Conseil national de recherches Canada | National Research Council Canada

Certificat d'analyse

Matériau de référence certifié

BOTS-1

Matériau de référence certifié de muscles de bovin contenant des résidus de médicaments vétérinaires

BOTS-1 est un matériau de référence certifié (MRC) de tissus musculaires de bovin naturellement contaminés par des médicaments vétérinaires. Ce MRC est conçu pour être utilisé pour le développement et la validation de méthodes et comme contrôle de la qualité pour l'analyse des résidus de médicaments vétérinaires dans des muscles de bovin ou des matrices similaires. Les valeurs certifiées pour BOTS-1 indiquées dans le tableau 1 représentent la fraction massique des résidus de médicaments vétérinaires dans BOTS-1 tel que fourni et après une reconstitution d'une part de BOTS-1 pour deux parts de solution aqueuse.

Tableau 1 : Valeurs certifiées et incertitudes élargies (*k* = 2) pour BOTS-1

Composé	Fraction massique µg/kg	Fraction massique reconstituée* µg/kg
chlorpromazine (a,b,c,d)	490 ± 100	160 ± 33
ciprofloxacine (a,b,c,d)	44 ± 4,4	15 ± 1,5
clenbutérol (a,b,c,d)	3,3 ± 1,4	1,1 ± 0,5
dexaméthasone (a,b,c,d)	9,5 ± 0,8	3,2 ± 0,3
enrofloxacine (a,b,c,d)	57 ± 4,8	19 ± 1,6
méloxicam (a,b,c,d)	3,0 ± 0,4	1,0 ± 0,1
ractopamine (a,b,c,d)	12,4 ± 1,2	4,1 ± 0,4
sulfadiazine (a,b,c,d)	2290 ± 120	763 ± 40

*fraction massique après reconstitution de BOTS-1 dans 2 parts de solution aqueuse
Veuillez consulter les sections ci-dessous pour obtenir des explications supplémentaires

Période de validité: jusqu'à août 2033
Conditions d'entreposage: –20 °C ou moins

DOI: 10.4224/crm.2018.bots-1

Tableau 2 : Valeur informative pour BOTS-1

Composé	Fraction massique g/kg
eau (e)	5,1

Utilisation prévue

Le présent matériau de référence est principalement destiné à être utilisé pour le développement et la validation de méthodes et comme contrôle de la qualité pour l'analyse de la chlorpromazine, de la ciprofloxacine, du clenbutérol, de la dexaméthasone, de l'enrofloxacine, du méloxicam, de la ractopamine et de la sulfadiazine dans des muscles de bovin ou dans des matrices similaires.

Préparation du matériau

BOTS-1 a été produit en administrant plusieurs médicaments à une génisse en santé âgée de deux ans, et qui a été inspectée par un vétérinaire. Le chloramphénicol (antibiotique), la chlorpromazine (tranquillisant), le clenbutérol (β-agoniste), la dexaméthasone (anti-inflammatoire), l'enrofloxacine (antibiotique), le méloxicam (anti-inflammatoire), la nitrofurantoïne (antibiotique), la phénylbutazone (anti-inflammatoire), la ractopamine (β-agoniste), la sulfadiazine (antibiotique), la trenbolone (stimulateur de croissance) et la tulathromycine (antiobiotique) sont les différents médicaments qui ont été administrés. La génisse a été euthanasiée au moment opportun et les tissus musculaires ont été prélevés et broyés. Les tissus musculaires broyés ont ensuite été homogénéisés par voie humide, lyophilisés, moulus en une fine poudre, homogénéisés de nouveau puis mis en bouteille sous argon en format minimal de 10 g.

Caractérisation du matériau

La liste explicative des lettres figurant à côté de chaque composé (tableaux 1 et 2) renvoie à la méthode instrumentale utilisée pour obtenir les mesures :

a) Double dilution isotopique par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (ID^2−LC−MS/MS)
b) Ajout dosé d'étalons à double dilution isotopique par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (SA−ID^2−LC−MS/MS)
c) Ajout dosé d'étalons par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (SA−LC−MS/MS)
d) Calibration externe par chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (LC−MS/MS)
e) Perte de masse après un séchage sous vide par dessiccateur

Les valeurs certifiées sont basées sur des résultats générés au Conseil national de recherches Canada (CNRC), à l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA), à l'United States Department of Agriculture (USDA) et au German Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL) par LC−MS/MS. Des résultats supplémentaires pour l'enrofloxacine et la sulfadiazine ont été obtenus lors de l'exercice de comparaison internationale CCQM-K141/P178 mené par le Comité consultatif pour la quantité de matière du Comité international des poids et mesures [2].

