



METAUX: CATALYSEURS (et REACTIFS)

25 octobre 2007 Montpellier/ Société française de toxicologie

I. Classification

Ia. Catalyse hétérogène

Ib. Catalyse homogène

Ic. Intérêt comparé des 2 types de catalyse

IIa. Analyses par SAA

IIb. Analyses par ICP-AES et ICP-MS

IIc. Limites analytiques des techniques

IV. Projet de texte européen

V. Comparaison des spécifications draft / Ph.Eur.

VI. Questions

Jérôme AGASSE / Technologie Servier.

*“NFG on the specification limits for residues of
metal catalysts”*

CPMP/**SWP/QWP**/4446/00

Release: Janvier 2001/ Juin 2002/ Janvier 2007

Finalisation annoncée Q₄ 2008

Durée: Juin 1999 à juillet 2009

I. Définition et Classification des catalyseurs

PERIODIC CHART OF THE ELEMENTS

1/IA		Transition Elements										13/IIIA	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
H 1.00794 1		Li 6.941 2-1	Be 9.012182 2-2									B 10.811 2-3	
Na 22.98976928 2-8-1	Mg 24.3050 2-8-2											Al 26.9815386 2-8-3	
K 39.0983 -8-8-1	Ca 40.078 -8-8-2	Sc 44.955912 -8-9-2	Ti 47.867 -8-10-2	V 50.9415 -8-11-2	Cr 51.9961 -8-13-1	Mn 54.938045 -8-13-2	Fe 55.845 -8-14-2	Co 58.933195 -8-15-2	Ni 58.6934 -8-16-2	Cu 63.546 -8-18-1	Zn 65.409 -8-18-2	Ga 69.723 -8-18-3	
Rb 85.4678 -18-8-1	Sr 87.62 -18-8-2	Y 88.90585 -18-9-2	Zr 91.224 -18-10-2	Nb 92.90638 -18-12-1	Mo 95.94 -18-13-1	Tc (97.9072) -18-13-2	Ru 101.07 -18-15-1	Rh 102.90550 -18-16-1	Pd 106.42 -18-18-0	Ag 107.8682 -18-18-1	Cd 112.411 -18-18-2	In 114.818 -18-18-3	
Cs 132.9054519 -18-8-1	Ba 137.327 -18-8-2	See Lantha- nides	Hf 178.49 -32-10-2	Ta 180.94788 -32-11-2	W 183.84 -32-12-2	Re 186.207 -32-13-2	Os 190.23 -32-14-2	Ir 192.217 -32-15-2	Pt 195.084 -32-16-2	Au 196.966569 -32-18-1	Hg 200.59 -32-18-2	Tl 204.3833 -32-18-3	

KEY	
Common Oxidation States →	+1 +3 79
Atomic Weight →	196.966569
Electron Configuration of Outer Shells →	-32-18-1
	Atomic Number
	Atomic Symbol

-1 A	-2
-1 B	-3
-1 C	

IIa . CATALYSE en phase HETEROGENE

Hydrogénation (en pharmacie).

Toujours un métal non ionisé

Un métal/un support inerte/un solvant

Pd/C ou Pd/Al₂O₃ Pt/C ou Pt/Al₂O₃ (très
cher)

Rh/C et Ru/C

Ni de Raney: Ni fixé sur support aluminium

Choix parmi les 5 catalyseurs selon le type
de double liaison.

