IRES - 2, rue de la Durance – EUROPARC - 67100 STRASBOURG – Tél. 03.69.61.46.00 – info@kudzuscience.com

1 | Objet du rapport d'analyse

Le présent rapport a pour objet l'identification et la quantification du Tofacitinib (Tofacitinib citrate CAS 540737-29-9) dans un comprimé.

2 | Informations sur l'échantillon

Les informations concernant l'échantillon sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Référence	Médicament	Principe actif	Teneur nominale	Date de réception	Dates d'analyse
108814	Tofacinix	Tofacitinib (Tofacitinib citrate CAS 540737-29-9)	5 mg	14/11/2018	Du 23/11/2018 au 03/12/2018

Du prélèvement jusqu'à l'analyse, l'échantillon a été conservé dans son emballage d'origine à une température de 4°C et à l'abri de la lumière.

Des photographies de l'emballage et du comprimé sont présentées ci-dessous

Photographies du médicament et de son emballage d'origine

Les informations indiquées sur l'emballage sont :

Face avant/arrière

- 5 mg dans un hexagone orange
- 30 Tablets
- Tofacinix imprimé en 2 couleurs (bleu et orange) et sous-titrée Tofacitinib Citrate INN
- Inscriptions en braille

IRES - 2, rue de la Durance – EUROPARC - 67100 STRASBOURG – Tél. 03.69.61.46.00 – info@kudzuscience.com

- BEACON® Pharmaceuticals Limited
- Each film coated tablet contains Tofacinitb Citrate INN equivalent to Tofacinitib 5 mg

Tranche 1

- Manufactured By, Beacon Pharmaceuticals Limited, Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh
- Only for export
- 2x 2D barcode
- B/N: 3200004
- MFG.: SEP 18
- EXP. : AUG 20
- REF. : 441

Tranche 2

- Usual Dosage : See prescribing information
- Warning : Keep out of the reach of children
- Storage: Store in a cool and dry place, away from light
- Mfg. Lic. No.: 258 & 477
- MA. No.: 341-320-058
- 2D Barcode

3 | Principe de l'analyse

Le comprimé est pesé puis réduit en poudre à l'aide d'un mortier et d'un pilon en porcelaine.

Une masse précise de la poudre de l'échantillon est transférée dans une fiole jaugée et le volume complété jusqu'au trait de jauge avec un solvant organique. Trois préparations distinctes sont réalisées. Les solutions obtenues sont diluées puis analysées :

1. Par chromatographie liquide couplée avec une détection par spectrométrie de masse (LC/MSMS) pour l'identification et la confirmation de la nature du principe actif ;
2. Par chromatographie liquide couplée avec une détection UV (LC-UV) pour la quantification du principe actif. Le signal mesuré (aire du pic chromatographique) pour chaque solution diluée a été comparé au signal mesuré (aire du pic chromatographique) pour des échantillons de concentrations connues préparés à partir d'un standard de référence de pureté contrôlée.

IRES - 2, rue de la Durance – EUROPARC - 67100 STRASBOURG – Tél. 03.69.61.46.00 – info@kudzuscience.com

4 | Résultat de l'analyse

4.1 | Identification et confirmation du principe actif

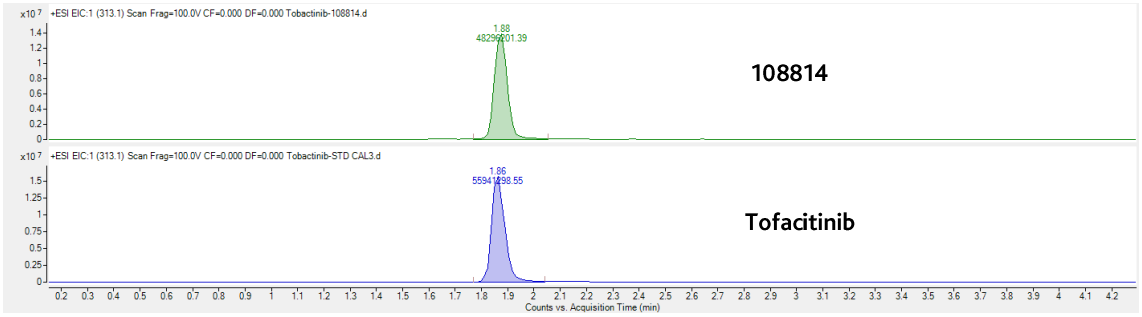
L'identification et la confirmation du principe actif ont été réalisées par LC/MSMS selon trois critères :

- Correspondance des temps de rétention pour la substance contenue dans l'échantillon et le standard de référence ;
- Correspondance du spectre de masse (MS) avec celui du standard de tofacitinib ;
- Correspondance du spectre de masse des ions produits (MSMS) avec celui du standard de tofacitinib.