Traçabilité métrologique

Les résultats présentés dans le présent certificat sont traçables au Système international d'unités (SI) au moyen d'étalons préparés par gravimétrie, en utilisant le SRM 350b (acide benzoïque) de

NIST comme étalon interne pour la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire quantitative du proton (RMNq-^{1}H).

Homogénéité

L'homogénéité intra-unité du matériau a été analysée au CNRC par ID^{2}−LC−MS/MS. L'homogénéité inter-unités a également été analysée au CNRC par ID^{2}−LC−MS/MS et par SA−ID^{2}−LC−MS/MS. Les résultats des sous-échantillons de 0,5 g provenant de différentes bouteilles sélectionnées aléatoirement ont été évalués par le modèle d'effets aléatoires de DSL [3, 4]. Ces incertitudes ont été combinées afin d'attribuer une composante d'incertitude associée.

Stabilité

La stabilité de transport, de cycle de congélation-décongélation (C/D) et à long terme des résidus de médicaments vétérinaires dans BOTS-1 ont été évaluées au CNRC via ID^{2}−LC−MS/MS. La stabilité de transport a été réalisée en utilisant une approche isochrone. Des bouteilles de BOTS-1 ont été entreposées à –80, −20, +4, +20 et +37 °C. Toutes les bouteilles ont été retirées des différentes températures d'entreposage après deux semaines et des échantillons ont été analysés simultanément par comparaison avec les échantillons maintenus à la température de référence de –80 °C. La stabilité de cycle de C/D a été évaluée sur une période de vingt cycles de C/D passant de –80 à +20 °C en utilisant une seule bouteille de BOTS-1. La bouteille a d'abord été retirée du congélateur et laissée à température ambiante pendant une heure pour équilibration puis, elle a été ouverte afin de mélanger le produit et finalement, refermée sans la purgée à l'argon. Des sous-échantillons ont été récoltés au cycle 1, 5, 10, 15 et 20 et ont été entreposés à –80 °C afin de les analyser simultanément à la fin du vingtième cycle. La stabilité à long terme à –80 °C a été évaluée après 10 ans pour la ciprofloxacine, le clenbutérol, l'enrofloxacine, la ractopamine et la sulfadiazine et après 9 ans pour la chlorpromazine, la dexaméthasone et le méloxicam.
Les résultats des différentes études de stabilité ont été évalués par le modèle d'effets aléatoires de DerSimonian-Laird (DSL) [3]. Aucune différence significative n'a été observée par rapport à la fraction massique mesurée pour la stabilité de transport de la ciprofloxacine, du clenbutérol, de la dexaméthasone, de l'enrofloxacine, du méloxicam, de la ractopamine et de la sulfadiazine. Par conséquent, la composante d'incertitude de la stabilité de transport pour ces composés est considérée négligeable et donc nulle. Une légère différence a été observée par rapport à la fraction massique mesurée pour la stabilité à court terme de la chlorpromazine et donc, une composante d'incertitude a été intégrée au calcul de la valeur certifiée. Aucune différence significative n'a été observée par rapport à la fraction massique mesurée pour la stabilité au cycle de C/D de la chlorpromazine, de la ciprofloxacine, du clenbutérol, de la dexaméthasone, de l'enrofloxacine, du méloxicam, de la ractopamine et de la sulfadiazine. Par conséquent, la composante d'incertitude de la stabilité au cycle de C/D pour ces composés est considérée négligeable et donc nulle. Aucune différence significative n'a été observée par rapport à la fraction massique mesurée pour la stabilité à long terme du clenbutérol, de la ractopamine, de la dexaméthasone et du méloxicam. Par conséquent, la composante d'incertitude de la stabilité à long terme pour ces composés est considérée négligeable et donc nulle. Une légère différence a été observée par rapport à la fraction massique mesurée pour la stabilité à long terme de la chlorpromazine, de la ciprofloxacine, de l'enrofloxacine et de la sulfadiazine et donc, une composante d'incertitude a été intégrée au calcul de la valeur certifiée.

