

# RADIO-STÉRILISATION DE MÉDICAMENTS : INTÉRÊT, LÉGISLATION ET TRAVAUX À ENTREPRENDRE

Philippe Piccerelle<sup>a</sup>Jean-Pierre Reynier<sup>a</sup>Joseph Joachim<sup>a</sup>Bernard Tilquin<sup>b</sup>Jacques Raffi<sup>c</sup>

(a) Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Cosmétologie, Université d'Aix-Marseille II, 13385 Marseille cedex 5, France

(b) Unité d'Analyse Physico-chimique des Médicaments, Université Catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique

(c) Laboratoire de Recherche sur la Qualité des Aliments, CEA/Université d'Aix-Marseille III, 13397 Marseille cedex 20, France

## 1 - Introduction

La stérilisation est une opération incontournable dans le domaine pharmaceutique, garantissant la qualité des produits et la sécurité des patients. La radiostérilisation [1, 2] est une alternative intéressante à d'autres méthodes de stérilisation dites classiques, mais présentant des inconvénients spécifiques. Certaines molécules, de par leur thermolabilité, ne peuvent être traitées par l'emploi de la chaleur humide, tandis que l'utilisation de l'oxyde d'éthylène est de moins en moins recommandée pour des raisons de mise en oeuvre et de toxicité. De nombreux travaux ont montré que l'irradiation n'entraîne pas les mêmes conséquences selon la famille de molécules thérapeutiques considérée. L'étude des changements éventuels des propriétés physico-chimiques dus aux effets des rayonnements ionisants se révèle dès lors fondamentale. Il est donc nécessaire de comprendre et de décrire les mécanismes radicalaires avant toute utilisation du procédé de radiostérilisation. La maîtrise des rayonnements ionisants et la connaissance des interactions avec les différentes structures chimiques permet d'envisager une extension de cette méthode à de nouveaux médicaments.

L'irradiation de ces produits thérapeutiques fait l'objet d'une réglementation précise obligatoire lors du dépôt d'Autorisation de Mise sur le Marché (A. M. M.). Il est nécessaire au laboratoire qui dépose le dossier de justifier le choix de cette méthode, les doses d'utilisation et l'inertie vis-à-vis des produits traités. Le procédé d'irradiation est ainsi décrit en détail et validé. L'évolution de la réglementation, la mise en place d'un système de qualité et les connaissances scientifiques relatives à l'interaction rayonnement/molécules thérapeutiques devraient permettre une utilisation plus large de ce procédé dans le secteur pharmaceutique.

## 2 - Intérêt de l'ionisation des médicaments

### 2 - 1 - Stérilisation des molécules à visée thérapeutique

La stérilisation est une des opérations fondamentales du domaine pharmaceutique. Elle permet d'éliminer ou de tuer les micro-organismes présents dans un milieu contaminé, ou d'abaisser le taux de contamination initiale.

On peut répartir les méthodes de stérilisation en 4 groupes:

- La stérilisation par la chaleur. L'utilisation de la chaleur humide est une méthode de choix retenue pour traiter les médicaments.
- La filtration sur des réseaux retenant les bactéries ou filtration stérilisante.
- La stérilisation par les agents chimiques, oxyde d'éthylène et formaldéhyde.
- La radiostérilisation, méthode utilisant les rayonnements stérilisants.

Le choix de la méthode de stérilisation va dépendre de la nature du principe actif, de sa sensibilité aux agents physiques ou chimiques, de la forme galénique et de la nature du conditionnement primaire.

Lorsque le pharmacien aura le choix de la méthode, l'utilisation de la stérilisation par la chaleur humide aura sa préférence. Si le produit est thermolabile il sera nécessaire de sélectionner une méthode en fonction de la sensibilité du produit et de la forme galénique (liquide, solide, semi-solide).

De nombreux gaz possèdent des propriétés germicides. L'oxyde d'éthylène et le formaldéhyde sont les principaux gaz alkylants employés pour la stérilisation. Toutefois, l'utilisation de ces agents chimiques tend à être limitée ou même proscrite pour des raisons de sécurité et de toxicité.

La filtration stérilisante est une méthode intéressante dans le cas de formes pharmaceutiques liquides. Le remplissage aseptique nécessite des conditions particulières au niveau des locaux, du matériel et du personnel. Pour ces différentes raisons, la filtration stérilisante n'est pas une méthode de première intention.

