



Analyse des impuretés élémentaires de l'USP <232>/<233> et de l'ICH-Q3D : solution ICP-MS d'Agilent

Livre blanc



Nouvelles exigences concernant l'analyse des impuretés élémentaires

Partout dans le monde, les autorités réglementaires doivent s'assurer que les produits pharmaceutiques sont à la fois efficaces et sûrs. Pour ce faire, les contaminants potentiellement toxiques et délétères, dont les impuretés élémentaires, doivent être identifiés, et les limites supérieures d'exposition des patients doivent être définies. En février 2017, de nouvelles procédures d'analyse des impuretés élémentaires (inorganiques) dans les produits et les ingrédients pharmaceutiques ont été établies. Les tests chimiques et colorimétriques, tels que ceux décrits dans le chapitre 2.4.8 de la pharmacopée européenne sur les métaux lourds et le chapitre général <231> de la convention de la pharmacopée des États-Unis (USP), ont été remplacés par des méthodes instrumentales permettant de mesurer de manière spécifique et quantitative chaque impureté élémentaire dans les médicaments et leurs ingrédients.



Agilent Technologies

L'USP, en parallèle avec le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques concernant les médicaments à usage humain (ICH), a publié de nouvelles normes pour la mesure des impuretés inorganiques présentes dans les produits pharmaceutiques et leurs ingrédients. Les nouveaux chapitres d'ordre général de l'USP <232> (Impuretés élémentaires – Limites)[1] et <233> (Impuretés élémentaires – Méthodes)[2] doivent être mis en application en janvier 2018. La méthode ICH équivalente est définie dans la Directive sur les impuretés élémentaires (Q3D)[3], qui a maintenant atteint le stade 5 (mise en œuvre). L'ICH-Q3D est en vigueur depuis juin 2016 pour les nouvelles applications d'autorisation de mise sur le marché et l'échéance pour les médicaments précédemment autorisés a été fixée au mois de décembre 2017.

Les nouveaux chapitres ICH Q3D et USP<232> comprennent des catalyseurs ainsi que d'autres contaminants inorganiques qui pourraient entrer dans la composition des médicaments à partir des matières premières, de l'environnement, de l'emballage ou des systèmes de fermeture des récipients (SFR), ou à cause du processus de fabrication. Les limites supérieures d'exposition sont définies en fonction de la toxicité de chaque impureté et de la voie d'exposition plutôt qu'en fonction de la capacité des méthodes, ce qui était le cas pour l'ancien test colorimétrique de précipité de sulfure de l'USP<231>.

Le chapitre USP<233> recommande l'usage de techniques instrumentales modernes (spectroscopie d'émission optique avec plasma à couplage inductif [ICP-OES] ou ICP-spectrométrie de masse [ICP-MS]) pour remplacer le test colorimétrique utilisé dans le chapitre USP<231>. Des méthodes alternatives peuvent être utilisées à condition qu'il puisse être démontré qu'elles répondent aux exigences de performance définies dans ces chapitres. L'USP <233> recommande également l'utilisation de récipients clos pour la digestion des échantillons solides afin d'assurer le recouvrement quantitatif de tous les analytes réglementés, y compris les éléments volatils tels que le mercure.

La méthode équivalente chinoise pour analyser les produits pharmaceutiques (y compris les médicaments de médecine chinoise traditionnelle – MCT) est définie dans la 10^e édition de la pharmacopée chinoise (PCh). Cette édition, qui a été approuvée en juin 2015 et est entrée en vigueur en décembre 2016, inclut déjà l'ICP-MS comme technique analytique recommandée pour mesurer les impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques.

Limites pour les impuretés élémentaires

Les limites d'exposition quotidienne autorisée (EQA) pour les impuretés élémentaires présentes dans les médicaments inhalés et administrés par voies orale ou parentérale, sont indiquées dans le tableau 1 et sont issues des chapitres de l'ICH et de l'USP.

La toxicité potentielle d'une impureté élémentaire est différente selon la voie d'exposition. Lors d'une évaluation du risque du produit, les impuretés élémentaires doivent être considérées comme appropriées en fonction de la voie d'administration prévue pour le médicament final. La probabilité que l'élément soit présent naturellement (p. ex. des éléments associés à une matière première de type minéral) ou ajouté intentionnellement (p. ex. comme catalyseur dans des réactions chimiques) ou par inadvertance (p. ex. par contamination à partir de l'équipement utilisé dans le procédé) doit être prise en compte. Les éléments de classe 1 les plus toxiques et les plus omniprésents (Cd, Pb, As et Hg) doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque pour tous les médicaments. D'autres éléments, tels que les impuretés de classe 3, peuvent n'être pris en compte que si le médicament est destiné à être inhalé ou administré par voie parentérale. Les trois classes sont définies sur la base de la toxicité des éléments et la probabilité qu'ils soient présents dans les médicaments destinés à chaque voie d'administration.

