

Direction des contrôles

Vendargues, le 17 mai 2016

**Etude comparative
de recherche de particules et éléments
dans des vaccins et autres produits de santé injectables**

Note de Synthèse 16-A-0238

1/ Introduction

L'objectif de cette étude est l'analyse de potentielles particules et l'identification d'éléments inorganiques dans des vaccins et autres médicaments injectables.

Les analyses mises en œuvre sur les échantillons sont :

- La recherche et l'analyse de particules par MEB-EDX réalisée par le laboratoire IEM en sous-traitance pour l'ANSM.
- Le dosage des éléments inorganiques par ICP-MS selon la méthode du laboratoire de l'ANSM.

2/ Echantillons à l'analyse

Dénomination	Description	N° enregistrement ANSM	N° lot	Péréemption
TENORMINE 5 mg/10 ml, solution injectable IV	Solution en ampoule de verre de 10 mL	16-01503-00278	F0039-1	Juin 2017
PREVENAR 13	Suspension en flacon de verre de 0,5 mL	16-01509-00407	N00638	Décembre 2018
INFANRIXETETRA	Suspension dans seringue de 0,5 mL	16-01510-04997	AC20B334A	Janvier 2018
VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE	Lyophilisat en flacon de verre (1 dose pour reconstitution dans 0,5 mL)	16-01511-02814	M1170	Mars 2018
AVAXIM 160 U	Suspension dans seringue de 0,5 ml, avec aiguille attachée	16-01512-00272	L0340	Octobre 2017
VAXIGRIP	Suspension dans seringue de 0,5 ml, avec aiguille attachée	16-01513-04331	M7381	Juillet 2016
MENINGITEC transmis par le CSP (France)	Suspension dans seringue de 0,5 mL, aiguille fournie séparée	16-01520-01720	J13270	Septembre 2015
MENINGITEC transmis par le CSP (France)	Suspension dans seringue de 0,5 mL, aiguille fournie séparée	16-01521-01721	J70477	Septembre 2016
MENINGITEC transmis par le NIBSC (UK)	Suspension dans seringue de 0,5 mL (aiguille non fournie)	16-01614-01832	J70477	Septembre 2016
MENINGITEC transmis par le NIBSC (UK)	Suspension dans seringue de 0,5 mL (aiguille non fournie)	16-01615-01833	J58380	Septembre 2016
MENINGITEC transmis par le NIBSC (UK)	Suspension dans seringue de 0,5 mL (aiguille non fournie)	16-01616-01834	J13270	Septembre 2015
CHLORURE DE SODIUM 0,9 %	Solution en flacon de verre de 250 mL	16-01760-01998	19GH29GA	Juillet 2018

3/ Analyse des échantillons et recherche des particules par Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

3.1 Matériel et méthode

Technique : Microscopie électronique à balayage couplée à la spectrométrie de fluorescence X

Appareillage : ZEISS EVO 15 HD couplé à un détecteur EDX OXFORD.

Préparation des échantillons : ANSM

Laboratoire sous-traitant pour la mise en œuvre de l'analyse MEB : Institut Européen des membranes.

Préparation des échantillons

Matériel utilisé :

- membranes nitrocellulose diamètre 13 mm porosité 0,22 µm : référence Millipore GSWP01300,
- portes filtre : référence Millipore SX0001300
- eau PPI Cooper lot 19HF08GA1
- seringue 1 ml (0,45x12mm) Terumo référence BS-01T2613

Etapes de la filtration :

- les portes filtre sont préalablement rincés avec 3 volumes de seringue d'eau PPI afin d'éviter l'apport des particules par la seringue et le porte filtre
- le filtre est positionné dans le porte filtre, filtration lente de la solution à analyser
- le système est purgé avec une seringue d'air

Les échantillons sont agités puis plusieurs filtrations sont réalisées :

- a. dépôt d'une goutte (20µl) sur la membrane
- b. filtration du contenu d'une seringue ou de 0,5 ml de solution
- c. filtration du contenu d'une seringue après passage par l'aiguille métallique fournie avec le vaccin

A noter que le vaccin Meningococcique A+C polysidique, sous forme de lyophilisat, a été préalablement reconstitué avec 0,5 mL d'eau PPI.

