

Clément Nino¹, Clément Nobilet¹, Bernard Do¹, Mélisande Bernard¹

¹ Département Laboratoires, Pôle EPHP, AGEPS, AP-HP, Paris

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, le Département Laboratoires de l'AGEPS réalise le contrôle qualité des 3 formules d'oligo-éléments (OE) produites par l'établissement pharmaceutique. Pour se faire, une méthode analytique par ICP-AES (*Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry*) a été développée, permettant l'identification et le dosage de la quasi totalité des éléments présents dans chaque formule.

OBJECTIFS

Une stratégie de qualification (opérationnelle et de performance) de ce système instrumental complexe (ICP OES 720 Varian®) a été menée en 2 phases:

- choix du modèle de manière pertinente et exhaustive : la méthode d'analyses multi paramétriques doit être capable d'éprouver une grande partie des fonctionnalités du système
- définition de critères d'évaluation fiables : ceux de la validation de la méthode multi paramétrique en accord avec les référentiels en vigueur (Pharmacopée EU, ICH, BPF, SFSTP) et tests réalisés sur des échantillons fabriqués en taille réelle

MATERIELS ET METHODE

La qualification opérationnelle (QO) a consisté à sélectionner les longueurs d'ondes (λ) d'intérêt et à fixer les paramètres de l'appareil (puissance, radiofréquence...) de façon à obtenir les meilleures conditions opératoires tout en respectant les spécifications du fabricant.

La qualification de performance (QP) a nécessité de vérifier la conformité du système (résolution, transfert d'énergie, d'échantillon, limites de détection (LOD)/de quantification (LOQ), mesure des dérives). Les essais ont été réalisés avec une solution multi-élémentaire standard incluant les éléments constituant 3 formules d'OE et prenant en compte l'effet matrice (éléments présents, rapport de concentrations).

La méthode de dosage des 3 formules OE a été validé (sélectivité, linéarité, justesse, répétabilité, reproductibilité).

Les qualifications de conception et d'installation ont été garanties par le constructeur au moment de l'installation et de la maintenance.

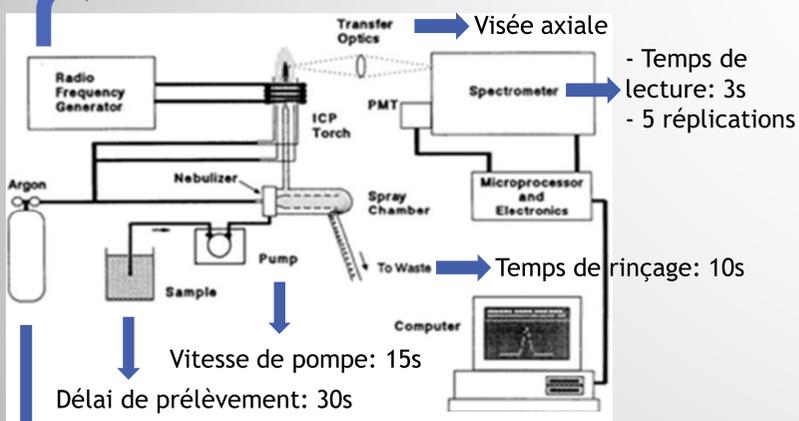
Les données ont été traitées dans Excel®. Les tests statistiques de Student, Fisher et ANNOVA ont été utilisés.