Le chapitre général <232> de l'USP fournit au fabricant des indications sur la manière d'effectuer l'évaluation du risque pour démontrer la conformité aux limites réglementaires d'un produit pharmaceutique donné. Les options comprennent l'analyse directe de la formulation du médicament final, la mesure de la teneur en impuretés de chaque composant utilisé dans le produit pharmaceutique, l'analyse des données de test ou l'évaluation du risque effectuée par un fournisseur de matière première qualifié. Si une évaluation du risque est effectuée, elle doit suivre les directives définies dans le l'USP <232>, résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Limites d'exposition quotidienne autorisée (EQA) pour les impuretés élémentaires présentes dans les médicaments en fonction de leur voie d'administration. Les éléments grisés dans le tableau doivent être considérés dans l'évaluation du risque du produit. Tous les éléments mentionnés doivent être inclus dans l'évaluation du risque s'ils sont naturellement présents ou bien ajoutés intentionnellement ou par inadvertance.

Classe ICH/USP	Élément	EQA voie orale (µg/jour)	EQA voie parentérale (µg/jour)	EQA par inhalation (µg/jour)
Classe 1	Cd - Cadmium	5	2	2
	Pb - Plomb	5	5	5
	As - Arsenic (inorganique)	15	15	2
	Hg - Mercure (inorganique)	30	3	1
Classe 2A	Co - Cobalt	50	5	3
	V - Vanadium	100	10	1
	Ni - Nickel	200	20	5
Classe 2B	Tl - Thallium	8	8	8
	Au - Or	100	100	1
	Pd - Palladium	100	10	1
	Ir - Iridium	100	10	1
	Os - Osmium	100	10	1
	Rh - Rhodium	100	10	1
	Ru - Ruthénium	100	10	1
	Se - Sélénium	150	80	130
	Ag - Argent	150	10	7
	Pt - Platine	100	10	1
	Classe 3	Li - Lithium	550	250
Sb - Antimoine		1 200	90	20
Ba - Barium		1 400	700	300
Mo - Molybdène		3 000	1 500	10
Cu - Cuivre		3 000	300	30
Sn - Étain		6 000	600	60
Cr - Chrome		11 000	1100	3

La valeur J

Le niveau maximum d'impuretés élémentaires dans les produits médicamenteux finis est exprimé sous forme d'exposition quotidienne autorisée (EQA) maximale. Cette limite prend en compte la concentration de l'élément présente dans le produit médicamenteux et l'exposition quotidienne autorisée maximale pour ce médicament.

Pour les matériaux nécessitant une digestion ou une dilution dans un solvant avant l'analyse, la limite d'EQA (en µg/jour) doit être convertie en limite de concentration (en µg/L) mesurée dans l'échantillon préparé, après correction pour le facteur de dilution nécessaire à l'inclusion du ou des analytes dans la plage analytique de l'instrument utilisé et en tenant compte de la dose quotidienne maximale.

La valeur de concentration cible dans l'échantillon préparé, appelée valeur J, définit la limite supérieure de concentration autorisée pour l'analyte présent dans l'échantillon, où :

$$J = \frac{EQA}{\text{Dilution totale} \times \text{Dose quotidienne max.}}$$

Le logiciel MassHunter d'ICP-MS d'Agilent calcule les valeurs J pour chaque analyte en fonction de la voie d'administration et du facteur de dilution appliqué. Le calcul est illustré dans le tableau 2 pour les éléments de classe 1, Cd, Pb, As et Hg, en supposant une dose maximale de 1 g/jour et des facteurs de dilution de 250 x (p. ex. 0,2 g dans 50 mL) et 1 000 x (p. ex. 0,1 g dans 100 mL). Les limites de détection de l'instrument (LDI) typiques du système ICP-MS Agilent 7800 sont également indiquées à titre de comparaison.

Tableau 2. Exemple de calcul de la valeur J et comparaison avec les limites de détection de l'instrument (LDI)

Élément	EQA voie orale (µg/jour)	Valeur J à 250x Dil. (µg/L)	Valeur J à 1 000 x Dil. (µg/L)	LDI pour l'ICP-MS Agilent 7800 (µg/L)
Cd	5	20	5	0,0001
Pb	5	20	5	0,0002
As**	15	60	15	0,005
Hg**	30	120	30	0,001

* Les valeurs s'appliquent aux médicaments administrés par voie orale à une dose quotidienne ≤ 10 g.

** Formes inorganiques

La valeur J est également utilisée pour définir les niveaux d'étalonnage et les concentrations de CQ. Par exemple, les étalonnages doivent être préparés à des niveaux de concentration entre 0,5 J et 1,5 J, la capacité de détection (pour les procédures avec limites) doit être démontrée avec un échantillon dopé à 80 % de la valeur J (0,8 J), et des tests de recouvrement du dopage doivent aussi être effectués à des concentrations allant de 50 % à 150 % de la valeur J (c.-à-d. entre 0,5 J et 1,5 J).