Incertitude

L'incertitude élargie (U) pour toutes les valeurs est égale à $U = ku_c$, u_c étant l'incertitude type composée calculée conformément au Comité commun pour les guides en métrologie (JCGM) [5] et k étant le facteur de couverture. Un facteur de couverture de $k = 2$ a été appliqué, ce qui correspond à un niveau de confiance d'environ 95 %.

Toutes les sources raisonnables d'incertitude liées aux valeurs certifiées du tableau 1 ont été prises en compte. L'estimation de l'incertitude combinée comprend les incertitudes dues à la caractérisation du lot, à la variation possible inter-unités et intra-unité et à la stabilité du matériau. L'incertitude due à la caractérisation comprend la contribution de l'incertitude des mesures, des étalons primaires et d'une composante supplémentaire d'incertitude nébuleuse qui a été révélée lors de l'analyse des données de l'étude de comparaison internationale du CCQM-K141/P178 [2].

Entreposage

Le matériau doit être entreposé à une température inférieure ou égale à –20 °C.

Instructions de manipulation et d'utilisation

Avant l'ouverture, chaque bouteille doit d'abord être décongelée à température ambiante et le contenu doit être bien mélangé. Après l'utilisation, les bouteilles doivent être refermées hermétiquement et retournées immédiatement au congélateur. L'utilisation répétée d'une même bouteille est permise, mais la contamination de la bouteille doit être évitée pendant les différents prélèvements. Un échantillon minimal de 0,5 g est recommandé. Il est également recommandé de réhydrater le matériau avant de l'utiliser. Pour chaque portion de 0,5 g de BOTS-1, ajouter 1,0 g d'eau ou de solution tampon appropriée, bien mélanger et laisser s'équilibrer pendant un minimum de 10 minutes.

Renseignements sur la santé et la sécurité

Seul un personnel qualifié devrait manipuler ce matériau et des méthodes d'élimination appropriées doivent être suivies. Une Fiche de données de sécurité (FDS) est disponible à l'adresse doi.org/10.4224/crm.2018.bots-1. Réservé à l'usage du laboratoire uniquement; non destiné à la consommation humaine, aux usages thérapeutiques, aux médicaments, aux usages domestiques ou à tout autre usage.

Période de validité

Les valeurs certifiées sont valides jusqu'en Août 2033, pourvu que les conditions d'entreposage et les instructions de manipulation et d'utilisation précisées dans le présent certificat soient respectées.

Système de gestion de la qualité

Le CNRC est l'institut national de métrologie (INM) du Canada et est signataire de l'Arrangement de reconnaissance mutuelle du Comité international des poids et mesures (CIPM MRA). Le CIPM MRA a été développé en réponse à un besoin croissant d'un système ouvert, transparent et complet pour donner aux utilisateurs des informations quantitatives fiables sur la comparabilité des services nationaux de métrologie et de fournir la base technique des accords plus larges négociés pour les échanges internationaux, le commerce et les affaires réglementaires. Notre Système de gestion de la qualité pour les services de mesure et les matériaux de référence certifiés est conforme aux exigences des normes ISO/IEC 17025 et ISO 17034.

Description de la terminologie

Les valeurs certifiées sont celles en lesquelles le CNRC a le plus haut degré de confiance et pour lesquelles toutes les sources connues et présumées d'erreur systématique ont été prises en compte et incluses dans les incertitudes élargies rapportées.

Les valeurs informatives sont celles qui peuvent intéresser les utilisateurs, mais pour lesquelles le CNRC n'a pu fournir suffisamment de renseignements pour inclure une estimation de l'incertitude, ou qui reflètent l'absence de consensus entre différentes méthodes d'analyse.

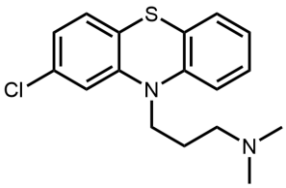
Informations supplémentaires

Les renseignements bibliographiques et toute autre information technique complémentaire sont disponibles à l'adresse doi.org/10.4224/crm.2018.bots-1.