RESULTATS

QO: qualification opérationnelle

1. Choix des λ à partir de la bibliothèque
2. Fixation des paramètres

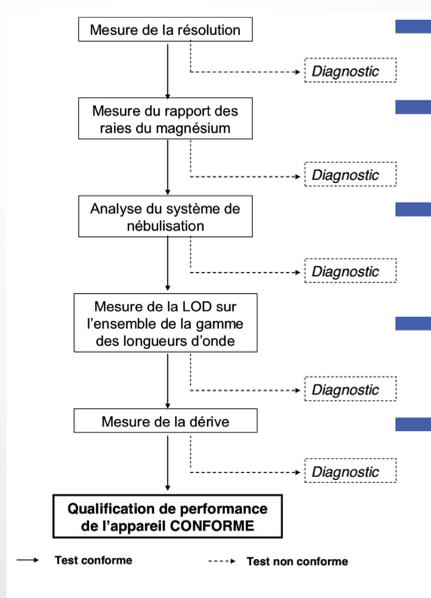
Puissance du générateur: 1,2 kW



Débit du gaz plasmagène:
- Tube ext. et médian: 1,5L/min
- Tube int. 0,75L/min

QP: qualification performance

Solution multi-élémentaire à 5ppm



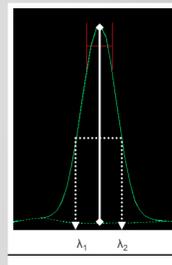
Résolution : mesure de la largeur des pics à mi-hauteur (sur des λ de 167 à 766nm)

Rapport Mg(280,27)/Mg(285,13) = 10 (spécification : 8 à 16)

Transfert de l'échantillon : aucune différence significative entre les moyennes (test de Student) et les variances (test de Fisher) des intensités (I) à T0 et à T30min n'a été observée.

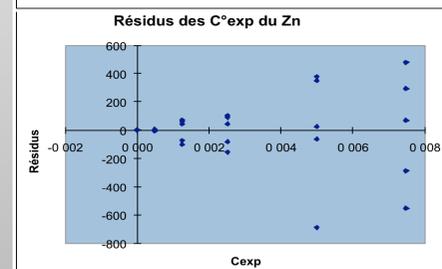
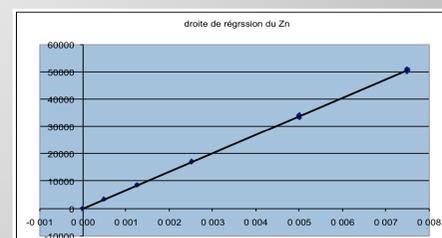
LOD/LOQ (méthode des 10 blancs, LOD=3 σ) : rapports d'I du 1er point de gamme/LOQ compris entre 3,75 et 447

Mesure des résolutions dans le temps (Zn, Ba et Ar) : suivi par une carte de contrôle avec seuil d'alerte (2 σ) et d'action (3 σ)



Validation de la méthode de dosage des 3 formules d'OE

- Sélectivité : l'observation des spectres (I et bruit de fond) a permis de choisir les λ de 1^{ère} intention
- Linéarité : validée sur 3j, gammes multi-élémentaires (5 ou 6 points) des 3 formules + optimisation du choix des dilutions à mettre en œuvre pour chaque formule/élément afin d'être dans ces limites
- Exactitude : taux de recouvrements (TR) de contrôles qualités reconstitués sur 3j pour les 3 formules compris entre 95 et 107%
- Répétabilité: TR conformes et CV intra-journalier < 3%
- Fidélité intermédiaire : TR conformes et CV inter-journalier < 3%



CONCLUSIONS

Dans les conditions d'utilisation établies, adaptées à de large gamme de concentrations et au facteur multi-élémentaire pouvant en pratique gêner l'analyse (effet matrice, bruit de fond, perte de spécificité ou de sensibilité), nous avons pu montrer que les points de gamme et les CQ choisis, répondent parfaitement aux critères de qualité admis, avec une bonne reproductibilité.

Afin de répondre aux standards de qualité, nous avons réalisé la qualification (QO, QP) de notre méthode de dosage par ICP-AES des 3 formules d'OE (B, RDR, préma) produits par l'AGEPS. La méthodologie et le protocole mis en œuvre peuvent facilement être mis à profit lors de la requalification de l'appareil ou pour la validation d'une autre méthode instrumentale complexe. De plus, ceci a permis l'amélioration de la méthode de dosage en routine.

REFERENCES

Rapport de commission de SFSTP, Guide de validation analytique (1992), validation des procédures analytiques quantitatives (2003, 2006)
Pharmacopée européenne 7.2 (2.2.58)

CONTACT

Adresse e-mail: melisande.bernard@eps.aphp.fr
ninoclement@gmail.com