Des échantillons « blanc » sont réalisés dans les mêmes conditions avec de l'eau PPI (dépôt de 20µl : blanc a et filtration de 0,5 ml d'eau PPI : blanc b).

Analyse MEB

Les essais ont été réalisés après traitements par métallisation au carbone et si besoin au platine.

D'un point de vue méthodologique, cinq spectres ont été enregistrés et traités sur chaque échantillon de manière à avoir une composition type des échantillons : éléments détectables par la technique. En effet, certains éléments ne sont pas détectés, comme l'hydrogène.

Puis une recherche plus approfondie en utilisant des grossissements plus forts a été réalisée sur les 5 zones préalablement définies et aux alentours de manière à rechercher d'éventuelles présences de particules. A noter que cette recherche ne peut pas être exhaustive sur la totalité du filtre compte tenu de l'étendue de l'échantillon sur la membrane (typiquement de l'ordre de 1 cm) et de la taille des particules analysées (typiquement de l'ordre de 20 µm). Pour chaque échantillon, les tailles approximatives des particules observées ont été relevées et l'analyse de certaines d'entre elles a été réalisée.

L'analyse des échantillons par MEB ne constitue pas une analyse exhaustive de l'ensemble des particules potentiellement présentes dans l'échantillon. Seule une analyse qualitative des éléments détectés peut être effectuée. **L'analyse complémentaire par ICP-MS permet en revanche de quantifier de façon exhaustive des éléments inorganiques présents dans les échantillons.**

A noter que certains échantillons contiennent des éléments inorganiques dans leur composition, notamment :

- aluminium (Al) dans les vaccins Prevenar 13, Infanrixtetra, Avaxim, Méningitec,
- chlorure de sodium (NaCl) dans la Ténormine, Prevenar 13, Infanrixtetra, Vaxigrip, Méningitec, Avaxim
- phosphore (P) dans les vaccins Prevenar 13, Infanrix tetra, Avaxim, Vaxigrip, Méningitec.

3.2 Résultats

Echantillon	Observation	Taille	Eléments présents dans l'échantillon sur la membrane (à partir des 5 spectres systématiquement enregistrés)		Eléments présents dans les particules (P) analysées sur la membrane (éléments en gras : supplémentaires/échantillon et la membrane)	
			majoritaires	minoritaires		
-	Blanc a	-	-	C, O, N	Si	-
	Blanc b	-	-	C, O, N	-	-
Ténormine 16-01503-00278	Membrane a	particules multiéléments	10 - 20 μm	C, O, N	Na, Cl, Si	P1 (~10 μm) : C, O, Si P2 (~20 μm) : C, O, N, Na, Cl, Cr , Si
	Membrane b	particules multiéléments	2 - 25 μm	C, O, N	Na, Cl, Si	P1 (~3 μm) : C, O, Na, Cl, Si, Al , Mg P2 (~3 μm) : C, O, N, Si, Na, Al , Cl, Mg , K , S P3 (~6 μm) : C, O, N, Si, Na, Cl, Al , Fe , Mg , K , Ti , S P4, P5 et P6 (~2-4 μm) : C, O, Cr , Na, S , Cl, Si, Ca , Al P7 (~2 μm) : C, O, Si, Na, Cl, Al , K , Ca P8 (~10 μm) : C, O, N, Si, Na, Cl, Al , K P9 (~15 μm) : C, O, Si, Mg , Na, Cl, Fe P10 (~20 μm) : C, O, Si, Mg , Na, Cl P11 (~25 μm) : C, O, Si, Cl, Na, Ca , Al , Mg , K , S P12 (~10 μm) : C, O, N, Na, Cl, Cr , Si, S
Prevenar 13 16-01509-00407	Membrane a	particules multiéléments	-	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	Compositions similaires à celles de l'échantillon
	Membrane b	membrane saturée (dépôt massif échantillon)	-	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	-
INFANRIX TETRA 16-01510-04997	Membrane a	particules multiéléments	5 - 75 μm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	S	P1 et P2 (~20 μm) : C, O, Al, Na, Cl, P, S, Si, K P3 (~10 μm) : C, O, Al, Na, Cl, P, S, Si, K , Ca P4 (~75 μm) : composition similaire à celle de l'échantillon
	Membrane b	1 particule multiéléments	~ 30 μm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	S, Si, Ca	P1 (~30 μm) : composition similaire à celle de l'échantillon
Meningo A + C 16-01511-02814	Membrane a	-	-	C, O, N	Si	-
	Membrane b	particules multiéléments	10-35 μm	C, O, N	Si	P1 (~35 μm) : C, O, N, Cl , S , K , Ca , Na , Si, Al .
AVAXIM 160 16-01512-00272	Membrane a	particules multiéléments	5-25 μm	C, O, N, Al, Na, Cl	P, S, K, Si	P1 (~25 μm) : C, O, Al, Cl, Na, P, S, K, Si P2 (~7 μm) : C, O, Al, Na, Cl, P, K, S, Ca
	Membrane b	particules multiéléments	1-2 μm	C, O, Al, Na, Cl	P, S, K, Ca, Si	Composition similaire à celles de l'échantillon
	Membrane c	particules multiéléments	1-2 μm	C, O, Al, Na, Cl	P, S, K, Ca, Si	Composition similaire à celles de l'échantillon

