'analyse qualitative et quantitative et des applications pratiques portant sur la mise au point de dosages, l'identification des molécules organiques et inorganiques, etc...

1^{ère} session : 1-15 avril, Karen Gaudin

Méthodes de dosage en milieu aqueux

- structure de l'eau : notion de solution, notion d'activité
- réaction acide-base (notion d'acide, notion de base, calcul du pH, solution tampon)
- établissement de courbe de titration
- applications au contrôle des produits pharmaceutiques :
 - préparation de solutions titrées ()
 - contrôle des solutions titrées ()
 - préparation de solutions tampons ()

2^{ème} session : 15-30 mai, Gino Ronco

Méthodes de dosage en milieu aqueux

- réaction d'oxydo réduction
- réaction complexométrie
- réaction de solubilisation et de précipitation
- applications au contrôle des produits pharmaceutiques :
 - méthode de Karl Fischer (dosage de l'eau)
 - indice d'iode (quantification des doubles liaisons)
 - dosage des ions métalliques

Méthodes électriques

- potentiométrie
- ampérométrie
- coulométrie
- polarographie
- électrodes spécifiques
- applications au contrôle des produits pharmaceutiques :
 - dosage des ions (calcium, fer, etc)
 - pharmacopée

3^{ème} session : 1-15 juillet, Karen Gaudin

Mise en place du laboratoire et des bonnes pratiques

- installation et mise en route de l'appareillage
- formation des techniciens
- Approche théorique (sous forme de conférence ou table ronde)
- application à la qualification d'appareillage (précision, exactitude, robustesse)

4^{ème} session : octobre, Henri Pinatel

Notions théoriques et pratiques de spectroscopie

- Spectrophotométrie UV/Visible
- Spectrométrie infrarouge (IR)
- Spectrométrie d'émission (photométrie de flamme)
- Spectrométrie d'absorption atomique
- Spectrométrie de fluorescence
- applications au contrôle des produits pharmaceutiques :

-dosage et identification des substances médicamenteuses et toxiques

Méthodes séparatives non-chromatographiques

-extraction liquide-liquide

-séparation par rupture de phase

-applications au contrôle des produits pharmaceutiques :

-distillation

-extraction chloroformique (suppositoires, granules)

Dernière session : éventuellement en 2005 pour les étudiants de cinquième année

Notions théoriques et pratiques de chromatographie

-chromatographie sur couche mince

-chromatographie sur colonne remplie

-chromatographie en phase gazeuse

-chromatographie en phase liquide à haute pression

Identification des molécules bioactives

-résonance magnétique nucléaire (RMN)

-spectrométrie de masse

Bibliographie