Flux de tâches complet d'Agilent pour la mise en œuvre d'un système de test d'impuretés élémentaires

Préparation des échantillons

Le chapitre USP<233> référence plusieurs méthodes pouvant être utilisées pour la préparation d'échantillons destinés à l'analyse par les procédures de pharmacopée ICP-MS et ICP-OES. Celles-ci incluent :

- L'analyse directe
- La dilution/solubilisation dans un solvant aqueux approprié tel que l'eau ou un acide dilué
- La dilution/solubilisation dans un solvant organique approprié tel que le mélange 2-butoxyéthanol:eau (25:75), le DMSO ou le DGME
- La solution indirecte, avec de préférence une digestion au micro-ondes dans un récipient fermé avec un acide fort

La plupart des matières pharmaceutiques solides peuvent être digérées au micro-ondes dans un récipient fermé avec de l'acide nitrique ou chlorhydrique. Ceci donne un échantillon digéré dans lequel tous les éléments réglementés sont

stabilisés en solution et peuvent être analysés directement par ICP-MS ou ICP-OES après dilution appropriée. Agilent travaille en étroite collaboration avec tous les fournisseurs principaux de fours à micro-ondes dans le monde pour que les laboratoires pharmaceutiques puissent sélectionner et installer le four micro-ondes le plus adapté en fonction de leurs exigences méthodologiques et des capacités d'assistance du fournisseur local.

Les instruments ICP-MS d'Agilent tolèrent toutes les matrices courantes d'acides et de solvants organiques [4] ainsi que d'autres matrices complexes telles que celles qui sont produites en dissolvant les échantillons solides. Celles-ci peuvent être typiquement mesurées sans dilution importante[5]. Les systèmes ICP-MS d'Agilent ont également des plasmas robustes de haute température, assurant une bonne ionisation et une haute sensibilité pour tous les analytes, y compris les éléments faiblement ionisés tels que As, Cd, Hg et plusieurs des catalyseurs du groupe platine.

L'ICP-MS peut souffrir d'erreurs dues à des interférences polyatomiques, mais les instruments ICP-MS quadripolaires d'Agilent (les systèmes Agilent 7800 et 7900) assurent l'obtention de résultats exacts en éliminant les interférences grâce à une cellule de collision-réaction ORS⁴ exclusive qui fonctionne en mode collision par l'hélium. Le développement méthodologique est simplifié par le mode cellule à hélium, qui est adapté à tous les analytes dans tous les types d'échantillons, si bien qu'un seul ensemble cohérent de conditions est nécessaire, quel que soit le type d'échantillon analysé ou d'élément mesuré.

Les systèmes ICP-MS d'Agilent peuvent mesurer des éléments présents à forte concentration (éléments majoritaires) et à faible concentration (éléments minoritaires) au cours d'une seule analyse. Ceci est possible grâce à la large gamme dynamique de l'instrument, qui est de 10 à 11 ordres. Pour l'analyste, ceci signifie moins de temps de préparation des échantillons (p. ex. dilution des échantillons concentrés pour qu'ils soient dans la plage) et une probabilité de ré-analyse plus faible suite à un résultat hors gamme.

La configuration d'introduction d'échantillon standard des systèmes ICP-MS d'Agilent tolère une large gamme de types d'échantillons stabilisés dans de l'eau ou dans des acides, y compris des échantillons à teneur élevée en solides dissous. Pour l'analyse d'échantillons solubilisés ou dilués dans une concentration élevée de solvant organique tel que l'hexane, le DMSO, ou le DGME, un système d'introduction des échantillons modifié, résistant aux solvants est disponible en option.

De même, pour l'analyse d'échantillons nécessitant l'ajout d'acide fluorhydrique (HF) pour assurer la digestion complète, un système d'introduction des échantillons inerte (PFA) est utilisé. Ce type d'échantillons est peu commun dans la plupart des laboratoires pharmaceutiques mais ce besoin peut s'appliquer à certains excipients minéraux.

Comprendre la performance et la pertinence des instruments

Le chapitre général USP <233> (Impuretés élémentaires – Procédures) recommande l'utilisation du système ICP-MS ou ICP-OES pour mesurer les taux d'impuretés élémentaires dans les produits médicamenteux ou leurs ingrédients. Une technique alternative telle que la spectroscopie d'absorption atomique flamme (SAAF) peut être utilisée si elle a été validée et répond aux critères d'acceptation. La SAAF peut être appropriée pour caractériser quelques éléments présents à forte concentration dans les matières premières mais il est peu probable qu'elle soit adaptée au test du médicament final dans lequel la concentration d'analytes est trop faible pour être mesurée de manière précise par cette technique.

La sélection de la meilleure approche pour tester la présence d'impuretés élémentaires dépendra des exigences spécifiques de chaque laboratoire, en commençant par décider si l'analyse va être externalisée auprès d'un laboratoire qualifié ou si elle sera menée en interne. Si vous évaluez et achetez un nouvel instrument pour ce type d'analyse pour la première fois, vous devrez comprendre quelles sont ses capacités de performance par rapport aux exigences méthodologiques. Les considérations budgétaires peuvent également être un facteur, tout comme le seront les compétences et l'expérience des analystes de votre laboratoire.



Figure 1 : Système ICP-MS Agilent 7800



Figure 2 : Système ICP-OES Agilent 5110

Système ICP-OES ou ICP-MS ?

