

INTERLABOR  
BELP AG

# ANALYTICS

N° 2  
Septembre 2017



Nickel  
**28**  
**Ni**

Cuivre  
**29**  
**Cu**

Zinc  
**30**  
**Zn**

Palladium  
**46**  
**Pd**

Argent  
**47**  
**Ag**

Cadmium  
**48**  
**Cd**

Platine  
**78**  
**Pt**

Or  
**79**  
**Au**

Mercure

Pharma 

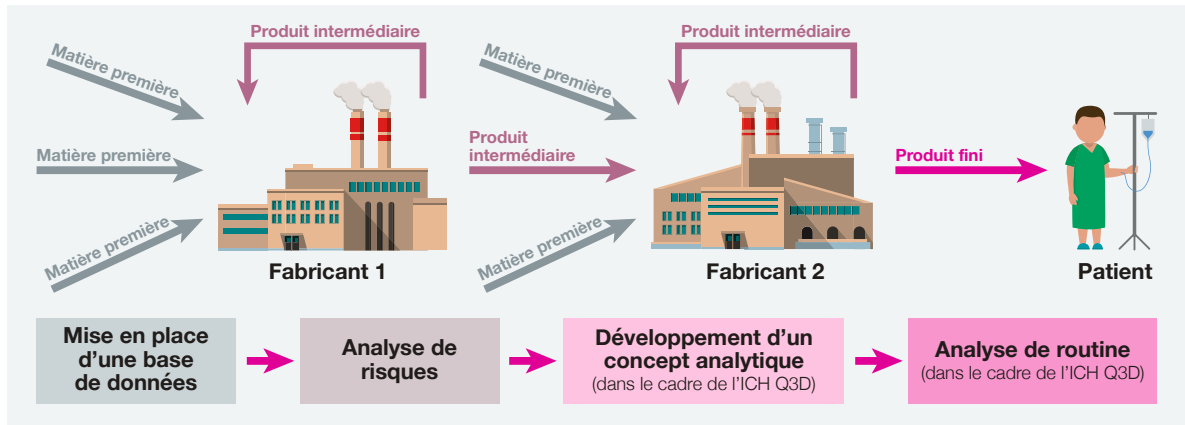
Analyse des éléments selon  
les directives ICH Q3D

Darmstadtium  
**110**

Roentgium  
**111**

Copernicium  
**112**

## Approche de l'implémentation de la guideline ICH Q3D



Auteur: Marcel Blaser

**Depuis la publication fin 2014 des nouvelles directives ICH Q3D relatives à la détermination des impuretés élémentaires dans les médicaments, la mise en application concrète constitue un défi pour de nombreux acteurs de la branche pharmaceutique<sup>1</sup>. Notamment car les prescriptions ICH Q3D sont liées à des changements profonds concernant les substances à analyser, les spécifications et les techniques d'analyses.**

C'est la raison pour laquelle Interlabor Belp AG a élaboré un concept qui permet des solutions individuelles dans le cadre de l'analyse des éléments conforme à ICH Q3D. Interlabor Belp AG est ainsi en mesure de proposer une procédure sur mesure basée sur le type de produit et le processus de fabrication. Cet aspect revêt une importance particulière, car les lignes directrices de l'ICH Q3D reposent sur les principes de la gestion des risques<sup>2</sup>. Ceci signifie qu'au contraire des précédents tests de limite de Ph.Eur. 2.4.8 et USP <231>, il n'existe plus de nombre fixe d'éléments pour lesquels un produit doit être analysé selon les spécifications données. À la place, une évaluation des risques sera réalisée pour les 24 éléments concernés par les directives. Si, à l'issue de l'évaluation, la présence de certains contaminants dans le produit peut être exclue dans des concentrations importantes, il est possible d'ajuster en conséquence le nombre d'éléments à analyser. La détermination des valeurs limites

constitue une autre différence par rapport aux tests de limite précédents. La directive ICH Q3D définit les valeurs limites pour 24 contaminants élémentaires dans les médicaments finis en fonction de la forme d'administration (par voie orale, parentérale ou par inhalation) et de la dose quotidienne maximale du médicament concerné. Toutefois, le plus grand changement ne concerne pas les substances à analyser ou les spécifications, mais la méthode elle-même. Le procédé chimique en milieu humide de précipitation des métaux lourds sulfurés qui ne date que d'une décennie sera remplacé par des techniques instrumentales modernes, comme par exemple l'ICP-MS. L'objectif est de minimiser les faiblesses potentielles des précipitations sulfurées non spécifiques, tels que différents taux de reproductibilité des métaux lourds, et de permettre la détermination spécifique d'un grand nombre d'éléments.

En conséquence, la difficulté de la mise en application des directives ICH Q3D réside dans l'accumulation des changements décrits qui supposent le développement d'un concept analytique individuel.