Echantillon	Observation	Taille	Eléments présents dans l'échantillon sur la membrane (à partir des 5 spectres systématiquement enregistrés)		Eléments présents dans les particules (P) analysées sur la membrane (éléments en gras : supplémentaires/échantillon et la membrane)	
			majoritaires	minoritaires		
Vaxigrip 16-01513-04331	Membrane a	-	-	C, O, N	Na, Cl, P, K, Si	-
	Membrane b	particules multiéléments	1 à 25 µm	C, O, N	Na, Cl, Si	P1 (~25µm) : C, O, N, Na, Si, Cl, Mg, Al, P, S P2 (~15µm) : C, O, N, Na, Cl, Si, P, S, Fe, Gd P3 (~7 µm) : C, O, N, Na, Cl, Si, Mg, Al, Ca P4 (~4 µm) : C, O, N, Cl, Si, F, Na, Mg, Al, P, K, Ca, Fe P5 et P6 (~2 µm) : C, O, N, Cl, Si, Na, Al, P, K, Ca, Zn P7 (~10 µm) : C, O, N, Cl, Si, Na, P, S, K, Cr P8 (~5 µm) : C, O, Cl, Na, S, K, Ca, Mg
	Membrane c	particules multiéléments	10 à 20 µm	C, O, N	Na, Cl, Si	P1 (~20 µm) : C, O, Si, Al, Fe, K, Mg, Ti, Na P2 (~15 µm) : C, O, Si, Mg, Cl, Al
Meningitec 16-01520-01720	Membrane a	particules multiéléments	0,5 – 25 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1 et P2 (~1 et 3 µm) : C, O, N, Cl, Na, Al, P, Si P3 (~5 µm) : C, O, N, Al, Cl, P, Si, Na, Mg P4 (~10µm) : C, O, Ca, Si, Al, Fe, Cl, P, Mg, Na, K, S
	Membrane b	particules multiéléments	0,1 - 10 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	K	P1 et P2 (~1 - 5 µm) : C, O, P, Al, Na, Cl P3 (~1 µm) : C, O, Al, P, Fe, Na, Cl, Cr, Ni, Mn, Cu, Ca, Si P4 (~2 µm) : C, O, Ca, Al