Enfin, la radiostérilisation [1-3] présente des avantages certains dans le cas où la stérilisation par la chaleur humide s'avère impossible ou pour remplacer les agents chimiques.

Le rayonnement ionisant ayant un pouvoir pénétrant, il autorise une stérilisation de produits déjà conditionnés en emballage étanche. Le procédé est fiable et reproductible. Il s'agit d'une méthode de stérilisation à froid et d'un procédé d'une grande sûreté s'il est bien maîtrisé [3, 4]. Lorsqu'on utilise ce type de méthode, il faut considérer le problème de la stabilité : les rayonnements peuvent en effet modifier les propriétés physicochimiques des médicaments ou des matériaux de conditionnement [5]. Il est donc nécessaire d'étudier avec soin l'influence des rayonnements gamma sur les nombreuses familles thérapeutiques susceptibles d'être traitées.

## Bibliographie

1- G. P. Jacobs., 1985, A review: radiation sterilization of pharmaceuticals. *Radiat. Phys. Chem.*, 26, 133-142.

2- P. Sebert, 1998, Radio-stérilisation des médicaments : de la matière première au produit fini, 1, Aspects techniques et réglementaires, *STP Pharma. Pratiques*, 8 (3) 214-232.

3- J-P. Vasseur, 1991, «L'ionisation des produits alimentaires», Lavoisier/APRIA/Teknéa.

4- M. Le Bars, A. Bouroche, 1998, «L'ionisation dans l'industrie agroalimentaire», Editions INRA.

5- C. Airaud, A. Gayte-Sorbier, A. Assaf, J. Bandelier, J. Chabannes, R. Creusevau, P. Laurent, C. Mole, R. Momburg, 1993, Un cas d'interaction entre les médicaments et le matériel non réutilisable : migration de constituants des matériaux et rôle du mode de stérilisation, *Pharma. Hospit.*, 28 (112), 73-85.

6- Commission des Communautés Européennes, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments; la réglementation des médicaments dans la Communauté Européenne (1992).

7- British Pharmacopeia, (1993), Appendix XVIII, A197-A199.

8- United States Pharmacopeia, (1995), XXIII, 1976-1981.

## 2 -2- Effets microbiologiques des rayonnements ionisants

Les radiations ionisantes agissent de façon plus sélective que la chaleur. Le principal effet permettant la stérilisation est la radiolyse de l'eau contenue dans les micro-organismes, l'excitation des molécules d'eau entraînant l'apparition de radicaux libres, très instables, se recombinaient en formes plus stables, les peroxydes. Les modifications au niveau de l'ADN sont responsables d'un fonctionnement cellulaire perturbé.

La diminution des micro-organismes présents dans un milieu lors d'une irradiation est fonction de la dose délivrée. La courbe de décroissance est le plus souvent linéaire en coordonnées semi-logarithmiques. La dose de réduction décimale  $D_{10}$  est la dose qui permet de réduire d'un facteur 10 le nombre de microorganismes présents dans le milieu. Elle inactive 90 % de la population microbienne. Cette valeur est caractéristique de la sensibilité du microorganisme considéré à l'irradiation.

D'une façon globale, les bactéries gram positif sont plus résistantes que les bactéries gram négatif et comme pour la stérilisation par la chaleur, les spores bactériennes sont plus difficiles à traiter. L'inactivation virale est principalement liée à la sensibilité de l'ADN et l'ARN des virus aux rayonnements ionisants.

Les protéines virales apparaissent relativement résistantes aux rayonnements ionisants. Il est à noter que dans certains groupes, des souches se distinguent par des caractéristiques spécifiques vis-à-vis de l'irradiation.

L'action des rayonnements est complexe car la sensibilité des microorganismes va dépendre «in fine» des conditions d'irradiation et la courbe d'irradiation ne sera pas toujours linéaire.

## 3 - Législation

### 3 - 1 - Introduction

La conception d'un médicament est une succession d'étapes qui permettent de choisir un ou plusieurs principes actifs en fonction de l'indication, de l'application et de la qualité. La mise en forme de ces molécules thérapeutiques détermine les voies d'administration possibles. L'ultime étape est l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché de ce médicament par les autorités compétentes, en FRANCE l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS).