### Analyse des éléments pour l'analyse des risques et le développement de connaissance

La première étape du développement d'un concept analytique pour la mise en application des prescriptions ICH Q3D consiste à réaliser une analyse des risques. L'objectif principal est ici de créer tout d'abord la base de données requise

### 1 Les facteurs clés des trois différentes options de dépistage

Dépistage	Option A	Option B	Option C
Nombre d'éléments	Jusqu'à 70	24 (ICH Q3D)	24 (ICH Q3D)
Technique	ICP-MS	ICP-MS	ICP-MS
Plage de mesure	Sans restriction	Sans restriction	Sans restriction
Validation	Non	Non	Vérification
Limite de détermination	ppm et inférieure au ppm	ppm et inférieure au ppm	ppm et inférieure au ppm
Norme de qualité	État de la technique	État de la technique	GMP
Adéquation	Analyse des risques (matières premières et produits intermédiaires)	Analyse des risques (matières premières et produits intermédiaires)	Analyse des risques sous GMP (matières premières, produits intermédiaires et finis) ainsi que libération des matières premières en routine

pour évaluer et calculer le risque de contamination élémentaire potentielle du produit fini par les substances de départ ou le processus de fabrication. Les valeurs empiriques ou les analyses de synthèse des substances concernées constituent la base de cette analyse des risques. À cette fin, Interlabor Belp AG a élaboré une méthode de dépistage qui permet de quantifier jusqu'à 70 éléments avec une large plage de mesure (Option A). La méthode peut être appliquée aussi bien aux matières premières et produits intermédiaires qu'aux médicaments finis afin de déterminer si la teneur en contaminants est largement inférieure à la valeur limite, si elle peut potentiellement compromettre la valeur limite voire même la dépasser. Il est également possible de réaliser le dépistage avec une étendue réduite (Options B et C). Seuls les 24 éléments concernés par les prescriptions ICH Q3D seront alors analysés (voir **1**). La plage de mesure des méthodes décrites dans Ph.Eur. et USP pour les médicaments finis étant fortement limitée (50 % – 150 % de la valeur limite), cette forme de dépistage préalable est synonyme de valeur ajoutée éminente et doit, en conséquence, être définitivement recommandée.

Par ailleurs, grâce aux données de dépistage, le nombre d'éléments devant être pris en compte dans le concept analytique applicable aux médicaments finis peut être raisonnablement limité, ce qui est nettement plus efficace en termes de temps et de coûts.

### Analytique élémentaire des produits intermédiaires et finis sous GMP

Pour l'analyse des impuretés élémentaires dans les produits intermédiaires et médicaments finis destinés à la vente, une vérification spécifique au produit ou une validation complète de la méthode ICP-MS est recommandée. Interlabor Belp AG s'appuie sur les exigences de l'USP <233> «Elemental Impurities – Procedures» ainsi que sur Ph.Eur. 2.4.20 «Determination of metal catalyst or metal reagent residues». Les deux chapitres décrivent d'une part les exigences applicables à l'analyse et d'autre part la portée de la validation. En termes de contenu, il n'y a pas de différence significative entre les conditions de Ph.Eur. et de l'USP. Contrairement

### 2 Les critères d'acceptation de la validation selon USP <233> et Ph.Eur. 2.4.20

Paramètre	Critère d'acceptation
<b>Exactitude</b> <i>n</i> = 3 x 3 levels (50 %, 100 %, 150 %)	70 % – 150 % (valeur moyenne par level)
<b>Répétabilité</b> <i>n</i> = 6 (100 %)	≤ 20 % RSD ( <i>n</i> = 6)
<b>Précision de laboratoire</b> (autre jour, autre analyste ou autre instrument de mesure) <i>n</i> = 6 (100 %)	≤ 25 % RSD ( <i>n</i> = 12), données issues des deux séries de précision
<b>Spécificité, linéarité, limite de détermination (LoQ)</b>	Rempli avec exactitude et précision
<b>Plage de travail</b>	50 % – 150 %

aux autres déterminations de résidus, des critères d'acceptation simplifiés sont applicables pour la validation de la méthode analytique pour la détermination des contaminants élémentaires (voir **2**).

Pour déterminer les valeurs limites des 24 éléments, il convient, selon ICH Q3D, de faire la distinction entre trois formes d'administration (par voie orale, parentérale, par inhalation) et la dose quotidienne maximale. La détermination de la valeur limite spécifique au produit est effectuée sur la base de ces données et de la PDE (Permitted Daily Exposure) en [µg/jour] (voir **3**). À titre d'exemple, la PDE du cadmium se situe, pour une administration par voie orale, à 5 µg/jour. Si la dose maximale de la substance active est de 10 g/jour, on obtient une valeur limite spécifique au produit de 0,5 ppm (µg/g). La valeur limite spécifique au produit est respectivement inversée: plus la dose journalière maximale est haute, plus la spécification devient faible.