Les principaux critères de différenciation entre l'ICP-OES et l'ICP-MS en termes de performance sont :

Limites de détection

Le système ICP-MS offre des limites de détection (LD) très supérieures à celles du système ICP-OES ; d'environ 3 ordres de grandeur pour la plupart des éléments. Ceci peut-être partiellement compensé par le fait que le système ICP-OES tolère des concentrations de matrices environ 10 x plus élevées que le système ICP-MS, si bien que les échantillons peuvent ne pas avoir besoin de dilution avant l'analyse par ICP-OES. Les LD du système ICP-OES peuvent être suffisantes pour l'analyse d'ingrédients tels que les matières premières en vrac (agents de remplissage, liants, etc.) et pour les médicaments oraux, pour lesquels les limites d'EQA sont plus élevées. Les instruments ICP-MS atteignent des limites de détection de l'ordre de quelques parties par billion pour tous les éléments réglementés. Ceci est clairement suffisamment faible pour permettre la mesure précise de tous les éléments requis dans toutes les formes posologiques, y compris les médicaments inhalés ou administrés par voie parentérale, pour lesquels les concentrations d'EQA sont typiquement d'un ou deux ordres de grandeur plus faibles que celles des médicaments oraux. Pour les sites de production qui fabriquent une gamme de produits, le système ICP-MS offre une flexibilité qui permet d'atteindre les limites requises pour tous les éléments réglementés et tous les types d'échantillons.

Dilution

Les degrés de dilution appliqués à la préparation des échantillons doivent aussi être pris en compte. Si la quantité d'échantillons disponible est faible, comme c'est le cas pour certains ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), une importante dilution peut être nécessaire pour avoir un volume d'échantillon suffisant à analyser. L'application d'une

dilution importante réduit la concentration du composé ciblé (valeur J) en solution, si bien que des LD de l'analyse doivent être plus basses. De même, les échantillons contenant des concentrations élevées de solides dissous doivent être dilués avant l'analyse. Les LD plus basses du système ICP-MS offrent une plus grande flexibilité dans le choix d'un degré de dilution approprié au matériau et de la procédure de préparation des échantillons.

Capacité à gérer les solides dissous

Les systèmes ICP-MS d'Agilent peuvent gérer des échantillons contenant jusqu'à ~2 % de solides totaux dissous (STD), ce qui est environ 10 x plus élevé que pour les systèmes ICP-MS non Agilent dont la concentration de matrice est typiquement limitée à environ 0,2 %. Les instruments ICP-OES peuvent tolérer des concentrations supérieures de solides dissous que les systèmes ICP-MS. Le système ICP-OES Agilent 5110 pouvant mesurer des échantillons contenant jusqu'à 25 % de solides totaux dissous, il constitue un bon choix pour les laboratoires qui ne mesurent que des matières premières en vrac destinées à être utilisées pour les médicaments oraux qui exigent des limites d'EQA plus élevées.

Spéciation

Pour certains éléments, la biodisponibilité et la toxicité sont hautement dépendantes de la forme chimique (état d'oxydation, complexe organométallique, etc.) de l'élément. Parmi les analytes mentionnés dans la réglementation ICH/USP, l'arsenic et le mercure sont particulièrement problématiques et sont tous deux des analytes requis dans tous les produits pharmaceutiques. Pour ces deux éléments, la limite d'EQA se réfère à la forme inorganique car l'arsenic inorganique est la forme la plus toxique et le mercure inorganique est considéré comme étant la forme la plus susceptible d'être présente dans les matériaux pharmaceutiques.

Au cas où la concentration d'arsenic (toutes formes confondues) excéderait la concentration cible, l'USP<232> suggère de faire une analyse de spéciation permettant la quantification indépendante de l'As inorganique. Si l'As inorganique s'avère être en dessous de la limite, le matériau sera considéré conforme même si la concentration totale d'As dépasse la limite. La spéciation du mercure doit être établie si le matériau testé est susceptible de contenir les espèces de méthylmercure les plus toxiques, qui seraient normalement issues de matériaux marins tels que les poissons, les algues, etc. Sinon, la conformité à la réglementation est établie en mesurant la concentration totale de Hg, qui se trouve plus probablement sous forme de mercure inorganique (2⁺).



Figure 3 : Système de couplage LC-ICP-MS entièrement intégré d'Agilent pour l'analyse de spéciation

L'analyse de spéciation est effectuée par une technique de séparation chromatographique telle que la chromatographie en phase liquide couplée à un système ICP-MS. Les systèmes LC-ICP-MS d'Agilent (Figure 3) sont couramment utilisés et entièrement intégrés, ce qui permet d'avoir une approche simple et fiable à la spéciation de l'arsenic et du mercure dans les matériaux pharmaceutiques. L'analyse des données pour la spéciation utilise le même tableau interactif et intuitif de séquence de données que celui utilisé pour les mesures conventionnelles de concentration totale, comme le montre la figure 4.

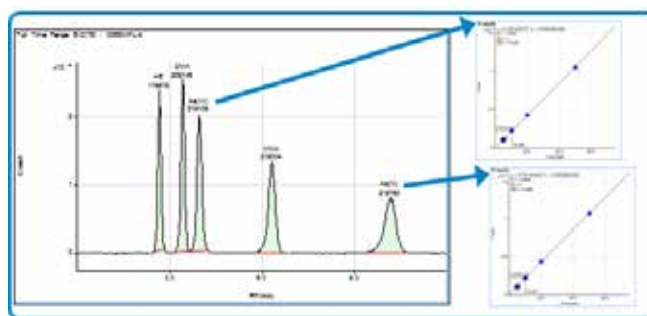


Figure 4 : Les données de spéciation sont présentées sous la forme familière d'un tableau de séquence de données.