Echantillon	Observation	Taille	Eléments présents dans l'échantillon sur la membrane (à partir des 5 spectres systématiquement enregistrés)		Eléments présents dans les particules (P) analysées sur la membrane (éléments en gras : supplémentaires/échantillon et la membrane)	
			majoritaires	minoritaires		
Meningitec 16-01521- 01721	Membrane a	particules multiéléments	1 – 5 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1 (~4µm) : C, O, N, Al, P, Na, Ca , Cl, Si P2 et P3 (~2µm) : C, O, N, Al, P, Na, Cl, Si
	Membrane b	Membrane saturée (dépôt massif échantillon)	-	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	-
	Membrane c	Membrane saturée (dépôt massif échantillon)- 1 particule multi-éléments	~ 2 µm	C, O, Al, P, Na, Cl		Si
Meningitec 16-01614- 01832	Membrane a	particules multiéléments	~ 10-15 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1 et P2 (~15µm) : C, O, W , P, Na, Al, Cl P3 (~10 µm) : C, O, Si, Al, Na, Cl, P, Ca , Fe , K , Mg
	Membrane b	particules multiéléments	5- 25 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1, P2 et P3 (~5, 10 et 25 µm) : C, O, W , P, Al, Na, Cl
Meningitec 16-01615- 01833	Membrane a	particules multiéléments	1- 20 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1 (~2 µm) : composition similaire à celle de l'échantillon P2 (~15 µm) : C, O, N, Na, Al, P, Cl, S , Ca , Si, K P3 (~5 µm) : C, O, Ca , Al, Na, Cl, P, Si, Fe , K
	Membrane b	Membrane saturée (dépôt massif échantillon)- particules multi-éléments	5 - 25 µm	C, O, Al, P, Na, Cl	Si	P1 (~6 µm) : C, O, W , P, Al, Na, Cl P2 (~6 µm) : C, O, Fe , Ni , Cr , P, Al, Na, Mn , Cl, S , Si P3 (~25 µm) : C, O, Sn , Sb , Al, Na
Meningitec 16-01616- 01834	Membrane a	particules multiéléments	10 - 35 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1 et P2 (~10 et 35µm) : composition similaire à celle de l'échantillon
	Membrane b	Membrane saturée (dépôt massif échantillon)- particules multiéléments	5- 10 µm	C, O, N, Al, P, Na, Cl	Si	P1 (~10 µm) : composition similaire à celle de l'échantillon P2 (~5 µm) : C, O, Al, P, Na, Cl, Fe , Si P3 (~4 µm) : C, O, N, Al, P, Y, Na, Cl, Si

Echantillon	Observation	Taille	Eléments présents dans l'échantillon sur la membrane (à partir des 5 spectres systématiquement enregistrés)		Eléments présents dans les particules (P) analysées sur la membrane (éléments en gras : supplémentaires/échantillon et la membrane)	
			majoritaires	minoritaires		
Na Cl 16-01760- 01998	Membrane a	particules multiéléments	3-20 µm	C, O, N	Na, Cl, Si	P1 (~20 µm) : C, O, Na, Cl, Si P2 et P3 (~3 µm) : C, O, N, Na, Cl, Cr , Si, S
	Membrane b	-	-	C, O, N	Na, Cl, Si	-

4/ Recherche d'éléments inorganiques par ICP-MS

4.1 Matériel et méthode

Technique : ICP-MS selon méthode ANSM

Appareillage : - Minéraliseur : Ethos 1 Advanced Microwave digestion system, Milestone
- ICP-MS : Agilent Technologies 7700 Series

Préparation de l'échantillon : un aliquote de 150 µl d'échantillon est minéralisé dans un mélange acide nitrique 68%, acide chlorhydrique 35%, peroxyde d'hydrogène 30%, 6/3/2, V/V/V.

Le vaccin Meningococcique A+C polyosidique, sous forme de lyophilisat, a été préalablement reconstitué avec 0,5 mL d'eau PPI.

Blanc : acide nitrique 68%, acide chlorhydrique 35%, peroxyde d'hydrogène 30%, 6/3/2, V/V/V

4.2 Résultats

Les résultats détaillés sont présentés en Annexe.

Sur les 37 éléments inorganiques recherchés, la quasi-totalité des éléments est en dessous des seuils de quantification et donc absents ou à l'état de traces. Pour les seuls éléments inorganiques déterminés (1 à 5 maximum), ils le sont à des taux extrêmement faibles et bien en dessous des normes applicables aux médicaments. Pour les vaccins utilisant de l'aluminium comme adjuvant, celui-ci est présent à des taux plus marqués comme attendu.

5/ Conclusion

Les résultats obtenus à l'aide de la microscopie électronique à balayage ou l'ICP/MS sont similaires (en termes de détection de particules ou de teneur en éléments inorganiques à l'état de traces) quel que soit le type de vaccin analysé, le médicament injectable (Tenormine) ou du chlorure de sodium injectable. Il n'apparaît pas de spécificité du vaccin Méningitec ni d'hétérogénéité notable entre les différents échantillons de ce même vaccin (que la date de péremption soit dépassée ou pas).

Concernant les analyses par microscopie électronique à balayage, les éléments retrouvés majoritairement correspondent aux principaux constituants des produits testés et de la membrane utilisée comme support pour l'analyse : carbone, oxygène, azote et pour les vaccins phosphore et aluminium (constituants des adjuvants ou de tampons), sodium et chlore (diluants, tampons).

