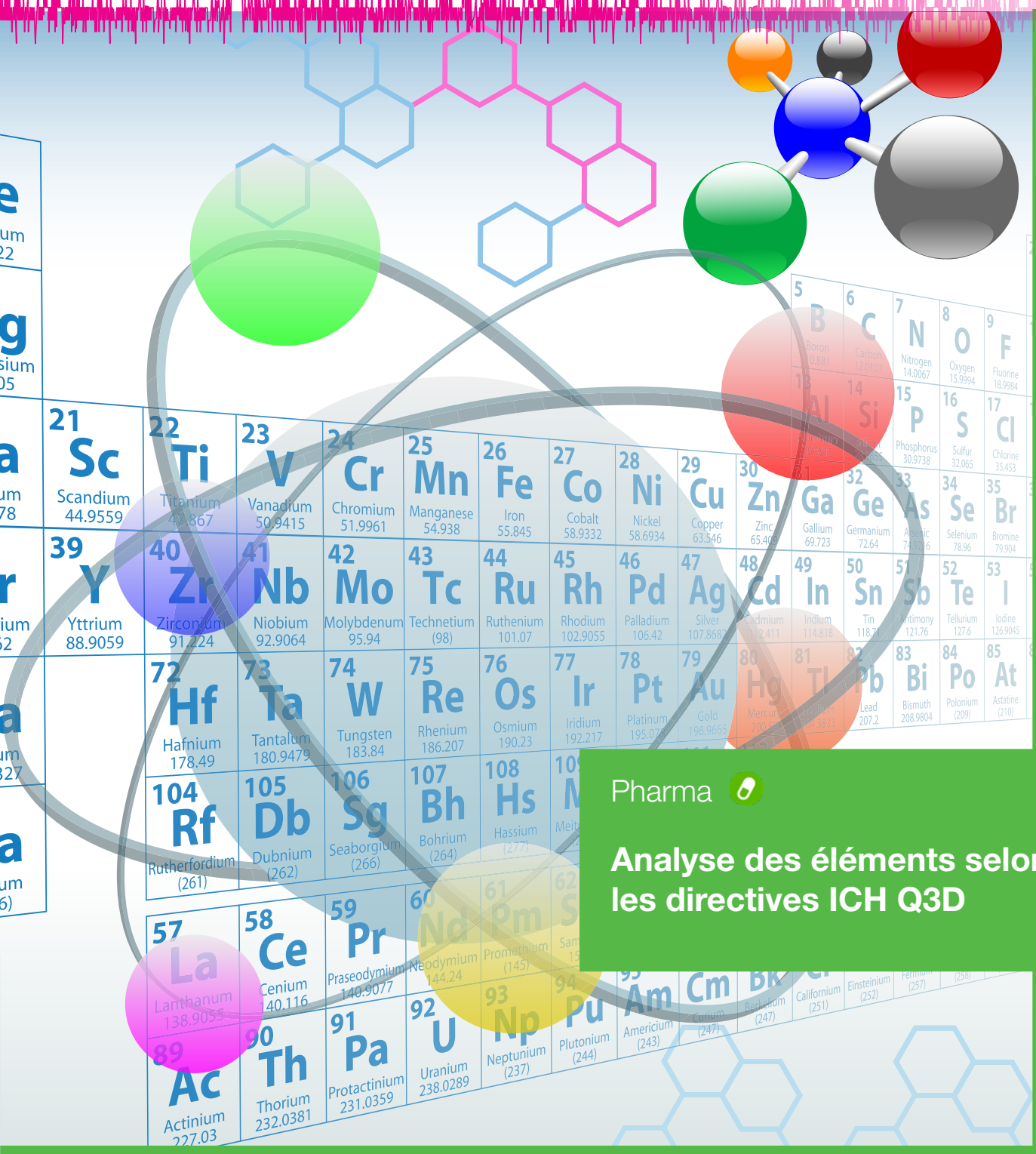
INTERLABOR
BELP AG

ANALYTICS

Mars 2023



Pharma

Analyse des éléments selon les directives ICH Q3D

Analyse des éléments selon les directives ICH Q3D

Auteur: Swantje Pöge

Introduction

L'ICH Q3D est un guide de qualité pour le contrôle des impuretés élémentaires (elemental impurities, EI) dans les médicaments. Depuis sa publication en 2014, la deuxième révision (R2)[1] a été présentée. À cette occasion, le présent article se penche sur les nouveautés et vise en outre à donner un bref aperçu de la norme ICH Q3D.