### 3 - 2 - Réglementation

Il existe trois types de texte différents faisant références à l'utilisation des radiations ionisantes:

### 3 - 2 - 1 - Les pharmacopées

Elles font référence à l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elles font allusion à la validation du procédé de stérilisation et du problème de limitation des contaminants organiques. Elles permettent de s'assurer de l'homogénéité du traitement par des procédés de dosimétrie indépendants du type de rayonnement utilisé.

Les deux principales pharmacopées utilisées sont la Pharmacopée Européenne et Américaine [6-8]. La dose de 25 KGy fait référence. Toutefois, d'autres valeurs inférieures ou supérieures peuvent être utilisées à condition de les justifier.

Le niveau d'assurance stérilité retenu est de  $10^{-6}$ . Il est nécessaire d'effectuer des essais de stérilité et de valider tous les procédés pour garantir une qualité irréprochable du produit final.

### 3 - 2 - 2 - Les normes

Ces normes sont des éléments développés pour les dispositifs médicaux et que l'on peut prendre comme bases pour les médicaments.

- Norme EN 552
- Norme EN 556
- Norme ISO 11137

### 3 - 2 - 3 - Les recommandations

Ce sont des textes abordant les aspects pratiques, techniques et industriels de la mise en oeuvre d'un procédé de stérilisation par les radiations ionisantes:

- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Commission des Communautés Européennes

## 3 - 3 - Exigences réglementaires et applications aux dossiers d'A.M.M.

### 3 - 3 - 1 - Données administratives

Lors de l'élaboration du dossier relatif à un médicament irradié ; il est nécessaire de fournir certaines informations :

- Caractéristiques du produit
- But de l'irradiation
- Noms et adresses des différents intervenants
- Autorisation de procéder à une irradiation

Ces différentes données seront utiles pour permettre la traçabilité du procédé et du produit irradié.

### 3 - 3 - 2 - Applications pharmaceutiques

L'utilisation des rayonnements ionisants est relevée à différents stades du développement d'un médicament :

- Les *matières premières*, qu'elles soient d'origine végétale, minérale ou animale n'ont pas une qualité microbiologique en accord avec les exigences pharmaceutiques. Le procédé d'irradiation permettra l'obtention de produit de qualité constante, avec une contamination microbienne minimale. Cette qualité des matières premières sera alors en adéquation avec la qualité du produit fini.

Les poudres thérapeutiques irradiées à 25 KGy montrent une bonne stabilité (antibiotiques, anesthésiques, alcaloïdes).

- Les produits semi-finis en vrac et les produits finis conditionnés pourront également bénéficier du traitement d'irradiation. Certaines formes thérapeutiques sont déjà commercialisées. Nous citerons une liste non exhaustive de ces médicaments

- Poudre injectable de tétracycline
- Suspension buvable d'alginate de sodium
- Pansements pour brûlures à la chlorhexidine
- Collyres
- Inserts ophtalmiques

### 3 - 3 - 3 - Procédé industriel

Le dossier pharmaceutique doit comporter une description de l'installation et une description du procédé avec pour objectif une maîtrise totale du traitement. La validation doit non seulement porter sur la procédure d'irradiation, mais également sur la radiostérilisation et la qualité du produit obtenu.

En outre, il est indispensable de connaître la contamination initiale du produit fini, d'évaluer l'efficacité du traitement et d'ajuster le procédé d'irradiation. On pourra alors fixer les doses minimales et maximales.

### 3 - 3 - 4 - Eléments clefs dans le dossier d'A. M. M.

Le produit radiostérilisé est considéré comme un nouveau produit vis-à-vis du produit non irradié. Il est donc essentiel de préciser les points importants du dossier.

Lors d'une opération de stérilisation, l'opportunité d'employer l'une ou l'autre méthode va dépendre du type de produit. Un « guideline » présente un arbre de décision permettant de faire un choix en fonction de certains paramètres établis.

Dans le *développement galénique*, (Partie II-A du dossier A.M.M.) il est nécessaire :

1. de définir l'objectif de l'irradiation. Comment réduire la charge microbienne en fonction des doses d'irradiation à définir en adéquation avec le niveau d'assurance stérilité. La sensibilité du germe à cette technique devra être démontrée pour un succès sans faille.