Ila. Choix des différents catalyseurs hétérogènes

	Palladium															Platinum					Iridium			Ruthenium		Rhodium																															
	F 166 RP	F 103 KF	F 101 N	E 103 NH	E 101 NE	E 1002 NM	E 101 O	E 101 R	F 100 U	E 105 B	E 105 NH	E 105 R	E 105 RB	E 105 Y	E 207 R	U 101 H	BF 100 R	BR 105 U	CF 100 RA	CU 100 RA	CF 105 R	CF 100 RA	F 1002 RE	F 101 KY	F 105 F	F 105 FF	FS 105 E	F 1082 RCA	I 1012 RU	F 1094 KB	L 103 DA	L 1082 BE	I 101 Y	H 105 P	H 105 HA	H 105 U	I 105 DA	H 213 B	G 100 N	G 106 B	G 101 BB	G 219 KA															
Mercaptans to Alkanes																																																									
Dialdehydes to Monoaldehydes																																																									
Cyclohexene to Cyclohexane																																																									
Acetylenes to cis-Olefins																																																									
Aromatic Ring Hydrogenation																																																									
Aliphatic Aldehydes to Alcohols																																																									
Aromatic Aldehydes to Alcohols																																																									
Aromatic Ketones to Alcohols																																																									
Aliphatic Ketones to Alcohols																																																									
Aliphatic Nitrocompounds to 1°/2° Amines																																																									
Nitroaromatic Compounds to Anilines																																																									
Nitroaromatics to Diamines																																																									
Hydroximes to Aldehydes																																																									
Imines to Amines																																																									
Nitroaromatic Compounds to Para-Aminophenols																																																									
Halogenated Compounds to Halogenated Amines																																																									
Aliphatic Nitriles to 1°/2° Amines																																																									
Aliphatic Nitriles to 1°/2° Amines																																																									
Aliphatic Nitriles to 1°/2° Amines																																																									
Reductive Alkylation																																																									
Reductive Amination																																																									
Deproportionation																																																									
Oxidation of Alcohols to Carboxylic Acids																																																									
Oxidation of Sugars to Carboxylic Acids																																																									
Hydrodesulfuration																																																									
Fischer-Tropsch Reaction																																																									
Dimerization																																																									
Hydrocyanamine Synthesis																																																									
Oxidation of Alcohols																																																									
Dehydrogenation																																																									
Enhydrogenation																																																									
Fischer-Tropsch Reaction																																																									
Fatty Acid Hydrogenation																																																									
Carbonyl Compounds to Alcohols																																																									

II b . CATALYSE HOMOGENE

Toujours un métal ionisé

Un métal/un ligand organique/un solvant

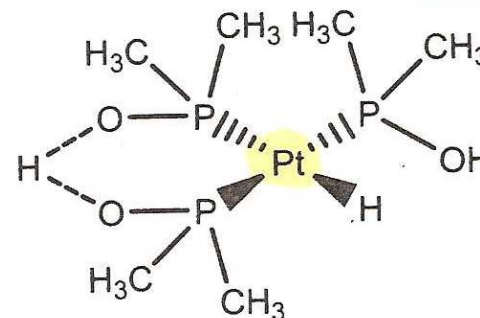
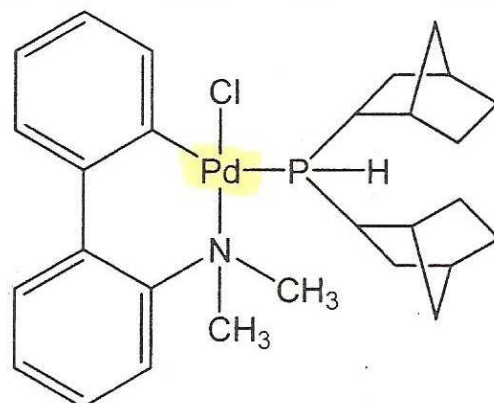
- **2 types de réactions:**

- Hydrogénation

- Couplage C-C

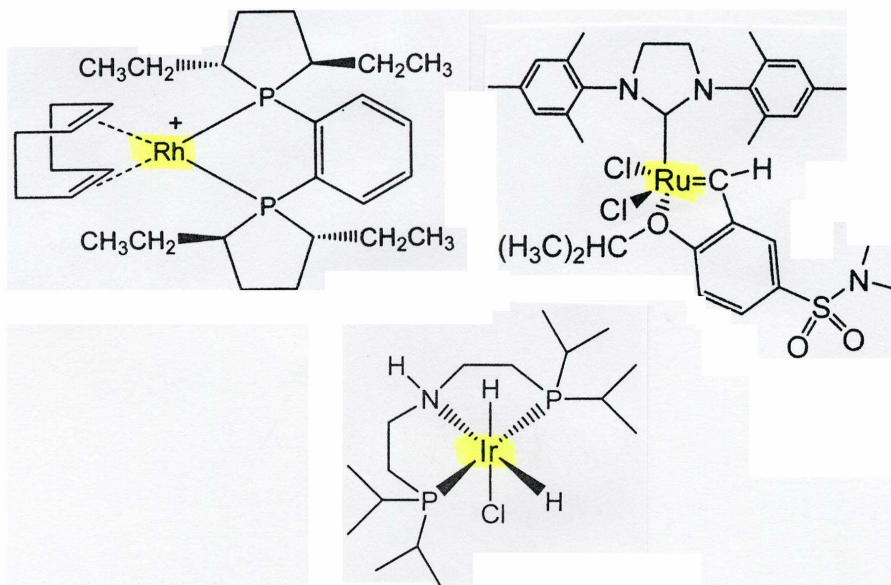
II b . CATALYSE HOMOGENE: Ligands 1A.

