

En réponse à la survenue de plusieurs décès et de sévères effets secondaires associés à l'utilisation d'héparines par voie parentérale et signalés début 2008 aux Etats-Unis, les législateurs et l'industrie se sont activement impliqués dans l'identification et une meilleure caractérisation des impuretés causales éventuellement présentes dans les préparations d'héparine.

La découverte d'un lien entre la présence de chondroïtine sursulfatée dans l'héparine et la survenue de sérieuses réactions hypotensives et allergiques chez des patients a enclenché une action coordonnée des législateurs. Il en a résulté une révision et une mise en application immédiates des monographies concernées de la Pharmacopée Européenne pour contrôler la présence de cet adultérant. En mesure d'urgence, des techniques de spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et d'électrophorèse capillaire appliquées selon des procédures appropriées ont été prescrites dans la section Production pour rechercher la présence de chondroïtine sursulfatée (OSCS). Bien que ces méthodes ne soient pas idéales, elles sont considérées comme les meilleures pour le moment et le développement de méthodes supplémentaires est jugé essentiel.

Le Laboratoire de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé a récemment mis en application la méthode proposée par Somsen G#. (communication personnelle) et analysé plusieurs échantillons d'héparine de diverses origines. La méthode a permis de séparer avec succès l'OSCS de l'héparine, mais aussi l'héparine de la chondroïtine et du dermatan. La sélectivité a été améliorée de manière significative, avec une séparation jusqu'à la ligne de base entre OSCS et héparine.

La méthode décrite ci-après permettra aux utilisateurs des monographies révisées « *Héparine calcique (0332)* » et « *Héparine sodique (0333)* » d'appliquer une électrophorèse capillaire selon les prescriptions de la section Production pour la détection, si nécessaire, de l'OSCS.

Méthode : Evaluation des impuretés dans l'Héparine Sodique par Electrophorèse Capillaire

Appareillage d'électrophorèse capillaire :

Capillaire : silice fondue dénudée, 20 µm de diamètre interne, 60 cm de longueur totale, 50 cm de longueur effective.

Tampon électrolytique : Tris phosphate 850 mM, pH 3,0

Température du capillaire : 35°C

Température de l'échantillon : 5°C

Longueur d'onde de détection : 200 nm

Injection : 2,0 psi pendant 48 sec

Polarité : négative

Voltage : 30 kV

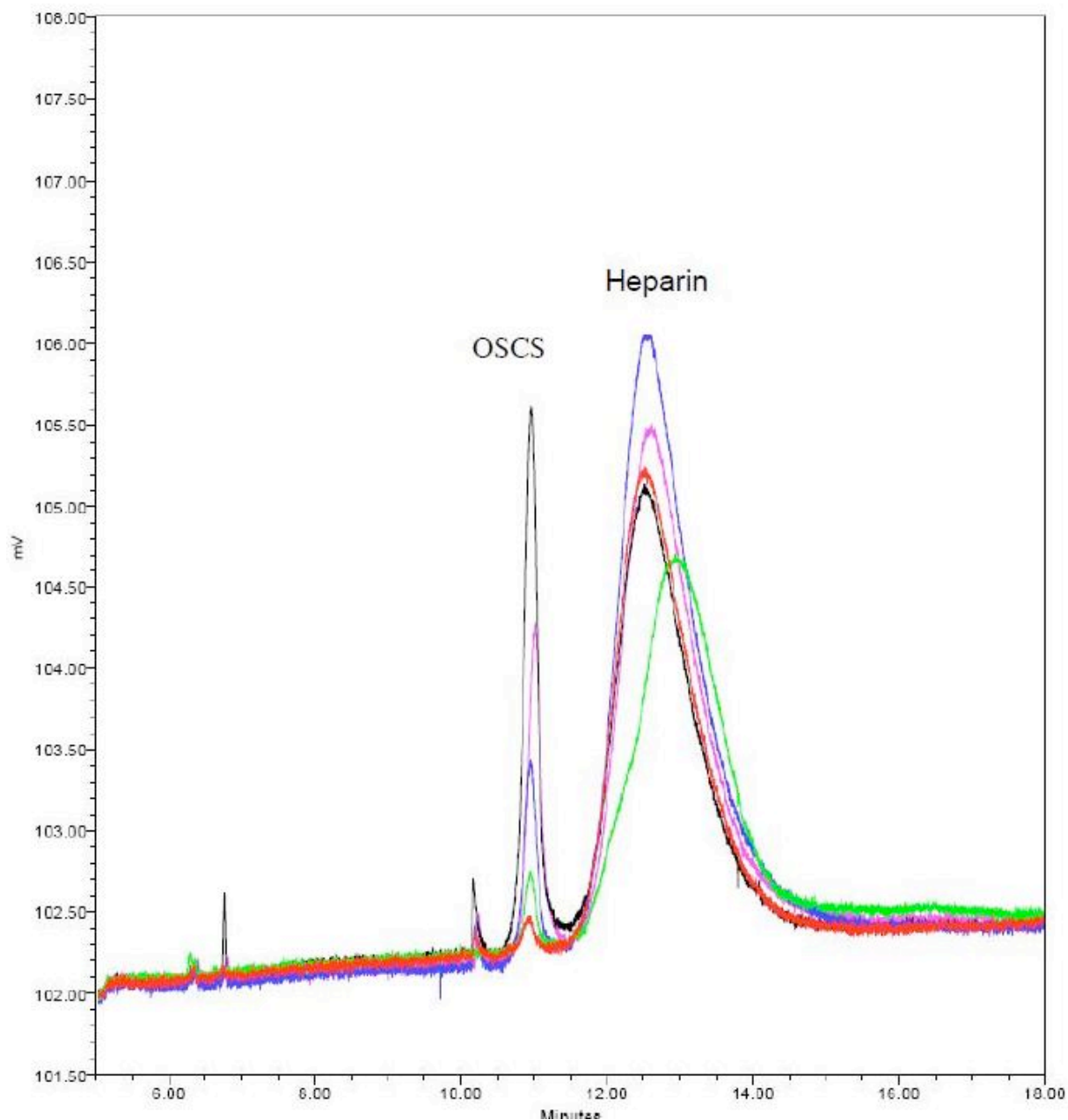
Temps de séparation : environ 20 min

Rinçage entre deux enregistrements : purgez à 50 psi de l'eau R pendant 5 min, le tampon pendant 2 min

Préparation de l'échantillon : solutions d'héparine à 50 mg/ml dans de l'eau R.
Les électrophérogrammes d'exemple présentés en exemple ont été enregistrés avec des échantillons d'héparine dopés avec de l'OSCS sur un intervalle de 0,5 % à 4,5 %.

Pour toute question, veuillez contacter le Dr G. Rautmann, DEQM SLAB.

guy.rautmann@edqm.eu



#Somsen Govert, Service d'Analyse Biomédicale, Université d'Utrecht, P.O. Box 80082, 3508 TB, Utrecht, NL.