



HAL
open science

Optimisation de la préparation d'échantillon et de l'analyse d'impuretés élémentaires dans des médicaments par ICP-MS

Ines Korbi, Mathieu Menta, Houyem Abderrazek, Olivier François Xavier Donard, Fabienne Séby

► **To cite this version:**

Ines Korbi, Mathieu Menta, Houyem Abderrazek, Olivier François Xavier Donard, Fabienne Séby. Optimisation de la préparation d'échantillon et de l'analyse d'impuretés élémentaires dans des médicaments par ICP-MS. SPECTRATOM 2022, May 2022, Pau, France. hal-04100181

HAL Id: hal-04100181

<https://univ-pau.hal.science/hal-04100181>

Submitted on 17 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Optimisation de la préparation d'échantillon et de l'analyse d'impuretés élémentaires dans des médicaments par ICP-MS

Ines KORBI^{a, b, c, d}, Mathieu MENTA^d, Houyem ABDERRAZAK^c, Olivier F.X. DONARD^a, Fabienne SEBY^d

a : IPREM/ Université de Pau et des Pays de l'Adour, CNRS UMR 525, Hélioparc 64000 Pau, France

b: INSAT: Institut national des sciences appliquées et de technologies, 676 INSAT Centre Urbain Nord B, Tunis Cedex 1080, Tunisie

c : INRAP, Pôle Technologique de Sidi Thabet 2020, Tunisie

d : UT2A, Technopole Hélioparc, 2 avenue du Président Angot 64053 PAU Cedex 9, France

Introduction & objectifs

L'industrie pharmaceutique se situe à haut niveau d'assurance qualité dans le contrôle des produits afin d'assurer la protection de la santé publique. En ce qui concerne les impuretés métalliques, le guide ICHQ3D a sélectionné 24 impuretés élémentaires ainsi que leurs doses journalières permises. La pharmacopée américaine recommande l'ICP-MS comme technique d'analyse. Un médicament pour les maladies cardiovasculaires a été sélectionné pour l'optimisation de l'étape de la préparation de l'échantillon ainsi que pour l'optimisation de l'étape de l'analyse pour atteindre des taux de recouvrement exigé par l'ICHQ3D entre 70% et 150%.

Echantillon étudié

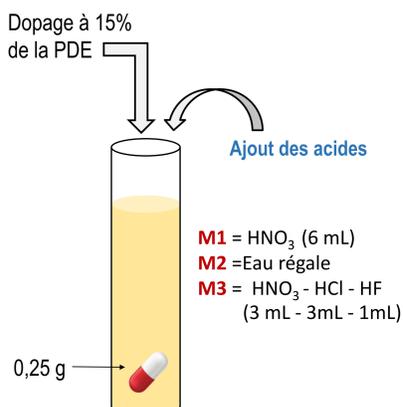
Echantillon	Excipients	Lignes directrices de l'ICHQ3D
Principe actif: Rosuvastatine	- Lactose monohydraté - Dioxyde de titane (E171) - Oxyde de fer jaune - Crospovidone - Cellulose microcristalline - Stéarate de magnésium	<ul style="list-style-type: none"> 70% < Taux de recouvrement < 150% Linéarité: $r \geq 0,995$ LOD et LOQ < concentrations limites

Optimisation de l'étape de préparation d'échantillon

Protocole de minéralisation

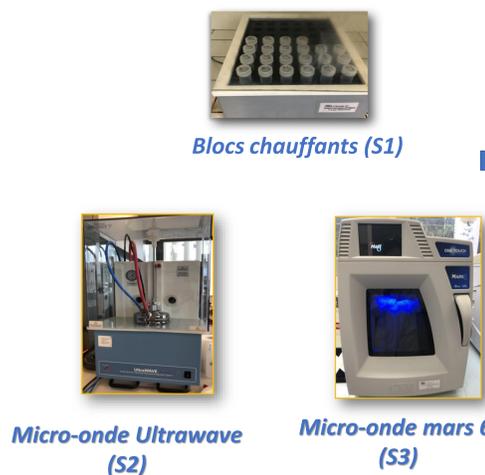
➤ **Minéralisation par voie humide:** dégradation de la matrice par ajout d'acides et par chauffage

Mélanges d'acides



➤ **M3: mélange d'acides le plus efficace**
Dégradation plus complète de la matrice en présence de HF

Systèmes de chauffage étudiés



Protocole de chauffage

➤ **Critère de sélection selon l'ICHQ3D:** Taux de recouvrement des éléments T(%) entre 70% et 150%

Éléments avec taux de recouvrement entre 70 et 150 % (X)												
Élément	Li	V	Cr	Co	Ni	Cu	As	Se	Mo	Ru	Rh	Pd
M3 + S1			X	X	X		X	X	X	X	X	X
M3 + S2	X							X	X	X	X	X
M3 + S3							X	X	X	X	X	X

Élément	Ag	Cd	Sn	Sb	Ba	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb
M3 + S1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
M3 + S2		X	X		X		X	X	X	X	X	X
M3 + S3	X	X	X	X	X		X	X	X			

