

DELPHINE OZIL, responsable des affaires pharmaceutiques chez Albhades Provence



MÉTAUX LOURDS ALBHADES PROVENCE A SUIVI DE PRÈS LES TRAVAUX DE L'USP POUR LA MISE À JOUR DU CHAPITRE <231> «HEAVY METALS» ET SE PROPOSE DE FAIRE LE POINT SUR L'ÉVOLUTION DE CE RÉFÉRENTIEL, AUJOURD'HUI PARU.

Selon l'USP, le temps est compté

Après une étude comparative du dosage de 14 éléments par la méthode II (précipitation des sulfites) de l'USP avec le dosage de ces mêmes éléments par ICP-MS, la pharmacopée américaine n'a pu faire qu'un constat d'échec quant au recouvrement des valeurs entre les 2 méthodes.

Si le recouvrement était bon sur l'argent, il était inférieur à 50 % pour 8 éléments (Pb, As, Cd, Pd, Pt, Bi, Mo, In) et il n'y avait pas de recouvrement pour 5 éléments (Se, Sn, Sb, Ru, Hg). C'est dans ce contexte que les chapitres <232> et le chapitre <233> sont parus le 01/02/2013. Leur application se fera à partir du 1/05/2014, ce qui laisse à peine plus d'un an aux industriels pour intégrer les exigences de ces chapitres et

donc valider les méthodes. Le chapitre <232> «Elemental Impurities-Limits» concerne surtout les industriels et précise notamment les 15 métaux à doser et les valeurs maximales journalières pour ces éléments. Les 4 métaux : Pb, As, Hg et Cd seront systématiquement dosés. Les autres métaux, pouvant provenir soit d'une contamination environnementale soit du process (catalyseurs), seront dosés en fonction d'une analyse de risque réalisée par les industriels. Selon le type de produit (fini, substance active ou excipient), les limites ne seront pas définies de la même façon. Le tableau 1 présente les doses journalières maximales autorisées pour les 15 éléments dans un médicament administré par

voie orale ou parentérale (volume \leq 100 ml) chez une personne de 50 kg. Le tableau 2 présente les concentrations limites des 15 éléments pour un principe actif ou un excipient entrant dans la composition d'un médicament dont la dose journalière maximale autorisée est \leq 10 μ g/jour. Pour l'évaluation analytique (par dosage), le produit de la valeur mesurée sur le produit fini par la posologie maximale devra être inférieur à la dose journalière maximale autorisée. L'estimation de la quantité de métaux dans le produit fini pourra être faite soit par un dosage sur le produit fini lui-même, soit en faisant la somme, pour chaque élément, des quantités apportées par

les ingrédients :

$$\sum m_1 (C_m \times W_m) \times D_D$$

m = chaque ingrédient utilisé pour la fabrication d'une dose unitaire
 C_m = concentration mesurée de l'élément dans l'ingrédient (μ g/g)
 W_m = quantité de l'ingrédient par unité de conditionnement
 D_D = posologie journalière maximale en nombre d'unités de conditionnement.

Cette valeur devra être inférieure ou égale à la dose journalière maximale autorisée.

Le chapitre <233> «Elemental Impurities-Procedures» traite des techniques instrumentales pouvant être utilisées et des procédures pour les contrôles de routine (procédure 1 par ICP-OES et procédure 2 par ICP-MS). Ce chapitre traite également des validations de méthode dans le cas d'une procédure alternative instrumentale ou non. Pour le dosage des éléments minéraux, il existe 4 techniques instrumentales basées sur des principes différents, et ayant chacune ses avantages et ses inconvénients. Albhades Provence possède ces 4 techniques :

- la Spectroscopie d'Absorption Atomique (SAA) four,
- la Spectroscopie d'Absorption Atomique flamme,
- l'ICP-OES (Plasma à couplage inductif spectrométrie d'émission atomique)
- l'ICP-MS (Plasma à couplage inductif spectrométrie de masse).

La SAA est basée sur le principe de la mesure, à une longueur d'onde déterminée par une lampe à cathode creuse monoélémentaire, de l'absorbance de la lumière produite par l'échantillon à partir d'une source thermique (flamme ou four). Le recul sur cette technique est assez important du fait de son ancien-

Tableau 1 : Impuretés élémentaires dans les médicaments

Éléments	Dose journalière maximale autorisée par voie orale (μ g)	Dose journalière maximale par voie parentérale volume \leq 100 ml (μ g)
Arsenic inorganique	1.5	1.5
Cadmium	25	2.5
Plomb	5	5
Mercure inorganique	15	1.5
Chrome	NA*	NA*
Cuivre	1 000	100
Molybdène	100	10
Nickel	500	50
Palladium	100	10
Platine	100	10
Vanadium	100	10
Osmium	100	10
Rhodium	100	10
Ruthénium	100	10
Iridium	100	10

NA = non applicable

* Pour le chrome, la toxicité est problématique uniquement sur les médicaments administrés par inhalation où la dose journalière maximale autorisée a été fixée à 25 μ g/jour

neté, mais cette technique présente l'inconvénient de ne pas pouvoir doser tous les éléments (la température de la source étant trop faible). L'ICP-OES est basée sur le principe de la mesure des longueurs d'onde spécifiques émises par l'échantillon à partir d'une source plasma à haute température sous Argon. Cette technique récente bénéficie de technologies modernes. Elle offre la possibilité de détecter simultanément la quasi-totalité des éléments du tableau périodique et permet la mise en évidence d'interférences. Le seuil de cette technique est de l'ordre de 0,1 mg/l sur une solution standard.