Chez Interlabor Belp AG, le concept existant a été remanié afin de permettre de continuer de donner des solutions individuelles pour une analyse élémentaire conforme à la norme ICH Q3D. De cette manière, il est possible de proposer aux clients un procédé sur mesure en fonction du type de produit et du processus de fabrication.

Aperçu de l'ICH Q3D

Les impuretés élémentaires peuvent être introduites dans un produit pharmaceutique à partir de différentes sources, par exemple par des restes de catalyseurs ajoutés ou par des interactions avec des récipients et des équipements. Comme les métaux (lourds) peuvent avoir une influence non thérapeutique, voire toxique, sur les consommateurs, l'objectif de l'ICH Q3D est de définir des règles uniformes pour les contrôler.

Tout d'abord, la directive se penche sur les études de toxicité afin de fournir une classification des éléments sur laquelle les évaluations des risques peuvent s'orienter. Ensuite, elle définit l'exposition quotidienne maximale (PDE, permitted daily exposure) pour chaque élément et présente une approche basée sur le risque pour contrôler ces contaminants.

La classification des éléments en trois classes différentes (voir tableau 1) doit refléter d'une part la toxicité et d'autre part la probabilité d'apparition dans les médicaments et sert de base à l'évaluation des risques. Outre les éléments mentionnés dans l'ICH Q3D, il existe d'autres éléments critiques qui ne sont toutefois pas couverts par la directive, car ils possèdent des valeurs limites différentes dans les législations nationales ou présentent une toxicité plutôt faible et ne jouent un rôle que pour des formes d'administration ou des groupes de patients spécifiques (p. ex. Al pour les patients dont la fonction rénale est réduite ou Mn et Zn pour les patients dont la fonction hépatique est réduite). Parmi ces autres éléments, on trouve notamment Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W et Zn.

Pour déterminer les valeurs PDE, l'ICH a utilisé différentes méthodes pour établir les valeurs d'exposition dans les médicaments ainsi que des méthodes reconnues pour l'évaluation du risque sanitaire des produits chimiques, en accord avec les autorités de réglementation nationales comme la FDA ou l'EMA. On distingue quatre formes d'administration différentes : par voie orale, parentérale, par inhalation et par voie (trans-)cutanée. Les valeurs limites fixées sont résumées dans le tableau 1.

Outre la classification et la définition de l'exposition quotidienne maximale, l'ICH Q3D a également mis l'accent sur la réalisation de l'évaluation des risques. Celle-ci s'effectue en trois étapes :

- Identification des sources possibles d'impuretés élémentaires,
- Évaluation des impuretés potentielles et comparaison avec les PDE,
- Synthèse et documentation; évaluation de la suffisance des contrôles intégrés dans le processus.

Si des impuretés élémentaires sont trouvées dans le produit, un seuil de contrôle de 30 % du PDE correspondant s'applique, à partir duquel des mesures supplémentaires doivent être mises en œuvre dans le processus de production afin de minimiser la présence d'impuretés dans le produit. Quelques exemples de mesures possibles sont présentés dans la directive au paragraphe 6.

Si, après la fin de l'évaluation, la présence de certains contaminants dans le produit à des concentrations pertinentes pour la sécurité peut être exclue, il est possible d'adapter en conséquence le nombre d'éléments à analyser.

Quelles sont les nouveautés de la révision 2?

Le principal changement apporté par la nouvelle version de l'ICH Q3D (R2)[1] est l'introduction de PDE supplémentaires pour l'administration de médicaments par voie cutanée ou sous-cutanée et de conseils sur l'évaluation des risques de ces produits. Jusqu'à présent, la directive ne prenait en

compte que les modes d'administration par voie orale, parentérale et par inhalation.

Le calcul des doses journalières pour l'application (trans)cutanée se fait ici à l'aide de ce que l'on appelle le «Cutaneous Modifing Factor» (CMF), qui tient compte de la capacité d'absorption de la peau pour certains éléments. On a généralement supposé qu'une peau intacte permettait à 1 % des ingrédients de passer. Cependant, étant donné que de nombreux facteurs ont une influence sur la barrière cutanée, cette valeur a été portée à 10 % et un CMF de 10 a été fixé pour tous les contaminants élémentaires. Les exceptions sont l'arsenic (CMF = 2) et le thallium (CMF = 1), car des études ont révélé une absorption plus élevée pour ces substances.