☐ **Système de chauffage sélectionné pour l'optimisation de l'analyse**

Optimisation de l'analyse

Seuil de teneurs en impuretés élémentaires selon l'ICHQ3D

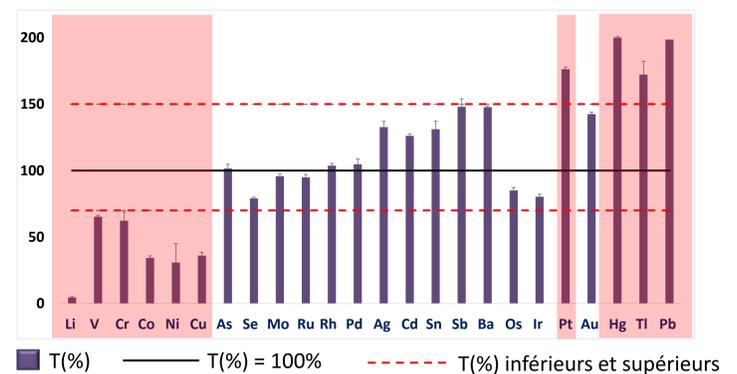
Seuil de contrôle à 30% des doses journalières permises (PDE)

Élément	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
30% PDE (µg/g)	0,15	0,15	0,45	0,9	1,5	3	6	0,24	3	3	3	3
Classe	1	1	1	1	2A	2A	2A	2B	2B	2B	2B	2B

Élément	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
30% PDE (µg/g)	3	3	4,5	4,5	3	16,5	36	42	90	90	180	330
Classe	2B	2B	2B	2B	2B	3	3	3	3	3	3	3

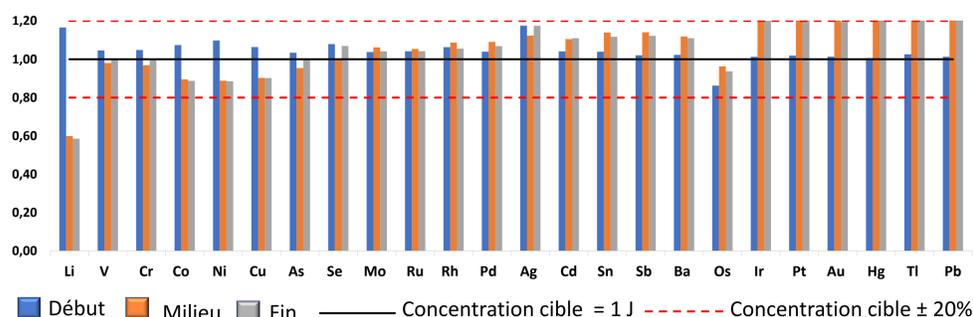


Etalonnage externe avec étalon interne (Y)



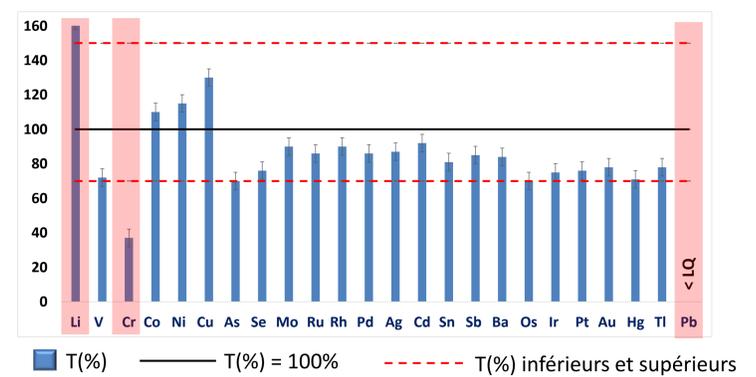
Etude de la stabilité du signal lors de la séquence d'analyse

Une solution de contrôle à une concentration connue (1 J, avec J = 30 % PDE) est injectée au début, au milieu et à la fin de la séquence d'analyse



➔ Nécessité d'un temps de stabilisation de l'ICP-MS avant analyse

Ajouts dosés



➔ Effets de matrice importants pouvant être corrigés par une quantification par ajouts dosés.

Conclusion & perspectives

Parmi les minéralisations testées, il n'y a pas une minéralisation qui permet d'obtenir des taux de recouvrement valides pour tous les éléments mais l'ajout de HF permet une dégradation de certains excipients, non minéralisés avec les autres mélanges d'acides.

L'optimisation de la méthode d'analyse montre que les médicaments engendrent de forts effets de matrice que l'ajout d'un seul étalon interne ne permet pas de corriger. Il est donc indispensable de réaliser une quantification par ajouts dosés. Dans ces conditions, les taux de recouvrements sont dans les critères d'acceptation de l'ICHQ3D pour la plupart des éléments. Les teneurs en éléments traces sont toutes inférieures à 30 % de la PDE, ce qui montre un très faible risque pour la santé. Malgré cette première étude d'optimisation, il est encore nécessaire de limiter ces forts effets de matrice sur l'analyse par ICP-MS. Dans cet objectif, une quantification par dilution isotopique associée à l'utilisation d'un ICP-MS triple quadrupole est envisagée.