

YANNICK
MATHIEU
consultant
chez Aktehom



ACIERS INOXYDABLES Malgré leur très bonne inertie chimique, des aciers inox peuvent entraîner un relargage métallique. Même infinitésimal, il doit être mis sous contrôle.

Le relargage métallique à surveiller

↓ L'acier inoxydable constitue le matériau de contact de choix des applications pharmaceutiques, notamment dans les opérations de fabrication, de stockage et de mise en forme. Les nuances austénitiques (AISI316 et 316L), et à un degré moindre, certains duplex (2304, 2205) sont les plus utilisés lors d'un contact produit. Ce sont des alliages composés majoritairement de fer, chrome, nickel, manganèse et molybdène. Un point d'attention particulier doit être porté aux interactions potentielles entre l'acier inoxydable et le produit pharmaceutique. Une de leurs caractéristiques réside dans la présence d'une couche de passivation conférant une excellente résistance à la corrosion. Cette couche protectrice, contenant des oxydes de chrome et de nickel, se forme après un traitement de passivation pour atteindre une épaisseur de l'ordre de quelques nanomètres. En dehors des réglementations fixées par la pharmacopée US sur la contamination particulière (USP1^[1], 788^[2] et 797^[3]), les principales recommandations sur la teneur admissible des impuretés métalliques proviennent de l'ICH Q3D - Guideline For Elemental Impurities.^[4]

Un relargage potentiel à plusieurs niveaux

Malgré une très bonne inertie chimique des aciers inox, de nombreux paramètres peuvent entraîner un relargage métallique, généralement de quelques dizaines de µg/kg, et donc une potentielle interaction avec le produit. On distingue des paramètres propres au milieu de formulation, comme la nature du tampon,

la durée de contact et la température de stockage qui peuvent entraîner un relargage de fer et à un degré moindre de chrome et nickel. Zhou et al. ont montré que des tampons couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique type citrate, phosphate, acétate, etc. peuvent entraîner un relargage métallique.^[5] Des teneurs en fer jusqu'à 40 µg/kg ont été mises en évidence dans un tampon citrate après un stockage prolongé à 25 °C (pH = 5,5). Le pH a une influence sur la solubilité de certains sels de fer, de chrome ou de nickel. Le relargage de fer est ainsi accentué en milieu acide (pH = 5) alors que celui de nickel et chrome peut avoir lieu à la fois en milieu acide et basique.^[5] La nature, la conformation, la charge de surface spécifique du produit peuvent aussi avoir un impact sur le relargage métallique. Une interaction par adsorption physique ou par formation de complexes en surface de l'acier peut se produire, comme l'a montré l'équipe de Hedberg et al., dans le cas de certaines protéines dans un tampon PBS (pH = 7,4, après un temps de contact de 168 h) entraînant un relargage de manganèse, et à un degré moindre de chrome et de fer.^[6]

Des facteurs liés à la technologie sont d'autres causes possibles d'un relargage métallique. L'usure naturelle de certaines parties métalliques, notamment par abrasion, provenant de centrifugeuses, agitateurs, broyeurs ou pompes peut aboutir à un relargage de particules métalliques. Un point d'attention particulier réside dans la réalisation des soudures. La nuance 316L (L pour Low Carbon)

doit être utilisée en raison de sa meilleure soudabilité et sa teneur en carbone plus faible, empêchant la formation de carbures de chrome favorisant la corrosion à l'endroit des soudures. Aussi, des soudures mal réalisées sont particulièrement sensibles à la corrosion et peuvent contaminer le produit. Des équipements pharmaceutiques qui ne sont pas passivés à intervalle régulier peuvent être confrontés à divers stades de rouging (dépôt d'hydroxydes et/ou d'oxydes de fer) entraînant une contamination possible du produit.^[7] Même à petite échelle, un relargage métallique peut avoir un effet néfaste sur la substance.^[8] Les métaux ont un rôle de catalyseur dans plusieurs réactions de dégradation des protéines, notamment la précipitation de la protéine par action d'un chélate métallique sur les monomères^[9], la catalyse de l'oxydation de certaines protéines par génération de radicaux hydroxyles (réaction de Fenton)^[10], la catalyse de réactions redox entraînant l'auto-oxydation de biomolécules^[11] ou l'accélération de la réaction de Maillard (glycosylation non enzymatique des protéines).^[12]

Une mise sous contrôle via la technologie

Bien que ce relargage métallique se situe généralement à l'échelle infinitésimale, il nécessite une mise sous contrôle rigoureuse et l'emploi de méthodes de prévention efficaces. Lors d'un contact produit, la surface des aciers inox doit présenter un Ra < 0,8 (standards EHEDG)^[13], voire un standard plus strict (Ra < 0,6 µm). La

réalisation des soudures doit être en accord avec les dernières normes (Ra < 0,8 µm pour la rugosité interne des raccords de soudure)^[14-15]. Nous préconisons particulièrement une analyse de l'usure des matériaux, une identification des zones de contact métal-métal et un contrôle des soudures. ■

Références

- [1] Convention USP <1> Injections. 2011.
- [2] Convention USP. <788> Particulate Matter in Injections. 2011.
- [3] Convention USP. <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. 2008.
- [4] Q3D Guideline For Elemental Impurities (Current Step 4) 16 December 2014.
- [5] Zhou S, Schoneich C, Singh SK. Biologics formulation factors affecting metal leachables from stainless steel. AAPS PharmSciTech 2011;12:411-21.
- [6] Hedberg Y, Wang X, Hedberg J, Lundin M, Blomberg E, Wallinder IO. Surface-protein interactions on different stainless steel grades: effects of protein adsorption, surface changes and metal release. Journal of materials science Materials in medicine 2013;24:1015-33.
- [7] Latieule S. Rouging des inox. Industrie Pharma Juin 2011;28-32.
- [8] Wang W, Ignatius AA, Thakkar SV. Impact of residual impurities and contaminants on protein stability. Journal of pharmaceutical sciences 2014;103:1315-30.
- [9] Li N, Osborne B, Singh SK, Wang W. Metal-leachate-induced conjugate protein instability. Journal of pharmaceutical sciences 2012;101:2733-43.
- [10] Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. Current Medicinal Chemistry 2005;12:1161-208.
- [11] Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. Free Radical Biology & Medicine 1990;8:95-108.
- [12] Laroque D, Inisan C, Berger C, Vouland E, Dufossé L, Guéard F. Kinetic study on the Maillard reaction. Consideration of sugar reactivity. Food Chemistry 2008;111:1032-42.
- [13] EHEDG Guidelines. Doc 8 Critères de conception hygiénique des équipements. Seconde Edition, avril 2004.
- [14] 3-A Sanitary Standards I. Pharmaceutical 3-A Sanitary/Hygienic Standards for Materials Use in Process Equipment and Systems P3-A 002.
- [15] ISO5817. Soudage - Assemblages en acier, nickel, titane et leurs alliages soudés par fusion (soudage par faisceau exclu) -- Niveaux de qualité par rapport aux défauts. 2014.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. www.aktehom.com