2. Après la justification de la méthode, la justification des constituants est fondamentale. En effet, les compositions du principe actif, des excipients et des matériaux d'emballage détermineront le choix de l'irradiation. La stabilité du système P.A. - Excipients - Emballage doit être testée en fonction du traitement. La dose maximale admissible ne doit pas entraîner de modifications du principe actif ou l'obtention de produits de dégradation préjudiciables à la santé du patient.

### 3 - 4 - Irradiation et stabilité

L'avancée actuelle des travaux montre que chaque classe de médicaments est un cas particulier de par son comportement vis-à-vis des radiations ionisantes. Il est essentiel que la radiostérilisation ne modifie pas les paramètres physicochimiques de ces molécules, entraînant par là même des baisses d'efficacité thérapeutique.

Il existe d'autre part un potentiel non négligeable de formation en traces de nouveaux produits de radiolyse pouvant être toxiques. Les solvants résiduels semblent avoir un grand rôle dans l'apparition de certains de ces composés.

Dans la Partie II-B du dossier d'A.M.M. « *Méthode de préparation* », il est important de définir le site de traitement proposant le type de matériel employé, le schéma de fonctionnement, la cartographie des doses.

Dans la description du procédé, certains points devront être examinés avec plus d'attention :

- Niveau maximal de biocharge après fabrication
- Taille de lot
- Répartition des doses
- Dosimétrie
- Durée de traitement

Il faudra mettre en évidence les points critiques susceptibles d'influencer la qualité du produit fini

- Les conditions d'irradiation
- Les conditions d'enregistrement des données
- Les conditions de contrôle de la stérilité.

9- Comité Mixte d'Experts OMS (Organisation mondiale pour la Santé), FAO (Food and Agricultural Organization), AIEA (Agence Internationale pour l'Energie Atomique), 1981, Salubrité des aliments irradiés, Ser. Rap. Techn. N°659, OMS, Genève.

10- Joint FAO/IAEA/WHO Study Group, 1999, High-Dose Irradiation : Wholesomeness of Food irradiated with Doses above 10 kGy, WHO Techn. Rep. Ser., 890, Genève.

11- P. Elias, A. Cohen., 1977. Radiation chemistry of major food components, Elsevier, Amsterdam.

12- Directive 1999/2/CE du Parlement Européen et du Conseil du 22/2/99, J. Off. Comm. Eur., 13/3/99.

13- J. Raffi, 1998, Identifying irradiated foods, Trends Anal. Chem., 17 (4), 226-233.

14- NF EN1784, Produits alimentaires - Détection d'aliments ionisés contenant des lipides - Analyse par chromatographie en phase gazeuse des hydrocarbures.

15- NF EN1785, Produits alimentaires - Détection d'aliments ionisés contenant des lipides - Analyse par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse des 2-alkylcyclobutanones.

16- NF EN1786, Produits alimentaires - Détection d'aliments ionisés contenant des os ou des arêtes - Méthode par spectrométrie RPE.

17- NF EN1787, Produits alimentaires - Détection d'aliments ionisés contenant de la cellulose- Méthode par spectrométrie RPE.

18- NF EN1788, Produits alimentaires - Détection d'aliments ionisés dont les minéraux silicatés peuvent être isolés - Méthode par thermoluminescence.

## 4 - Travaux à entreprendre

Si l'irradiation des médicaments peut sembler être un problème très proche de celui des aliments, l'état des connaissances est très différent, comme le montre le tableau 1; il est en particulier rendu plus difficile par le fait que les familles de médicaments sont restreintes le plus souvent à quelques unités, ce qui augmente fatalement la quantité de travail à effectuer.

### 4 - 1 - Travaux de recherche fondamentale

Le premier point est, bien sûr, de vérifier si les propriétés du médicament ne sont pas affectées de façon sensible par le traitement : de même que certains produits sont sensibles à la chaleur, d'autres le seront à l'ionisation; celle-ci n'est pas la panacée, comme d'ailleurs en agro-alimentaire, et certains produits ne pourront être traités ni par la chaleur ni par l'ionisation. Selon le but recherché (stérilisation complète d'un produit d'origine naturelle ou assainissement d'un produit de synthèse), la dose à appliquer ne sera pas la même (respectivement 25 ou 10 kGy) et la conclusion (traitement possible ou non) pourra être différente.