Les nouvelles valeurs limites (trans)cutanées se déduisent des PDE parentérales selon la formule suivante[2] :
PDE (trans)cutanées = PDE parentérales * CMF

Outre l'introduction des PDE (trans)cutanées, la révision actuelle a également corrigé des erreurs de calcul et adapté les PDE pour les éléments or, argent et nickel[2]. Les PDE sont

Tableau 1: Valeurs limites selon ICH Q3D, (tableau A.2.1 et A.5.1[1], modifications de la révision 2 marquées en couleur)

Analyte	classe	max. orale [µg/jour]	max. parentérale [µg/jour]	max. inhalation [µg/jour]	max. (trans)cutanée [µg/jour]
Cadmium (Cd)	1	5	2	3	20
Plomb (Pb)	1	5	5	5	50
Arsenic (As)	1	15	15	2	30
Mercure (Hg)	1	30	3	1	30
Cobalt (Co)	2A	50	5	3	50
Vanadium (V)	2A	100	10	1	100
Nickel (Ni)	2A	200	20	6	200
Thallium (Tl)	2B	8	8	8	8
Or (Au)	2B	300	300	3	3000
Palladium (Pd)	2B	100	10	1	100
Iridium (Ir)	2B	100	10	1	100
Osmium (Os)	2B	100	10	1	100
Rhodium (Rh)	2B	100	10	1	100
Ruthénium (Ru)	2B	100	10	1	100
Sélénium (Se)	2B	150	80	130	800
Argent (Ag)	2B	150	15	7	150
Platine (Pt)	2B	100	10	1	100
Lithium (Li)	3	550	250	25	2500
Antimoine (Sb)	3	1200	90	20	900
Baryum (Ba)	3	1400	700	300	7000
Molybdène (Mo)	3	3000	1500	10	15000
Cuivre (Cu)	3	3000	300	30	3000
Etain (Sn)	3	6000	600	60	6000
Chrome (Cr)	3	11000	11000	3	11000

déduites sur la base de données non cliniques et cliniques. Dans le cas de l'or, par exemple, on a supposé à tort que l'étude sous-jacente portait sur des souris et non sur des rats. De ce fait, la conversion est modifiée et la PDE maximale réelle est 3 fois plus élevée (désormais 300 µg/j au lieu de 100 µg/j).

ICH Q3D chez Interlabor

Pour la détermination des impuretés élémentaires, nous disposons actuellement de deux appareils d'analyse appropriés, deux ICP-MS avec chambre de pulvérisation refroidie et cellule de collision He, qui correspondent aux recommandations de l'USP[3].

Interlabor Belp AG propose deux options différentes pour l'analyse des éléments dans le cadre d'ICH Q3D sous GMP, qui se distinguent considérablement l'une de l'autre en termes de travail et de coûts.

Option A s'adresse aux matières premières et aux produits intermédiaires qui ne sont pas destinés à être administrés directement et qui n'ont pas de doses quotidiennes fixes. Cette option est adaptée aux analyses de synthèse et aux éventuelles évaluations des risques. Une analyse semi-quantitative est effectuée pour les 24 éléments (voir tableau 2). Ces données permettent ensuite d'estimer le risque de contamination potentielle des éléments par les substances de départ dans le produit fini. Si nécessaire, l'analyse de synthèse peut être étendue à d'autres éléments. Cette option est également adaptée à l'analyse des produits intermédiaires destinés à la vente.

Pour les produits avec une dose journalière maximale ainsi qu'une forme d'administration définie, **l'option B** est prévue. Cette option est appropriée pour les contrôles des valeurs limites et les éventuelles évaluations des risques. Une analyse quantitative est effectuée pour 1 à 24 éléments (voir tableau 3). Afin de sécuriser également le seuil de contrôle, nous recommandons une plage de mesure de 30 à 150 %.

ICH Q3D sous GMP

Pour l'analyse des impuretés élémentaires dans les produits intermédiaires et les médicaments finis destinés à la vente, il est recommandé de procéder à une validation complète spécifique du produit afin d'exclure tout risque lié à des influences potentielles de la matrice sur les résultats d'analyse. Interlabor Belp AG s'appuie à cet effet sur les directives de l'USP <233> «Elemental Impurities - Procedures» [3] ainsi que sur la Ph. Eur. 2.4.20 «Determination of Elemental Impurities» [4]. Ces deux chapitres décrivent aussi bien les exigences en matière d'analyse que l'étendue de la validation. Les contenus de la Ph. Eur. et de l'USP sont pratiquement identiques en ce qui concerne les critères d'acceptation et l'étendue de la validation. Contrairement à d'autres déterminations de résidus, des critères d'acceptation simplifiés s'appliquent à la validation de la méthode analytique pour la détermination des contaminants élémentaires (tableau 4).