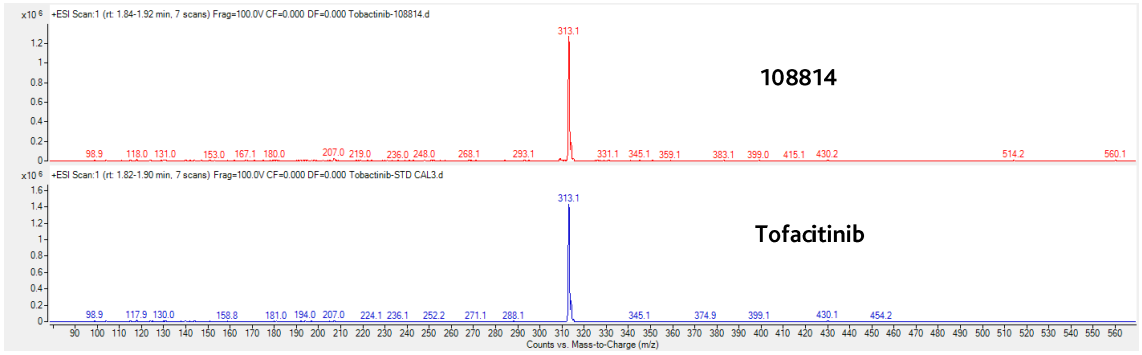
Le tableau suivant présente les résultats obtenus pour l'échantillon analysé :

Critère	Conformité
Temps de rétention	OK
Spectre de masse MS	OK
Spectre de masse MSMS	OK

Le chromatogramme obtenu est présenté ci-dessous pour l'échantillon de référence (Tofacitinib) et l'échantillon (108814) :

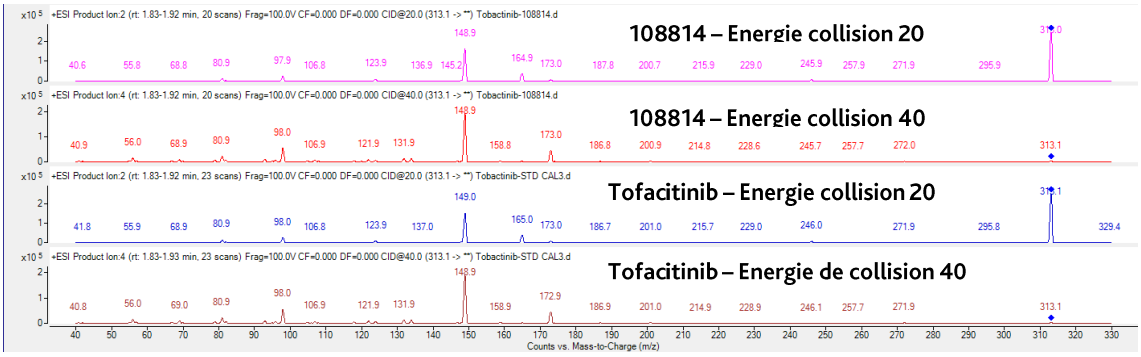


Le spectre de masse (MS) du pic chromatographique à 1,88 minutes est présenté ci-dessous pour l'échantillon de référence (Tofacitinib) et l'échantillon inconnu (108814) :



IRES - 2, rue de la Durance – EUROPARC - 67100 STRASBOURG – Tél. 03.69.61.46.00 – info@kudzuscience.com

Le spectre de masse des ions produits (MSMS) du pic chromatographique à 1,88 minutes est présenté ci-dessous pour l'échantillon de référence (Tofacitinib) et l'échantillon inconnu (108814) :



4.2 | Quantification du principe actif

Les résultats de l'analyse quantitative sont présentés dans le tableau suivant :

Référence	Principe actif	Teneur Nominale Tofacitinib	Teneur Mesurée[1] Tofacitinib	Teneur Mesurée[1] Tofacitinib Citrate	% par rapport à la teneur attendue
108814	Tofacitinib	5,000 mg	**4,200 mg IC[2] [4,041 – 4,361]**	6,782 mg	**84,0%**

[1] Résultats des analyses réalisées [2] IC : Intervalle de confiance 95%

5 | Conclusions

Un comprimé a été analysé pour l'identification et la quantification d'un principe actif pharmaceutique.

L'analyse réalisée a confirmé la présence de tofacitinib à une teneur de 4,200 mg dans l'échantillon analysé. La teneur mesurée en principe actif correspond à 84,0% de la teneur attendue pour le médicament. **Cette teneur n'est pas conforme par rapport aux exigences européennes** (Directive 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet 1991) concernant l'écart maximum toléré (± 5%) par rapport à la teneur en principe actif au moment de la fabrication (entre 95 et 105% de la teneur attendue).

Il est fortement recommandé de ne pas consommer ce médicament en raison du sous-dosage du principe actif.

Note : Les résultats des analyses réalisées sont indicatifs et ne garantissent pas la conformité du médicament concernant la présence d'impureté(s), de solvant(s) résiduel(s), ou de la nature et de la teneur en excipient(s). Seul le dosage quantitatif du principe actif a été réalisé.

Rapport validé le 03/12/2018
Vincent PEYNET, Ph.D.,
Directeur