Parmi les éléments très minoritaires, aucune particularité n'est à relever. A noter la présence très faible de silicium sur la quasi-totalité des échantillons analysés qui peut s'expliquer par l'interaction du produit avec son contenant en verre.

Quelques particules ont été retrouvées dans tous les produits. L'analyse de ces particules fait également ressortir les éléments constitutifs des produits testés, ainsi que d'autres éléments mais là encore sans spécificité du vaccin Méningitec et sans prépondérance d'éléments inorganiques métalliques. Il faut par ailleurs préciser que la Pharmacopée Européenne établit des limites sur la contamination particulaire par des particules non visibles. Ainsi, en microscopie électronique à balayage, il est cohérent de détecter des particules non visibles dans un produit pharmaceutique injectable.

Afin de disposer de données quantitatives, des analyses en ICP masse ont été conduites en complément pour la détermination de 37 éléments inorganiques classiquement recherchés. Il en ressort que la quasi-totalité des éléments est en dessous des seuils de quantification et donc absents ou à l'état de traces. Quelques éléments sont déterminés à des taux extrêmement faibles et bien en dessous des normes applicables aux médicaments (ICH Q3D notamment).

Comme pour l'analyse qualitative microscopique, la quantification par ICP masse ne fait pas apparaître de spécificité propre au vaccin Méningitec.

ANNEXE : Résultats des analyses ICP/MS

Echantillon : TENORMINE 5 mg/10 ml, solution injectable IV en ampoule (16-01503-00278)

Élément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose maximale administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	nr		-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	0,3	6	-
Si		10	nr		-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	nr		-

Limite de report : limite à partir de laquelle une teneur en élément dans l'échantillon peut être reportée (estimée en tenant compte du premier point de gamme au-dessus de la valeur obtenue avec le blanc minéralisé). Cette limite s'apparente à une limite de quantification

nr : non reporté (valeur en dessous de la limite de report).

Echantillon : PREVENAR 13 (16-01509-00407)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	250	125	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	nr		-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	nr		-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : INFANRIX TETRA (16-01510-04997)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	5	2,5	-
Al		3	1050*	525	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	15	7,5	-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	nr		-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE (16-01511-02814)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	nr		-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	1,4	0,7	-
Si		10	nr		-
Ti		1	1	0,5	-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	nr		-

Echantillon : AVAXIM 160 U (16-01512-00272)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	700*	350	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	10	5	-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	15	7,5	-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : VAXIGRIP (16-01513-04331)

Élément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	3	1,5	-
Al		3	5	2,5	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	20	10	-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	5	2,5	-
Zn		1	1	0,5	-