Tableau 2: Aperçu de l'option A pour l'analyse des matières premières et des produits intermédiaires

Option	A-1	A-2
Nombre d'éléments	24 (ICH Q3D)	24 (ICH Q3D)
Technique	ICP-MS	ICP-MS
Plage de mesure	semi-quantitatif	semi-quantitatif
Validation	pas nécessaire	nécessaire
Limite de quantification	ppm à sub-ppm	ppm à sub-ppm
Documentation	rapport de contrôle	rapport de contrôle, dossier de validation, SOP spécifique au client
Norme de qualité	état de la technique	GMP
Aptitude	analyse de risque / de synthèse **sans** tenir compte d'une dose journalière max. ou d'une forme d'adminitration pour les matières premières et les produits	

Tableau 3: Aperçu de l'option B pour l'analyse des produits finis avec une dose journalière maximale et une forme d'administration définie

Option	B-1	B-2
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 recommandation: plage de mesure la plus basse 10 - 30 % pour la gestion des risques	
Validation	pas nécessaire	nécessaire
Limite de quantification	variable: 50 % de la valeur limite selon EP/USP, plus basse sur demande (voir plage de mesure)	
Documentation	rapport de contrôle	rapport de contrôle, dossier de validation, SOP spécifique au client
Norme de qualité	état de contrôle	GMP
Aptitude	couverture des risques / valeurs limites pour les produits **avec** une dose journalière maximale ainsi qu'un mode d'administration défini (oral, inhalation, parentéral ou (per)cutané; convient également pour les matières premières avec PDE indéterminée (dans ce cas, une valeur théorique de 10 g est utilisée)	

Tableau 4: Aperçu des critères d'acceptation de validation selon USP <233>[3] et Ph. Eur. 2.4.20[4]

Paramètre	Critère d'acceptation
Exactitude *n* = 3 x 3 niveaux (50 %, 100 %, 150 %)	70 % - 150 % (valeur moyenne par niveau)
Répétabilité *n* = 6 (100 %)	≤ 20 % RSD (*n* = 6)
Précision du laboratoire (autre jour, autre analyste et deuxième instrument de mesure) *n* = 6 (100 %)	≤ 25 % RSD (*n* = 12), données des deux séries de précision
Spécificité, linéarité, limite de quantification (LoQ), robustesse	réalisée avec justesse et précision
Espace de travail	50 % - 150 % Plage inférieure possible à partir de 10%

Conclusion

Au cours des années qui ont suivi l'introduction de l'ICH Q3D, Interlabor Belp AG n'a cessé de développer son concept analytique afin d'aider ses clients à surveiller la qualité de leurs produits en ce qui concerne les impuretés élémentaires.

Grâce à l'extension de notre équipement instrumental, nous pouvons mettre actuellement à dispositions pour nos clients deux appareils d'analyse similaires qualifiés. Les modifications actuelles de la directive ICH Q3D sont prises en compte, tout comme les questions individuelles et les approches de solutions sur mesure.

Adressez-vous à notre service clientèle. Ils se feront un plaisir de vous conseiller personnellement.

Références

[1] *„Guideline for elemental impurities Q3D(R2)", in: Internetseite ich.org, 26.04.2022, URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf, Abruf am 21.11.2022.*

[2] *„ICH Q3D(R2) Elemental Impurities Step 4 document – to be implemented", in: Internetseite ich.org, 27.05.2022, URL: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3D%28R2%29_Step4Presentation_2022_0527.pdf, Abruf am 21.11.2022.*

[3] *USP-NF <233> „Elemental Impurities – Procedures" (01.05.2018)*

[4] *Ph. Eur. 07/2018:20420 „Determination of elemental impurities"*

Auteur

Swantje Pöge
Responsable adjointe de l'analyse des éléments

INTERLABOR
BELP AG

Interlabor Belp AG
Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouvertures
Lundi au vendredi
07h30 – 12h00
13h30 – 17h00