Dans le cas où le produit est par trop dégradé, il faudra rechercher par voie de synthèse des molécules ayant des propriétés équivalentes mais plus résistantes au rayonnement, d'où des travaux à entreprendre pour comprendre son mécanisme d'action sur de telles molécules; ceci nécessitera l'analyse des propriétés physicochimiques des médicaments, l'identification et le dosage des produits de radiolyse et des études de spectrométrie de résonance paramagnétique électronique (RPE).

Bien entendu, il faudra également démontrer l'innocuité du médicament ainsi traité; cela n'entraînera pas un surcoût pour les nouvelles molécules mais sera un frein pour celles qui ont déjà obtenu des A.M.M. ne tenant pas compte d'un traitement d'ionisation. A noter toutefois que les médicaments n'étant évidemment pas ingérés dans les mêmes quantités ni aussi longtemps que les aliments, cette innocuité sera plus facile à établir. Etant à démontrer produit par produit, elle ne nécessitera pas non plus des études aussi lourdes que dans le cas des aliments et, par exemple, pas la réunion des nombreux comités d'experts réunis à l'initiative de l'OMS pour démontrer l'innocuité des aliments [9, 10].

### 4 - 2 - Travaux de recherche appliquée

Comme tout autre traitement, l'ionisation se doit d'être contrôlée; en ce qui concerne les installations, elles sont les mêmes que celles utilisées depuis 35 ans pour la stérilisation de matériel médical et, plus récemment, pour l'amélioration de la qualité hygiénique des aliments [3, 4]; les lois et/ou règlements nationaux ou internationaux (Union Européenne, Agence Internationale de l'Energie Atomique) sont donc déjà appliqués.

Il sera également intéressant de pouvoir détecter si tel ou tel médicament a ou n'a pas été irradié; ceci est d'autant plus important qu'arrivera probablement un jour où un étiquetage portant la mention du traitement sera obligatoire. A ce stade, et contrairement au cas des aliments, il n'existe aucune méthode normalisée pour répondre à une telle question. Toutefois, les méthodes utilisées en agro-alimentaire [14-18] devraient pouvoir être transposées relativement facilement à un certain nombre de médicaments.

Tableau 1 : Comparaison des connaissances en irradiation des aliments et des médicaments

	ALIMENTS	MEDICAMENTS
Familles de produits	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien définies et codifiées (OMS, Codex Alimentarius)</li> <li>• Beaucoup de produits par famille</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas ou peu codifiées</li> <li>• 4 ou 5 produits par famille, voire moins</li> </ul>
Non toxicité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Démontrée et reconnue par l'OMS [9, 10]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Généralement non démontrée</li> </ul>
Effets physico-chimiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien connus au moins pour les constituants majeurs [3, 11]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souvent mal connus</li> </ul>
Autorisations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur liste positive, donc par famille de produit</li> <li>• Directive européenne [12]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produit par produit (A. M. M.)</li> </ul>
Méthodes de détection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherches très avancées [13]</li> <li>• Déjà 5 protocoles européens reconnus [14-18], d'autres en cours de reconnaissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherches en phase de démarrage</li> <li>• Aucun protocole reconnu officiellement</li> </ul>

19- M. Gibella, A-S. Crucq, B. Tilquin, 1993, Détection RPE de l'irradiation de médicaments. J. Chim. Phys., 90, 1041-1053.

20- P. Stocker, M. Gibella, A-S. Crucq, B. Tilquin, G. Lesgards, J. Raffi, 1999, Thermoluminescence de quelques médicaments irradiés, J. Chim. Phys., 96, 174-177.

21- M. Gibella, A-S. Crucq, B. Tilquin, P. Stocker, J. Raffi, 1999, Utilisation de la thermoluminescence et de la résonance paramagnétique électronique pour détecter l'irradiation de médicaments, Ann. Fals. Exp. Chim., 92 (949), 435-441.

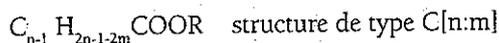
22- M. Gibella, A-S. Crucq, B. Tilquin, P. Stocker, G. Lesgards, J. Raffi, 2000, Electron Spin Resonance Studies of some irradiated pharmaceuticals, Radiat. Phys. Chem., 58(1), 69-76.