Rapidité d'analyse

La technique d'ICP-OES est extrêmement rapide avec environ deux fois plus d'échantillons analysés en un temps donné qu'avec le système ICP-MS ; le système ICP-OES peut mesurer jusqu'à 2 500 échantillons par 24 heures, comparé à un maximum d'environ 1 000 échantillons pour le système ICP-MS. La technique ICP-OES serait donc a priori la plus appropriée pour les laboratoires mesurant de très grands nombres d'échantillons de médicaments oraux et lorsque des dilutions importantes ne sont pas appliquées.

Pourquoi choisir le système ICP-MS d'Agilent ?

La mise en œuvre des procédures USP/ICH pourrait présenter une difficulté pour les laboratoires pharmaceutiques novices en matière d'analyse de métaux et de techniques ICP. Le système ICP-MS Agilent 7800 fournit une solution simple et complète basée sur un flux de tâches pour les laboratoires qui ont besoin d'appliquer les procédures les plus récentes, avec :

- Des caractéristiques instrumentales visant à réduire au minimum la préparation des échantillons et à simplifier l'étalonnage, y compris :
 - Système unique d'introduction pour matrice chargée (HMI) permettant d'analyser de manière routinière des échantillons dans des matrices à charge élevée
 - Mode de cellule à hélium avec discrimination d'énergie cinétique (KED) pour l'élimination simple et fiable de toutes les interférences polyatomiques courantes, assurant l'exactitude et permettant l'accès à des isotopes de qualification pour l'identification d'analytes sans équivoque
 - Détecteur de gamme dynamique de 10 ordres de grandeur permettant de mesurer les éléments majoritaires et les traces d'éléments ainsi que les échantillons à concentration faible et élevée au cours d'une seule analyse.
- Outils logiciels assurant une performance durable du système par automatisation de l'optimisation et du réglage
- Méthodes pré-configurées qui prédéfinissent la configuration requise pour les méthodes USP/ICH, y compris les conditions de fonctionnement, les masses d'analytes, les temps d'intégration et les assignations d'étalons internes
- Modèles intégrés pour les rapports de test de conformité des systèmes
- Un modèle de procédure opérationnelle normalisée (SOP) détaillé que vous pouvez utiliser comme base pour la SOP de votre laboratoire. Celui-ci inclut des instructions par étape pour la configuration et le fonctionnement des méthodes ICH Q3D et USP<232>.

L'instrument ICP-MS Agilent 7800 offre une solution rationalisée pour l'analyse de faibles concentrations d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques et les matières premières. Avec le système Agilent 7800, l'ICP-MS n'a jamais été aussi facile à mettre en place et à utiliser.

Pour les laboratoires qui ont besoin d'un système ICP-MS pour des applications autres que l'analyse de routine d'impuretés élémentaires telles que des applications pharmaceutiques de R&D, l'instrument ICP-MS Agilent 7900 offre des limites de détection encore plus basses, une gamme dynamique encore plus large et une plus grande flexibilité pour les applications de pointe.

Qualification du fournisseur

La compréhension et l'évaluation de la performance d'un instrument ICP puis la sélection d'un système adapté aux besoins de votre laboratoire sont une étape critique de la mise en place d'un système d'analyse élémentaire au sein de votre organisation. Dans le cadre de ce processus, une évaluation des qualifications du fournisseur est généralement effectuée. Celle-ci doit inclure un examen de la réputation et de l'expérience du fournisseur, et la recherche d'une confirmation que le fournisseur possède un système de gestion de la qualité (QMS) approprié en place. Un QMS est utilisé pour gérer la qualité des produits depuis leur conception jusqu'à leur obsolescence/consommation.

Agilent est depuis des décennies un fournisseur fiable de l'industrie pharmaceutique. Notre gestion de la qualité est très appréciée. Les processus et la documentation associés au cycle de vie de nos produits (PLC) et les systèmes de gestion de la qualité ISO assurent le maintien durable de la haute qualité et de la performance prévue de nos produits.

Le logiciel MassHunter contrôlant les systèmes ICP-MS d'Agilent est certifié conforme aux exigences :

- 21 CFR 58 (Bonnes pratiques de laboratoire) ;
- 21 CFR 210 (Bonnes pratiques de fabrication des médicaments) ;
- et 21 CFR 211 (Bonnes pratiques de fabrication actuelles pour les produits pharmaceutiques finis).

Le certificat de MassHunter pour ICP-MS est présenté dans la figure 5.



Figure 5 : Exemple de Déclaration de certificat de validation de produit délivré avec le logiciel MassHunter pour ICP-MS

Installation et qualification opérationnelle

Si la sélection du fournisseur et de l'instrument est la première étape pour mettre en place une nouvelle capacité analytique, le potentiel de livraison, d'installation et de commission de l'instrument par le fournisseur sont également des facteurs clés pour assurer une mise en œuvre sans accroc. Les services de qualification (qualification d'installation (QI)

et qualification opérationnelle (QO)), la configuration et l'optimisation des méthodes et la formation des opérateurs sont des étapes essentielles de la mise en œuvre d'un centre d'analyse dans une industrie réglementée. Une fois que le nouvel instrument a été commandé, la documentation exhaustive d'Agilent et son expertise en matière d'applications permettent d'assurer l'utilisation de l'instrument en production aussi rapidement et efficacement que possible.

