

Évaluation sur les risques d'une présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA



François-Xavier MARTIN: Expert analytique laboratoire UPSA

Évaluation sur les risques d'une présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA

Deux sources potentielles d'une présence de nitrosamines dans un produit fini

- Nitrosamines issues des matières premières: Évaluation sur les risques de formation de nitrosamines dans les matières premières (PM)
- Nitrosamines générées tout au long du procédé de fabrication d'un produit fini: Évaluation sur les risques de formation de nitrosamines dans les produits finis (PF) du laboratoire UPSA

Évaluation sur les risques d'une présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA

Complexité de réaliser une évaluation du risque

- Évolutions des requis réglementaires au cours du temps: le nombre des nitrosamines à rechercher et les normes associées: évolutifs au cours du temps.
- Pas d'harmonisation entre les différentes autorités de santé: PE, USP, Suisse ...
- Les nitrosamines recherchées:
 - NDMA et NDEA (SARTAN)
 - NDMA, NMBA, NDEA, NDIPA, NEIPA (Suisse 2019)
 - NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA et NMBA
 - NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NMBA, MENP, NMPA, NDBA et autres (au 24/06/21)
- Normes associées: évolutives au niveau de l'EDQM
 - ppb (PE: 30 ppm, avec aucune notion du ppm)
 - ng/jour (26,5 ng/jour pour certaines nitrosamines; 96,0 ng/jour pour d'autres et 18 ng/jour non référencées)
 - 10 % de la norme (soit 2,65 ng/jour ou 9,60 ng/jour et 1,8 ng/jour pour les nitrosamines sans donnée de toxicité)
 - somme des teneurs

Évaluation sur les risques d'une présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA

Évaluation sur les risques de présence de nitrosamines dans les matières premières

Questionnaire pour les fournisseurs de MP (matières premières).

- 170 MP dont 25 API (principes actifs).

Analyse des réponses du questionnaire.

- Sur les 170 retours, un seul fournisseur a fourni des résultats de dosage des nitrosamines avec une LOQ < 1% de la norme 26,5 ng/jour.
- Quelques fournisseurs ont rendu une évaluation avec des valeurs des dosages des nitrosamines: non exploitable par le laboratoire UPSA car LOQ > 26,5 ng/jour.
- La majeure partie des retours est réalisée sur de la théorie.
- Réponse générale: « négligeable ».

Interprétation du laboratoire UPSA sur les retours,

- A part un seul retour, pas de certitude sur les risques fournisseurs par rapport aux produits UPSA.

Évaluation sur les risques d'une présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA

Évaluation sur les risques de formation de nitrosamines dans les produits finis (PF) du laboratoire UPSA

Recherche bibliographique.

- Plusieurs mécanismes réactionnels de nitrosation
 - en milieux liquides (aqueux et non aqueux)
 - par voie atmosphérique (NOx de l'air)

Analyse des procédés de fabrication des produits finis UPSA.

- Présence ou pas de composés nitrosant.
- Quelles MP (API et excipients) sont susceptibles de produire des nitrosamines
- Qualité de l'eau.
- Impact des NOx atmosphérique (qualité de l'aire et saisonnalité, débits et volumes d'air).

Conclusion.

- Évaluation du risque de présence de nitrosamines dans un PF (intégrant retours fournisseurs + procédé de fabrication UPSA).
- 4 niveaux de risques. Pas de risque, risque faible, risque moyen, risque élevé.
- 1 seule formule sans risque sur une soixantaine de formules.

Évaluation sur les risques d'une présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA

Évaluation du risques de présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA par le dosage des nitrosamines

Quelles normes et quelles techniques?

- Norme 26,5 ng/jour → précision de méthode à 0,1 ng/jour → impossibilité technique.
- Plusieurs techniques: GC/MS; GC/MS-MS; LC/MS-MS-MS → Pas de méthode universelle.

Complexité sur le dosage des nitrosamines dans les PF UPSA: exemple PF contenant du paracétamol

- Formes galéniques: Poudres en sachets 13 g, comprimés de 3 g et plus.
- Teneur en paracétamol: 1 g par comprimé pour posologie 4 g de paracétamol par jour.
- Limité par les techniques instrumentales: LOQ très faibles.
- Exemple 1: 4 comprimés effervescents de paracétamol ayant une masse de 4,6 g → la LOQ par comprimé pour une norme de quantification à 2,6 ng/jour (10% de 26,5 ng/jour) est LOQ = 0,14 ng/g de comprimé.
- Exemple 2: 4 g de paracétamol pour 8 gélules de 500 mg ou 4 comprimés secs de 1 g → LOQ = 0,65 ng/g de paracétamol → effet matrice important (préparation échantillon + analyse instrumentale).

Évaluation sur les risques d'une la présence de nitrosamines dans les produits finis du laboratoire UPSA

Merci pour votre écoute.