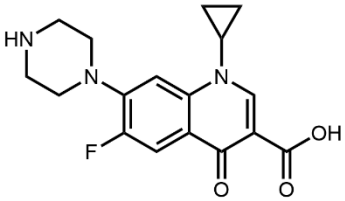
Références

1. McRae G, Leek DM, Meija J, Shurmer B, Lehotay SJ, Polzer J, Melanson JE, Mester Z. Production and certification of BOTS-1: bovine muscle-certified reference material for incurred veterinary drug residues. Anal Bioanal Chem. 2024; 416 (3): 759-771. https://doi.org/10.1007/s00216-023-04794-5
2. Windust A, McRae G, Meija J, Mester Z, Melanson JE, Croft M, Johnston L, Murby J, do Rego ECP, Violante FGM, Fernandes JLN, Wollinger W, Leal RVP, Li H, Zhang Q, Gao Y, Bohm D, Polzer J, Kakoulidis E, Giannikopoulou P, Alexopoulos C, Ho C, Yau SCM, Kim B, Hyung SW, Lee S, Baek SY, Krylov A, Lopushanskaya E, Belyakov M, Liu Q, Wang J, Lu T, Teo TL, Shearman K, Gören AC, Binici B, Miguel LR, Hopley C. High polarity analytes in food – enrofloxacin and sulfadiazine in bovine tissue (CCQM-K141). Metrologia. 2019; 56: 08005. https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08005
3. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986; 7: 177-188. https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2
4. ISO Guide 35. Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. Geneva (Switzerland): International Organization for Standardization (ISO); 2017. https://www.iso.org/standard/60281.html
5. JCGM 100:2008. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM); 2008. https://doi.org/10.59161/JCGM100-2008E

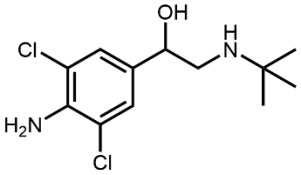
Annexe



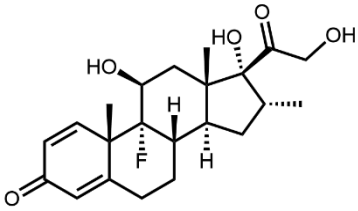
chlorpromazine
Numéro CAS: 50-53-3
Clé InChI: ZPEIMTDSQAKGNT-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{17}H_{19}ClN_2S$
Masse molaire: 318,87 g/mol



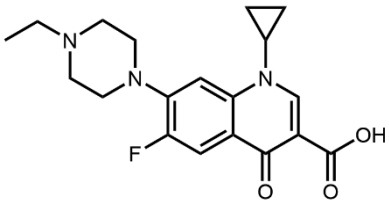
ciprofloxacine
Numéro CAS: 85721-33-1
Clé InChI: MYSWGUAQZAJSOK-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{17}H_{18}FN_3O_3$
Masse molaire: 331,34 g/mol



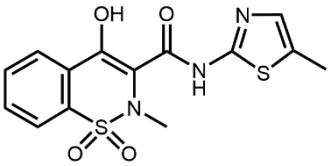
clenbutérol
Numéro CAS: 37148-27-9
Clé InChI: STJMRWALKKWQGH-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$
Masse molaire: 277,19 g/mol



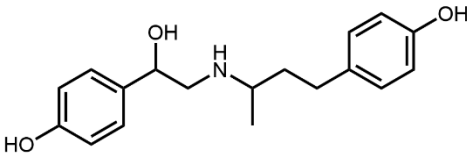
dexaméthasone
Numéro CAS: 50-02-2
Clé InChI: UREBDLICKHMUKA-CXSFZGCWSA-N
Formule moléculaire: $C_{22}H_{29}FO_5$
Masse molaire: 392,47 g/mol



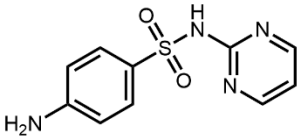
enrofloxacine
Numéro CAS: 93106-60-6
Clé InChI: SPFYMRJSYKOXGV-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{19}H_{22}FN_3O_3$
Masse molaire: 359,40 g/mol



méloxicam
Numéro CAS: 71125-38-7
Clé InChI: ZRVUJXDFFKFLMG-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$
Masse molaire: 351,41 g/mol



ractopamine
Numéro CAS: 97825-25-7
Clé InChI: YJQZYXCXBBCEAQ-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{18}H_{23}NO_3$
Masse molaire: 301,38 g/mol



sulfadiazine
Numéro CAS: 68-35-9
Clé InChI: SEEPANYCNGTZFQ-UHFFFAOYSA-N
Formule moléculaire: $C_{10}H_{10}N_4O_2S$
Masse molaire: 250,28 g/mol