Services de qualification

Agilent fournit un pack complet de services d'assistance pour les laboratoires pharmaceutiques qui mettent en place un système d'analyse des impuretés élémentaires.

Notre haut degré de contrôle de la qualité de fabrication, associé à une organisation internationale d'ingénieurs dédiés à l'assistance, formés en usine, assure l'installation rapide et la performance durable et fiable des instruments.

Une fois que votre instrument a été installé, le système de mise en conformité automatisé (ACE) Agilent CrossLab offre des services de qualification d'instrument, QI/QO suivant un processus de qualification d'instruments analytiques (AIQ) numérique et automatisé.

L'ACE fournit des documents d'approbation totalement traçables et prêts à l'audit ainsi que des rapports de qualification des équipements (EQR) permettant de réduire le risque de non-conformité.

La conformité CrossLAB réduit le risque de non-conformité réglementaire :

- Qualification harmonisée entre les différents instruments
- Flexibilité pour la configuration des tests aux exigences des procédures opérationnelles normalisées
- Automatisation complète pour garantir la conformité au protocole
- Rapports et signatures électroniques

© 2014 by Agilent Technologies		
Mass 7 Sensitivity No Gas	64.419	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 25.5	
Status:	Pass	
Mass 89 Sensitivity No Gas	381.108	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 127.5	
Status:	Pass	
Mass 205 Sensitivity No Gas	271.207	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 76.5	
Status:	Pass	

© 2014 by Agilent Technologies	
Certificate of System Qualification	
ICPMS-QO	
Autosampler Check	
Overall Autosampler Check Test Status	Pass
Autotune	
Peakwidth Mass 7	Pass
Peakwidth Mass 89	Pass
Peakwidth Mass 205	Pass
Mass Axis 7	Pass
Mass Axis 89	Pass
Mass Axis 205	Pass
Mass 7 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 205 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensitivity H2	Pass
Mass 89 Sensitivity H2	Pass
Order Ratio 156/140	Pass
Doubly Charged Species Ratio 70/140	Pass
Overall Autotune Test Status	Pass

Figure 6. Documents Agilent CrossLab des services de qualification et exemples de rapports

Mise en place des méthodes

Le système ICP-MS Agilent 7800 prêt à l'emploi inclut des méthodes prédéfinies et des modèles de rapports pré-établis qui vous aident à mettre en place votre nouvelle méthode de test des impuretés élémentaires.

Le logiciel Agilent ICP-MS MassHunter utilise un flux de tâches rationalisé, ainsi qu'une barre d'outils à gadgets qui permet de guider les nouveaux utilisateurs au cours des processus de mise en place des méthodes, de définition des lots d'échantillons à analyser, de traitement, d'approbation et de création de rapports de résultats. De nombreux paramètres essentiels sont pré-définis. Par ailleurs, la configuration du système utilise des outils d'optimisation robustes et automatisés, ainsi qu'une surveillance étendue de l'état de l'instrument pour assurer une haute performance constante, quelle que soit l'expérience de l'opérateur.

Les méthodes de test des impuretés élémentaires ICH-Q3D/ USP <232>/<233> et ChP peuvent être simplement chargées pour l'analyse, avec des paramètres (allant des conditions de plasma aux isotopes d'analytes, aux temps d'intégration et aux étalons internes) pré-configurés dans une méthode prédéfinie fournie avec le logiciel.

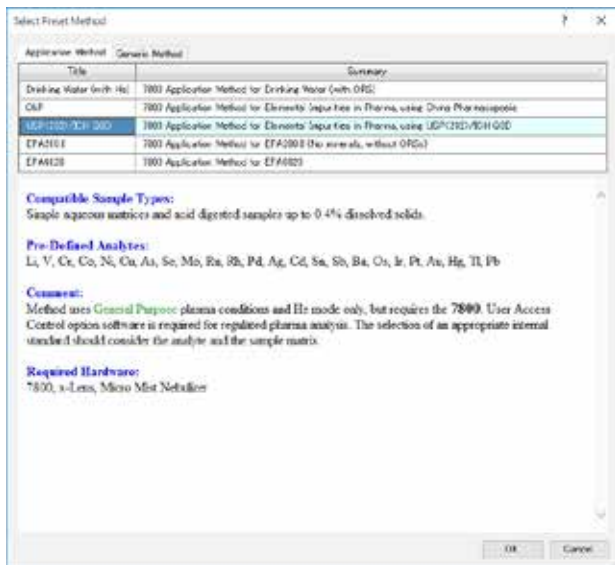


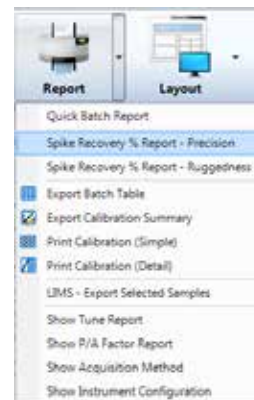
Figure 7. Le logiciel Agilent ICP-MS MassHunter comprend des méthodes prédéfinies pour l'analyse des impuretés élémentaires par les méthodes de l'ICH/USP et de la pharmacopée chinoise (PCh)

Si votre laboratoire a des besoins différents, par exemple si vous mesurez toujours un sous-ensemble spécifique d'analytes réglementés, la méthode prédéfinie peut être modifiée et sauvegardée en tant que nouveau modèle de méthode personnalisé.