23- J.P. Basly, I. Longy, M. Bernard, 1997, Radiation sterilization of formoterol. Pharmaceut. Res., 14, 810-814.

#### 4- 2 - 1- Analyses par chromatographie

Deux des protocoles européens [13-15] s'appliquent aux aliments riches en lipides. Or de nombreuses préparations médicamenteuses sont également riches en lipides; c'est aussi le cas en parapharmacie et en cosmétologie.

Rappelons que ces protocoles reposent sur «la méthode des lipides» qui consiste à étudier les produits de radiolyse induits : ils ne sont pas plus «caractéristiques» du traitement ionisant que ceux formés dans les autres molécules; par exemple, les hydrocarbures et aldéhydes induits peuvent être également obtenus par chauffage ou par auto-oxydation; mais, dans le cas d'une ionisation, le «fait caractéristique» est que la structure des principaux produits de radiolyse est directement liée à celle du lipide d'origine, contrairement au cas des autres traitements: c'est ainsi qu'un ester gras de structure



conduit par exemple à la formation majoritaire:

- d'un aldéhyde de structure  $C[n:m]$ , c'est-à-dire possédant n atomes de carbone et m doubles liaisons,
- de deux hydrocarbures en  $C[n-1:m]$  et  $C[n-2:m+1]$ ,
- d'une cyclobutanone à n carbonnes.

De ce fait la double détermination de la composition en lipides et en hydrocarbures induits permet d'aboutir à une preuve de l'ionisation. Cette méthode devrait donc pouvoir être extrapolée à de nombreuses préparations médicamenteuses, sous réserve toutefois que la composition en lipides ne soit pas trop compliquée (pas plus de 4 ou 5 «lipides majoritaires»).

#### 4- 2 - 2 - Analyses par RPE

La RPE peut être utilisée en tant que preuve d'irradiation si [13, 16, 17, 19]:

- les radicaux sont à peu près stables par rapport au temps maximal de stockage du médicament; ceci n'est possible qu'à l'état solide et sec, seul cas où la réactivité des radicaux entre eux et avec l'eau est très faible;
- les signaux correspondants peuvent être facilement distingués de ceux présents dans le témoin, puisque nous ne disposerons jamais de celui-ci dans les conditions commerciales.

Dans le cas des médicaments de synthèse, les échantillons témoins ne présenteront généralement aucun signal de RPE; la détection sera donc relativement aisée. Notons toutefois que dans le cas de produits d'origine végétale ou animale, les témoins sont susceptibles de

présenter un signal de RPE; en effet les électrons célibataires ainsi détectables peuvent être dus non seulement aux radicaux organiques (en particulier ceux induits par le traitement ionisant) mais aussi aux ions des éléments de transition tels  $Mn^{2+}$  qui sont souvent liés à des systèmes enzymatiques présents dans ces produits [13, 17]. Dans les deux cas, il sera toutefois facile de distinguer le témoin de l'irradié, sous réserve de vérifier à chaque fois que la durée de vie du signal «caractéristique» est supérieure à la durée de commercialisation.

Pour ce faire, et par analogie avec les méthodes de détection des aliments irradiés [13, 16-22], nous avons entrepris des études de RPE sur divers antibiotiques dont l'ampicilline acide anhydre (AAA) et le sel de sodium de cloxacilline monohydraté (SSCM) (Fig. 1):

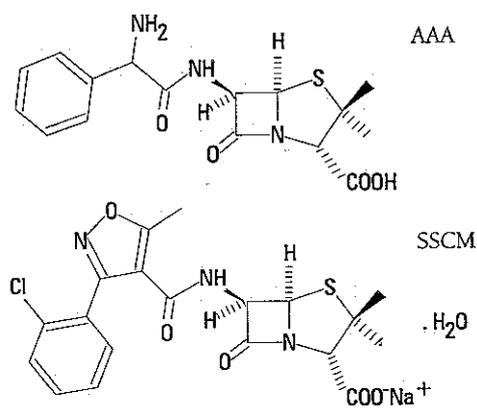


Figure 1: Formule chimique des antibiotiques étudiés

Les échantillons irradiés présentent tous des spectres complexes, mal résolus (Fig. 2); la hauteur relative des différentes raies dépend - de la dose d'irradiation : le signal augmente proportionnellement avec celle-ci mais seulement jusqu'à 10 à 15 kGy (saturation en dose), contrairement à d'autres médicaments [23]; - du temps de stockage : les signaux décroissent généralement exponentiellement au cours du temps ; toutefois il est visible sur la figure 2 que si le signal perdure encore six mois après irradiation, la décroissance dépend du médicament : à peine 15% pour l'AAA et 60% pour le SSCM durant cette période.