Auteurs

Garnet McRae[1], Jeremy Melanson[1], Juris Meija[1], Patricia Grinberg[1], Bryn Shurmer[2] et Zoltan Mester[1]

[1] Centre de recherche en métrologie, Conseil national de recherches du Canada, 1200, chemin Montréal, Ottawa (Ontario) K1A 0R6, Canada
[2] L'Agence canadienne d'inspection des aliments, 116 chemin de Vétérinaire, Saskatoon, Saskatchewan, S7N 2R3, Canada

Remerciements

Les membres du personnel du CNRC suivants ont contribué à la production et à la certification de BOTS-1: Jennifer Bates, Michelle Chartrand, Indumathi Pihillagawa Gedara, Phuong Mai Le, Donald Leek, Kenny Nadeau, Enea Pagliano, Marie-Pier Thibeault, Anthony Windust et Lu Yang.

Nous reconnaissons avec gratitude le financement et le partenariat avec l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et la contribution des résultats de Bryn Shurmer, Rick Fedeniuk et Massey Mizuno de l'ACIA de Saskatoon (Saskatchewan, Canada).

Les résultats fournis par Steven Lehotay de l'USDA (Wyndmoor, Pennsylvanie, États-Unis) et par Joachim Polzer et Detlef Bohm de BVL (Berlin, Allemagne) sont également reconnus.

Les résultats de l'enrofloxacine et de la sulfadiazine provenant des différents participants de l'étude internationale du CCQM-K141/P178 menée par le Comité consultatif pour la quantité de matière du Comité international des poids et mesures sont également reconnus :

Virginia Uchitel, National Institute of Industrial Technology, Argentine (INTI).

Meg Croft, Lesley Johnston et John Murby, National Measurement Institute, Australie (NMIA).

Eliane C. P. do Rego, Fernando G. M. Violante, Jane L. N. Fernandes, Wagner Wollinger et Rodrigo V. P. Leal, National Institute of Metrology, Quality and Technology, Brésil (INMETRO).

Pearse McCarron et Krista Thomas, Conseil national de recherches Canada (CNRC, Halifax).

Hongmei Li, Qinghe Zhang et Yan Gao, National Institute of Metrology, République populaire de Chine (NIM).

Elias Kakoulidis et P. Giannikopoulou, National Laboratory of Chemical Metrology/General Chemistry State Laboratories - Hellenic Institute of Metrology, Grèce (EXHM/GCSL-EIM).

Clare HO et Simon C.M. YAU, Government Laboratory, Hong Kong, Chine (GLHK).

Byungjoo Kim, Seok-Won Hyung, Sunyoung Lee et Song-Yee Baek, Korea Research Institute of Standards and Science, République de Corée (KRISS).

A. Krylov, E. Lopushanskaya et M. Belyakov, Mendeleyev Research Institute for Metrology, Russie (VINIIM).

Qinde Liu, Juan Wang, Ting Lu et Tang Lin Teo, Health Sciences Authority, Singapoure (HSA).

Kittiya Shearman, The National Institute of Metrology, Thaïlande (NIMT).

Ahmet Ceyhan Göre et Burcu Binici, TUBITAK National Metrology Institute, Turquie (UME).

Luis Ruano Miguel et Christopher Hopley, National Measurement Laboratory, Royaume-Uni (LGC).

Date d'émission : Août 2018

Révisé :

Août 2021 (date d'expiration prolongée, valeur de chlorpromazine et ciprofloxacine mise à jour, et modifications rédactionnelles)

Août 2025 (date d'expiration prolongée et modifications rédactionnelles)

Version du document : 20250909

Approuvé par : _____

Andreas Brinkmann, PhD
Chef d'équipe, Métrologie chimique – Organique

Ce certificat est valide uniquement si le matériau correspondant a été obtenu directement auprès du CNRC ou d'un revendeur autorisé. Les utilisateurs doivent s'assurer que le certificat à leur disposition est à jour. Pour les mises à jour, veuillez consulter le site suivant : doi.org/10.4224/crm.2018.bots-1.

Veuillez adresser tout commentaire, renseignement ou demande au :

Conseil national de recherches du Canada
Centre de recherche en métrologie
1200, chemin Montréal
Bâtiment M-36, salle 1029
Ottawa (Ontario) K1A 0R6

Téléphone : 613-993-2359
Télécopieur : 613-993-8915
Courriel : CRM.sales-ventes.MRC@nrc-cnrc.gc.ca

Canada