Method	Minimum Value	Maximum Value	Reference
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [compared with CalIB]	80	120	
Spike Recovery % [compared with SpikeRef]			Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [use QC1 Sample]	0	100	Qual (QC1)
QC Sample Conc Stability % [use QC2 Sample]	0	100	Parenteral (QC2)
QC Sample Conc Stability % [use QC3 Sample]	0	100	Inhalational (QC3)
QC Sample Conc Stability % [use QC4 Sample]			QC4
QC Sample Conc Stability % [use QC5 Sample]			QC5
Count RSD %		5	>= 10000 cps
Blank Conc Level % [use BLMV Sample]		100	BLMV
Out of Calibration Curve Concentration Range %		100	

Units	Outlier	Level			QC		
		Level 1	Level 2	Level 3	Qual (QC1)	Parenteral (QC2)	Inhalational (QC3)
ug/ml	☑				100	10	1
ug/ml	☑				11000	1100	3
ug/ml	☑				200	20	5
ug/ml	☑				3000	300	30

Figure 8 : Les vérifications de CQ évaluent si chaque analyte est conforme aux limites de concentration dérivées de l'exposition quotidienne autorisée pour chaque voie d'exposition.



Sample Name	Conc. Spk	Recovery (%)	Conc. Spk	Recovery (%)	Conc. Spk	Recovery (%)	Conc. Spk	Recovery (%)
Sample 1	1000	100	1000	100	1000	100	1000	100
Sample 2	2000	100	2000	100	2000	100	2000	100
Sample 3	3000	100	3000	100	3000	100	3000	100
Sample 4	4000	100	4000	100	4000	100	4000	100
Sample 5	5000	100	5000	100	5000	100	5000	100
Sample 6	6000	100	6000	100	6000	100	6000	100
Sample 7	7000	100	7000	100	7000	100	7000	100
Sample 8	8000	100	8000	100	8000	100	8000	100
Sample 9	9000	100	9000	100	9000	100	9000	100
Sample 10	10000	100	10000	100	10000	100	10000	100

Sample Name	Conc. Spk	Recovery (%)	Conc. Spk	Recovery (%)	Conc. Spk	Recovery (%)	Conc. Spk	Recovery (%)
Sample 1	1000	100	1000	100	1000	100	1000	100
Sample 2	2000	100	2000	100	2000	100	2000	100
Sample 3	3000	100	3000	100	3000	100	3000	100
Sample 4	4000	100	4000	100	4000	100	4000	100
Sample 5	5000	100	5000	100	5000	100	5000	100
Sample 6	6000	100	6000	100	6000	100	6000	100
Sample 7	7000	100	7000	100	7000	100	7000	100
Sample 8	8000	100	8000	100	8000	100	8000	100
Sample 9	9000	100	9000	100	9000	100	9000	100
Sample 10	10000	100	10000	100	10000	100	10000	100

Figure 9 : Le logiciel ICP-MS MassHunter fournit des modèles de rapports comprenant les vérifications d'exactitude et de précision définies dans l'USP<233>.

Le logiciel ICP-MS MassHunter inclut également des vérifications de CQ pour évaluer la conformité de chaque analyte avec les limites de concentration de la valeur J dérivées de l'exposition quotidienne autorisée (EQA). Des balises s'affichent dans le tableau de données pour mettre en exergue tout analyte qui serait au-dessus de la concentration autorisée ; différentes limites s'appliquant aux produits médicamenteux en fonction de leur voie d'administration.

Le logiciel ICP-MS MassHunter comprend également des modèles de rapports prédéfinis pour les vérifications d'exactitude (recouvrement du dopage) et de précision (reproductibilité et robustesse) définies dans l'USP<233>.

Création de méthodes et formation des opérateurs

Les instruments ICP-MS Agilent 7800 sont expédiés avec un modèle détaillé de procédure opérationnelle normalisée (SOP) pour l'analyse d'impuretés élémentaires, qui comprend :

- un résumé de la méthode et une liste d'analytes ;
- les instructions pour la préparation des échantillons ;
- l'étalonnage et les interférences ;
- les paramètres de la méthode prédéfinie ;
- la validation de méthode et les rapports USP<233>/ICH ;
- un guide de résolution d'anomalies.

Des instructions étape par étape sont incluses pour l'installation de l'instrument ainsi que la configuration des méthodes, l'acquisition et l'analyse des données et les processus de reporting. La SOP s'accompagne d'un ensemble complet de manuels de l'utilisateur et de didacticiels sur l'installation, le fonctionnement et la maintenance de l'instrument. Cette SOP peut être utilisée comme base pour créer votre propre SOP d'analyse élémentaire, ce qui économise beaucoup de temps pour mettre en place votre documentation qualité.