L'ICP-MS est basée sur le principe de la mesure par spectrométrie de masse des ions émis par l'échantillon à partir d'une source plasma à haute température sous Argon. Cette technique, assez similaire à l'ICP-OES, présente en plus l'avantage de permettre de mesurer plusieurs isotopes pour un même élément. Le seuil de cette technique est de l'ordre de 1 µg/l sur une solution standard.

Concernant le chapitre <233>, le point fort de l'évolution de l'USP est le choix de méthodes instrumentales modernes permettant une détection multiélémentaire : l'ICP-OES et l'ICP-MS.

En pratique, les métaux lourds As, Cd, Pd et Hg seront dosés en ICP-MS et les autres métaux en

Tableau 2 : Impuretés élémentaires dans les principes actifs et excipients

Éléments	Concentration limite (µg/g) par voie orale Dose maximale autorisée ≤ 10 g/jour	Concentration limite (µg/g) par voie parentérale (V ≤ 100mL) Dose journalière maximale autorisée ≤ 10 g/jour
Arsenic inorganique	0.15	0.15
Cadmium	2.5	0.25
Plomb	0.5	0.5
Mercure inorganique	1.5	0.15
Chrome	NA*	NA*
Cuivre	100	10
Molybdène	10	1.0
Nickel	50	5.0
Palladium	10	1.0
Platine	10	1.0
Vanadium	10	1.0
Osmium	10	1.0
Rhodium	10	1.0
Ruthénium	10	1.0
Iridium	10	1.0

NA = non applicable

* Pour le chrome, la toxicité est problématique uniquement sur les médicaments administrés par inhalation où la concentration limite a été fixée à 2,5 µg/g pour un médicament dont la dose journalière maximale autorisée est ≤ 10 g/jour.

ICP-OES ou en ICP-MS en fonction des éléments recherchés. La SAA four, qui avait été initialement envisagée, a finalement été écartée au motif que, même si les analystes possèdent sur cette technique un bon recul, elle n'en demeure pas moins dépassée et présente l'inconvénient d'une détection monoélémentaire. Le chapitre <233> décrit les para-

mètres à prendre en considération pour valider les méthodes soit en essai limite soit en dosage. En essai limite, la fidélité (réalisée sur 6 échantillons dopés), la justesse et la spécificité sont vérifiées. Pour le dosage quantitatif, la validation intègre les paramètres d'exactitude, de fidélité (répétabilité et fidélité intermédiaire), de spécificité, de linéarité et de limite de quantification.

Les guidelines ICH exigent pour les validations de méthodes, la réalisation des essais sur 2 jours différents avec au moins 2 techniciens et si possible avec du matériel différent et des critères d'acceptation souvent proches de 2 à 5 %. Les protocoles de validation et les critères d'acceptation définis dans le chapitre <233> sont moins restrictifs. D'après son expérience et, compte tenu du fait qu'Albhadès Provence mesure des impuretés à des concentrations extrêmement faibles (de l'ordre du ppm, ppb), soumises à de fortes

variations intra ou inter-lot, les critères d'acceptation du chapitre <233> semblent logiques et justifiés. Ces chapitres, parus début février, seront applicables aux 01/05/2014. Le temps est donc compté pour les industriels qui devront valider les méthodes selon le chapitre <233>, sur les produits ou matières actuellement analysés selon le chapitre <231>. Passer d'un test pailleuse à une mesure instrumentale réalisée sur des équipements de haute technologie et nécessitant une expertise pointue ne sera pas sans difficulté. Albhadès Provence expert dans les validations de méthode, et notamment sur ces équipements, accompagne déjà ses clients sur l'évaluation du risque au travers des screening multiélémentaires. Par la suite, une harmonisation des Pharmacopées devrait avoir lieu, la Pharmacopée Européenne devrait donc également faire évoluer ses méthodes pour les métaux lourds. ■

PRÉSENTATION D'ALBHADES PROVENCE

Forte d'un système qualité mature, approuvé par la FDA, certifié Certipharm et accrédité Cofrac sur la microbiologie et les endotoxines, Albhadès Provence affiche une croissance à 2 chiffres pour 2012 sur le secteur des produits de santé (pharmaceutique, cosmétique et dispositifs médicaux). Une quarantaine de collaborateurs, un chiffre d'affaires de 3,4 millions d'euros, des investissements doublés sur 2011, Albhadès Provence confirme sa présence sur le secteur des produits de santé. La réunion de six

plateaux techniques sur un même site de 3500 m² constitue l'un des points forts de cette structure. L'analyse microbiologique, la biologie cellulaire, la chimie organique, la chimie minérale, l'analyse structurale et les essais mécaniques, sont le cœur de métier de cette entreprise. Son organisation, permet à ses clients, malgré la diversité des prestations, de pouvoir s'adresser à un interlocuteur unique pour l'ensemble des prestations, tout en étant spécialiste sur chacun des domaines