Figure 2: Spectres de RPE ( $3480 \pm 100$  G) ( $348 \pm 10$  mT) des médicaments enregistrés juste après une irradiation de 25 kGy (colonne de gauche) ou 6 mois après (colonne de droite)



Si l'on cherche à détecter le traitement (contrôle de qualité et/ou respect d'un éventuel étiquetage informatif), il est clair que les signaux de RPE de médicaments irradiés sont facilement distinguables de ceux des témoins, plusieurs mois, voire plusieurs années après ionisation; par contre, on ne pourra en déduire la valeur de la dose délivrée au produit, sauf à étudier avec précision les cinétiques d'évolution des signaux de RPE de chaque médicament; comme dans le cas des aliments, ceci n'a toutefois qu'un intérêt très relatif puisque, lors du traitement commercial, une dosimétrie est effectuée systématiquement.

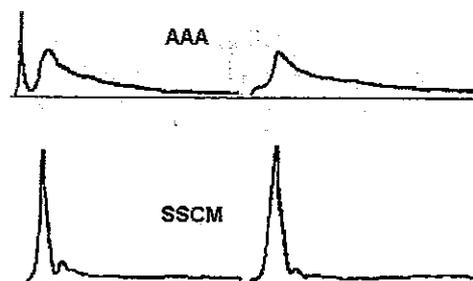
#### 4 - 2 - 3 - Analyses par thermoluminescence

La TL est basée sur le fait que les électrons qui ont été éjectés lors de l'ionisation, et qui sont piégés dans une matrice solide, peuvent retourner dans leur état fondamental, par excitation thermique, en émettant de la lumière : l'intensité de thermoluminescence est fonction de la dose d'ionisation, du temps de stockage et de la température de chauffage.

Le signal du produit irradié diffère certes de celui du témoin (Fig. 3) mais la différence n'est pas nette pour tous les médicaments: pour l'ampicilline AAA [20], nous avons pu vérifier que:

- le premier pic est d'autant plus petit que la dose de traitement est forte (Fig. 3) : à partir de 15 kGy, il ne représente plus qu'environ 25%, en aire, du signal initial ;
- les hauteurs des deux pics restent constantes jusqu'à deux ans après traitement; leur rapport dépend donc uniquement de la valeur de la dose appliquée.

Figure 3: Signaux de TL (en nC/s, enregistrés sur 150 s) des médicaments témoins (colonne de gauche) ou irradiés à 25 kGy (colonne de droite)



On peut donc détecter un traitement d'irradiation de l'ampicilline à partir de la forme du signal de TL et même en déduire un ordre de grandeur de la dose appliquée.

Dans le cas de SSCM on constate au contraire que le rapport des deux pics augmente de 0,95 à 3,8 lorsque la dose passe de 0 à 50 kGy. Pour d'autres produits, tels que le pentahydrate de ceftazidime, il est même presque impossible de distinguer les deux pics ! C'est dire qu'il faudra effectuer des études préalables de thermoluminescence sur chacun des médicaments dont on envisagera le traitement et sa détection.

## 5 - Conclusions

Le procédé industriel d'irradiation est connu et techniquement au point depuis longtemps [3, 4] : les centres industriels stérilisent du matériel médical depuis près de 35 ans ! L'irradiation des médicaments [2] n'en est par contre qu'à son démarrage du fait du grand nombre et de la complexité des molécules à traiter ainsi; de nombreuses recherches sont encore à entreprendre, que ce soit sur le plan fondamental ou sur celui de la mise au point de méthodes de détection.

Ceci ne sera possible que grâce à une collaboration entre les divers groupes pharmaceutiques (qui apporteront les problèmes) et les laboratoires d'analyse physico-chimique (qui aideront à la résolution de ces mêmes problèmes).