### 3 PDE (Permitted Daily Exposure) selon ICH Q3D, Tableau A.2.1

Substance à analyser	PDE orale [µg/jour]	PDE parentérale [µg/jour]	PDE par inhalation [µg/jour]
Antimoine (Sb)	1200	90	20
Argent (Ag)	150	10	7
Arsenic (As)	15	15	2
Baryum (Ba)	1400	700	300
Cadmium (Cd)	5	2	2
Chrome (Cr)	11000	1100	3
Cobalt (Co)	50	5	3
Cuivre (Cu)	3000	300	30
Étain (Sn)	6000	600	60
Iridium (Ir)	100	10	1
Lithium (Li)	550	250	25
Mercuré (Hg)	30	3	1
Molybdène (Mo)	3000	1500	10
Nickel (Ni)	200	20	5
Or (Au)	100	100	1
Osmium (Os)	100	10	1
Palladium (Pd)	100	10	1
Platine (Pt)	100	10	1
Plomb (Pb)	5	5	5
Rhodium (Rh)	100	10	1
Ruthénium (Ru)	100	10	1
Sélénium (Se)	150	80	130
Thallium (Tl)	8	8	8
Vanadium (V)	100	10	1

Pour l'analyse des éléments le cadre de l'ICH Q3D sous GMP, Interlabor Belp AG propose deux différentes options de vérification et de validation qui divergent significativement en termes de travail et de coûts (voir **4**). Quelle que soit l'option choisie, un dépistage avec une vaste plage de mesure doit être effectué au préalable; il sert de base de données solide pour la détermination du nombre d'éléments à examiner. La première option pour la vérification spécifique au produit doit être considérée comme une alternative à la

#### 4 Les facteurs clés des deux différentes options d'analytique de routine sous GMP

Dépistage	Option D (Vérification)	Option E (Validation complète)
Nombre d'éléments	1 – 24 (ICH Q3D)	1 – 24 (ICH Q3D)
Technique	ICP-MS	ICP-MS
Plage de mesure	50 – 150 % de la valeur limite selon EP/USP	50 – 150 % de la valeur limite selon EP/USP
Validation	Oui, vérification	Oui, validation
Limite de détermination	50 % de la valeur limite selon EP/USP	50 % de la valeur limite selon EP/USP
Norme de qualité	GMP	GMP
Adéquation	Analytique de routine sous GMP des produits intermédiaires et finis avec une méthode vérifiable	Analytique de routine sous GMP des produits intermédiaires et finis avec une méthode validable

validation complète du produit. Pour ce faire, une validation de base de la méthode ICP-MS pour trois matrices typiques (composé organique, médicament végétal et composé inorganique) est mise à disposition et utilisée en tant que base pour effectuer une vérification spécifique au produit avec une étendue réduite (expériences de récupération ( $n = 6$ ), augmentée à la limite pour les paramètres d'exactitude, précision et spécificité). La documentation contient les données pour la validation de base ainsi que la vérification spécifique au produit. L'avantage de cette approche réside dans l'effort réduit en matière de documentation et de travaux pratiques en laboratoire par rapport à la validation complète spécifique au produit. Cependant, la pertinence des données dépend de la comparabilité des matrices issues de la validation de base et de celle du produit. Toutefois, afin d'exclure tout risque potentiel lié aux matrices non identiques, il est, le cas échéant, nécessaire d'effectuer une validation complète spécifique au produit avec la portée de validation selon les exigences de la pharmacopée (voir 2). Les deux options permettent une analytique de routine dans le cadre de GMP pour 1 à 24 éléments.

#### Perspectives

Pour une mise en œuvre réussie à long terme des directives ICH Q3D, un savoir-faire analytique spécifique est indispensable dans la pratique, en complément des connaissances détaillées sur le produit et le processus de fabrication. Il convient, d'une part, d'élaborer un concept analytique et de garantir, d'autre part, la surveillance de la qualité du produit en termes d'impuretés élémentaires, au moyen de stratégies de contrôle appropriées dans l'analytique de routine. □

#### Littérature

- 1) [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf)
- 2) <https://www.gmp-verlag.de/de/gmp-news/gmp-aktuell/ICHQ3D-finale-version-metallische-verunreinigungen/page/9.html>

#### Auteur



**Marcel Blaser**  
Responsable de  
l'analyse des  
éléments

Scientifique  
expérimenté dans  
l'analyse des  
éléments

# INTERLABOR BELP AG



#### Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16  
3123 Belp, Suisse  
Tél. +41 (0)31 818 77 77  
Fax +41 (0)31 818 77 78  
[www.interlabor.ch](http://www.interlabor.ch)  
[info@interlabor.ch](mailto:info@interlabor.ch)

#### Heures d'ouverture

Du lundi au vendredi  
07.30 – 12.00 heures  
13.30 – 17.00 heures