Echantillon : MENINGITEC (16-01520-01720)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml)		Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)		PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
			Valeurs déterminées par ICP/MS	Essai classique (recherche des éléments dans l'échantillon)	Essai complémentaire : passage de l'échantillon par l'aiguille du dispositif vaccinal	Essai classique (recherche des éléments dans l'échantillon)	
Cd	1	0,03	nr	nr			2
Pb	1	0,05	nr	nr			5
As	1	0,03	nr	nr			15
Hg	1	0,03	nr	nr			3
Co	2A	0,03	nr	nr			5
V	2A	0,03	nr	nr			10
Ni	2A	1	nr	nr			20
Tl	2B	0,1	nr	nr			8
Au	2B	0,3	nr	nr			100
Pd	2B	0,03	nr	nr			10
Ir	2B	0,03	nr	nr			10
Os	2B	0,1	nr	nr			10
Rh	2B	0,03	nr	nr			10
Ru	2B	0,03	nr	nr			10
Se	2B	0,03	nr	nr			80
Ag	2B	0,05	nr	nr			10
Pt	2B	0,03	nr	nr			10
Li	3	0,03	nr	nr			250
Sb	3	0,03	nr	nr			90
Ba	3	0,1	nr	nr			700
Mo	3	0,05	nr	nr			1500
Cu	3	0,5	nr	nr			300
Sn	3	0,03	nr	nr			700
Cr	3	0,5	nr	nr			1100
Mg		3	3	nr	1,5	nr	-
Al		3	250*	250*	125	125	-
Mn		0,3	nr	nr			-
W		3	nr	nr			-
B		0,3	nr	nr			-
Si		10	10	10	5	5	-
Ti		1	2	nr	1	nr	-
Ge		0,03	nr	nr			-
Zr		0,1	nr	nr			-
La		0,03	nr	nr			-
Ce		0,03	nr	nr			-
Fe		3	3	3	1,5	1,5	-
Zn		1	nr	nr			-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : MENINGITEC (16-01521-01721)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml)		Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant de la dose administrée)		PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
			Valeurs déterminées par ICP/MS		Essai classique (recherche des éléments dans l'échantillon)	Essai complémentaire : passage de l'échantillon par l'aiguille du dispositif vaccinal	
Cd	1	0,03	nr	nr			2
Pb	1	0,05	nr	nr			5
As	1	0,03	nr	nr			15
Hg	1	0,03	nr	nr			3
Co	2A	0,03	nr	nr			5
V	2A	0,03	nr	nr			10
Ni	2A	1	nr	nr			20
Tl	2B	0,1	nr	nr			8
Au	2B	0,3	nr	nr			100
Pd	2B	0,03	nr	nr			10
Ir	2B	0,03	nr	nr			10
Os	2B	0,1	nr	nr			10
Rh	2B	0,03	nr	nr			10
Ru	2B	0,03	nr	nr			10
Se	2B	0,03	nr	nr			80
Ag	2B	0,05	nr	nr			10
Pt	2B	0,03	nr	nr			10
Li	3	0,03	nr	nr			250
Sb	3	0,03	nr	nr			90
Ba	3	0,1	nr	nr			700
Mo	3	0,05	nr	nr			1500
Cu	3	0,5	nr	nr			300
Sn	3	0,03	nr	nr			700
Cr	3	0,5	nr	nr			1100
Mg		3	3	nr	1,5	nr	-
Al		3	250*	250*	125	125	-
Mn		0,3	nr	nr			-
W		3	nr	nr			-
B		0,3	nr	nr			-
Si		10	15	10	7,5	5	-
Ti		1	2	1	1	0,5	-
Ge		0,03	nr	nr			-
Zr		0,1	nr	nr			-
La		0,03	nr	nr			-
Ce		0,03	nr	nr			-
Fe		3	4	nr	2	nr	-
Zn		1	nr	nr			-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : MENINGITEC (16-01614-01832)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	250*	125	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	15	7,5	-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	nr		-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : MENINGITEC (16-01615-01833)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	250*	125	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	15	7,5	-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	3	1,5	-
Zn		1	nr		-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : MENINGITEC (16-01616-01834)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	250*	125	-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	15	7,5	-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	4	2	-
Zn		1	nr		-

* Valeur Al donnée à titre indicatif (hors gamme, le dernier point de gamme correspondant à 50 µg/ml)

Echantillon : CHLORURE DE SODIUM 0,9 % (16-01760-01998)

Elément	Classe	Limite de report (µg/ml)	Teneur en ppm (µg/ml) Valeurs déterminées par ICP/MS	Teneur en µg/jour (calcul théorique en tenant compte de la dose administrée)	PDE par voie parentérale en µg/jour (ICH Q3D)
Cd	1	0,03	nr		2
Pb	1	0,05	nr		5
As	1	0,03	nr		15
Hg	1	0,03	nr		3
Co	2A	0,03	nr		5
V	2A	0,03	nr		10
Ni	2A	1	nr		20
Tl	2B	0,1	nr		8
Au	2B	0,3	nr		100
Pd	2B	0,03	nr		10
Ir	2B	0,03	nr		10
Os	2B	0,1	nr		10
Rh	2B	0,03	nr		10
Ru	2B	0,03	nr		10
Se	2B	0,03	nr		80
Ag	2B	0,05	nr		10
Pt	2B	0,03	nr		10
Li	3	0,03	nr		250
Sb	3	0,03	nr		90
Ba	3	0,1	nr		700
Mo	3	0,05	nr		1500
Cu	3	0,5	nr		300
Sn	3	0,03	nr		700
Cr	3	0,5	nr		1100
Mg		3	nr		-
Al		3	nr		-
Mn		0,3	nr		-
W		3	nr		-
B		0,3	nr		-
Si		10	nr		-
Ti		1	nr		-
Ge		0,03	nr		-
Zr		0,1	nr		-
La		0,03	nr		-
Ce		0,03	nr		-
Fe		3	nr		-
Zn		1	nr		-