seulement couplages C-C



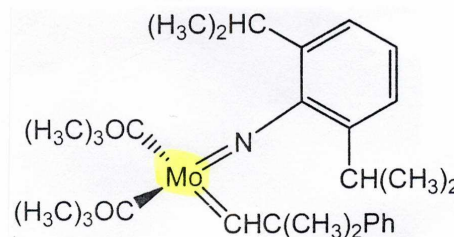
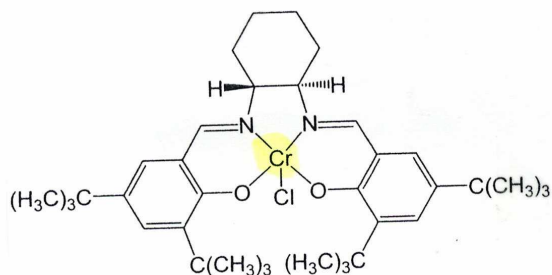
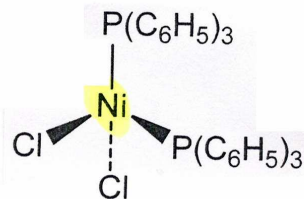
II b . CATALYSE HOMOGENE: Ligands 1B.

Hydrogénation,
hydroxylation

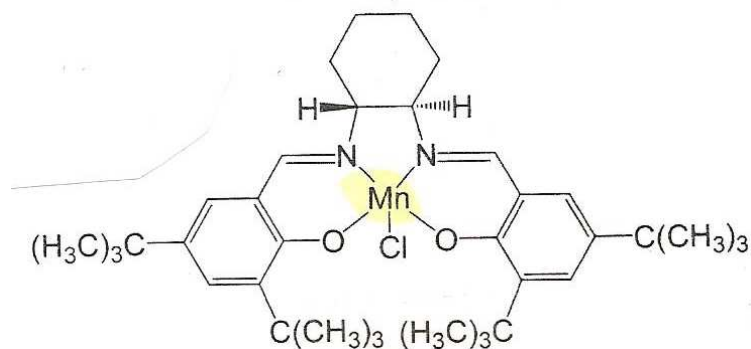


II b . CATALYSE HOMOGENE: Ligands 1C.

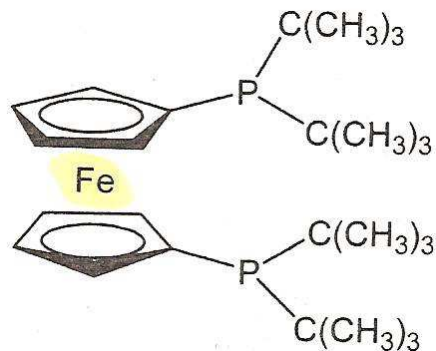
seulement
couplages C-C



II b . CATALYSE HOMOGENE: Ligands 2



II b . CATALYSE HOMOGENE: Classe 3



IIC. Intérêt comparé des catalyses

• D'abord Catalyse hétérogène:

- permet une séparation par filtration
- peu chère
- mais seulement hydrogénation

• Sinon Catalyse homogène:

- permet la catalyse asymétrique (ligands asym.)
- permet le couplage C-C
- modalités de récupération du catalyseur

III. Techniques analytiques

- **Spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA) :**
 - flamme
 - four

- **Sinon plasma à couplage inductif:**
 - couplé à SEA (ICP-AES)
 - couplé à la spectrométrie de masse (ICP-MS)

IIIb. ICP-MS

(Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif)

Principe:

Après formation du plasma, les ions sont
séparés en fonction de leur **m/z**

IIIc. Limites analytiques des techniques

Elles dépendent de l'élément, mais:

- SAA flamme : 30K€ $LOD \approx 10-100ppm$

(Pt:100; Ru:100; Rh:4)

- SAA four: 50K€ $LOD \approx 0.2 -5ppm$

(Pt:2; Ru:0.8; Rh:0.2)

⇒ SAA four plus sensible que SAA flamme

SAA four est le plus utilisé

IIIc. Limites analytiques des techniques

• ICP-AES: 80K€ $LOD \approx 0.1-10 \text{ ppm}$

détection de plusieurs éléments en même temps, mais moins sensible que SAA four:

Valeurs pour une solution de PA à 1mg/ml

CLASSE	ELEMENT	RAIE SPECTRALE (nm)	LOD (ppm)	LOQ (ppm)
1A	Palladium	363.4	10	30
	Platine	214.4	4	12
1B	Iridium	224.2	5	15
	Rhodium	343.4	1.5	4.5
	Ruthenium	267.8	2.5	7.5
	Osmium	225.5	4	12
1C	Molybdène	202.0	0.4	1.2
	Nickel	231.6	0.4	1.2
	Chrome	205.6	0.2	0.6
	Vanadium	311.1	0.5	1.5
2	Cuivre	324.8	1	3
	Manganèse	257.6	0.1	0.3
3	Fer	259.9	0.3	0.9
	Zinc	213..9	0.1	0.3

IIIc. Limites analytiques des techniques

- ICP-MS: 150K€

LOD $\approx 0.01\text{ppm}$

LOQ $\approx 0.1\text{ppm}$

- détection de plusieurs éléments en même temps
 - Pb d'interférences de raies entre les éléments mais il existe des logiciels de traitement des interférences

IIIc. Limites analytiques des techniques

Technique analytique	LOD (ppm)	LOQ (ppm)	Platine
SAA flamme	10 - 100	30 - 300	300
SAA four	0.2 - 5	0.6 - 15	6
ICP-AES	0.1 - 10	0.3 - 30	30
ICP-MS	0.01	0.1	0.1

IV. Projet de texte européen

Métaux (catalyseurs et réactifs), quelque soit leur degré d'ionisation	Voie orale (+ cutanée.)		Voie parentérale (+ nasale, etc...)	
	Option 1	PDE ($\mu\text{g}/\text{j}$)	Conc. (ppm)	PDE² ($\mu\text{g}/\text{j}$)
Classe 1A: Pt, Pd	100	10	10	1
Classe 1B: (somme) Ir, Rh, Ru, Os				
Classe 1C: Mo, Ni, Cr, V	300	30	30	3
Classe 2: Cu, Mn	2500	250	250	25
Classe 3: Fe, Zn	13000	1300	1300	130

- Classes 1 A/B/C: Métaux à risque significatif
- Classe 2: Métaux à faible risque
- Classe 3: Métaux à risque non significatif
- Les colorants, le contre-ion du PA ou les contaminants durant le process du PF sont hors scope .

IV. Projet de texte européen

Eléments chimiques	Safety factor
1A/1B: Pd / Ir, Rh, Ru, Os	NA
1A: Platine	5000
1C: Molybdène	30
1C: Vanadium	8
1C: Nickel	900
1C: Chrome	400
2: Cuivre	100
2: Manganèse	1400

IV. Projet de texte européen

- concerne les PA et les excipients.
- exigences non obligatoires pour les:
 - médicaments en essais cliniques,
 - les traitements \leq 1 mois,
 - les produits de pronostic vital (“life-saving drugs”).
- skip test autorisé si le métal est à un taux $<$ 30% du taux autorisé dans l’option 1 sur 3 lots de PA.

V. Comparaison spécifications draft 2007 / E.P

Catalyseur	Substance Ph. Eur.		Norme (option 1)
Palladium (1A)	Sotalol (160-320mg/j)	0.5ppm	10 ppm (voie orale)
	Tranlodapril (2-4mg/j)	5ppm	
	Acitrétine (25-50mg/j)	10ppm	
	Ramipril (2.5-10mg/j)	20ppm	
Platine (1A)	Calcium folinate (5mg/j)	20ppm	
	Calcium lévofolinate(50mg/j)	10ppm	
Molybdène (1C)	Methylthioninium chlorure. (2 mg/j)	10ppm (ICP-OES ou MS)	30 ppm (voie buccale)
Chrome (1C)		100ppm (ICP-OES)	
Manganèse (2)		10ppm (ICP-OES ou MS)	250 ppm (voie buccale)

VI a. Questions “mineures”

- Rajouter “reagents” au titre
- Comment définir un produit “life-saving drug”?
- Coexistence des normes des monographies
Ph.Eur avec le guideline?
- Echéance de sortie du texte européen? Q₄ 2008?
⇒ Application mi-2009 aux NCE et mi-2014 aux EDS?

VI b. Questions “majeures”

- Pourquoi ne pas pouvoir utiliser la posologie réelle (option 2) dans le skip test?

[30% de 1ppm = 0.3ppm \Rightarrow ICP-MS \Rightarrow coût]

- Rationnel des safety factors (8 à 5000) ?

-Projet de collaboration FDA? (pas de draft en cours).

-Intérêt pour un futur document ICH.

Merci de votre attention!