Figure 10 : Un modèle détaillé de SOP est fourni avec l'instrument, accélérant ainsi le développement de votre propre SOP de mesure des impuretés élémentaires.

Assurer la qualité des données avec des étalons certifiés et traçables

Les BPF exigent que l'on puisse valider la qualité des résultats analytiques. La démonstration de la qualité des données dépend de la qualité des étalons et des matériaux de référence utilisés pour étalonner l'équipement analytique et confirmer la performance instrumentale par des tests de pertinence du système.

Les matériaux de référence certifiés (CRM) ICH/USP d'Agilent sont des préparations pré-mélangées d'éléments aux concentrations relatives appropriées pour les limites d'EQA orale définies dans les méthodes ICH/USP (les CRM appropriés pour les EQA d'autres voies d'exposition sont en cours de développement). Les CRM sont traçables au National Institute of Standards and Technology (NIST), ce qui confère un haut degré de fiabilité aux résultats quantitatifs générés par le système ICP-MS d'Agilent. Ils éliminent la nécessité de préparer vos propres étalons à partir d'étalons mono-élément.



Figure 11 : Le kit d'Agilent contient des étalons couvrant tous les éléments réglementés

Les CRM d'Agilent pour l'analyse d'impuretés élémentaires sont disponibles sous forme de kit contenant 5 étalons différents (y compris 1 mélange d'étalons internes) couvrant la suite complète d'éléments réglementés. Alternativement, chacune des 5 solutions peut être achetée séparément, si seuls les éléments de classe 1 sont mesurés par exemple.

Les étalons sont fabriqués dans un établissement certifié ISO Guide 34, et certifiés dans un laboratoire d'analyse ISO/CEI 17025.

Tableau 3. Les concentrations d'éléments dans les étalons de CRM d'Agilent pour les produits médicamenteux administrés par voie orale

Classe ICH/USP	Élément	EQA voie orale (µg/jour)	Conc. dans la solution mère (µg/mL)
Classe 1	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As (inorganique)	15	15
	Hg (inorganique)	30	30
Classe 2A	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
Classe 2B	Tl	8	8
	Au	100	100
	Pd	100	100
	Ir	100	100
	Os	100	100
	Rh	100	100
	Ru	100	100
	Se	150	150
	Ag	150	150
	Pt	100	100
	Classe 3	Li	550
	Sb	1 200	1 200
	Ba	1 400	1 400
	Mo	3 000	3 000
	Cu	3 000	3 000
	Sn	6 000	6 000
	Cr	11 000	11 000
	Étalon A d'éléments cibles ICH/USP		
	Étalon B d'éléments cibles ICH/USP		
	Étalon C d'éléments cibles ICH/USP		
	Étalon D d'éléments cibles ICH/USP		

Conformité avec la réglementation sur l'enregistrement et la signature électroniques (ERES)

La FDA des États-Unis a mis en place une réglementation pour assurer la sécurité, l'intégrité et la traçabilité des enregistrements électroniques. Elle a émis à cette fin des directives couvrant les critères qui seront utilisés pour juger si les enregistrements et les signatures électroniques pourront être considérés équivalents à des enregistrements et à des signatures manuscrites sur papier. Cette réglementation est décrite dans la Partie 11 du Titre 21 du Code de réglementation fédérale (21 CFR Partie 11). La Commission européenne a mis en place une réglementation semblable, décrite dans l'annexe 11 : Systèmes informatisés de règles de bonne pratique de fabrication (BPF). Des réglementations équivalentes s'appliquant dans d'autres juridictions sont décrites dans les BPF de la Convention des inspections pharmaceutiques/le Programme de coopération d'inspection pharmaceutique (PIC/S), les BPF chinoises et le chapitre sur les systèmes informatisés des BPF brésiliennes.

Agilent offre une gamme de solutions logicielles pour aider les laboratoires à rester conformes à la réglementation de la Partie 11, Annexe 11 ou une réglementation équivalente. Nos instruments ICP-MS peuvent être couplés à un produit logiciel Agilent de conformité adapté à toutes les tailles de laboratoire, qu'il s'agisse d'un laboratoire avec un seul instrument ICP-MS ou d'une entreprise internationale multi-sites équipée de douzaines, voire de centaines d'instruments.

Contrôle d'accès

Le logiciel ICP-MS MassHunter fourni avec l'instrument s'intègre au module Agilent de contrôle d'accès des utilisateurs (UAC) pour offrir :

- Un accès de l'utilisateur à la station de travail PC et au logiciel ICP-MS protégé par mot de passe
- Un accès souple, paramétrable et multi-niveaux aux fonctions logicielles (défini selon le niveau de l'utilisateur)
- Une piste d'audit : l'enregistrement des connexions/déconnexions du ou des utilisateurs à la station de travail et à l'application ICP-MS MassHunter, et des informations détaillées sur les actions des personnes utilisant ICP-MS MassHunter.
- Des protocoles de signature électronique (validation de l'utilisateur et raison) pour des actions spécifiques, tels que définis dans la carte de pistes d'audit (ATM)

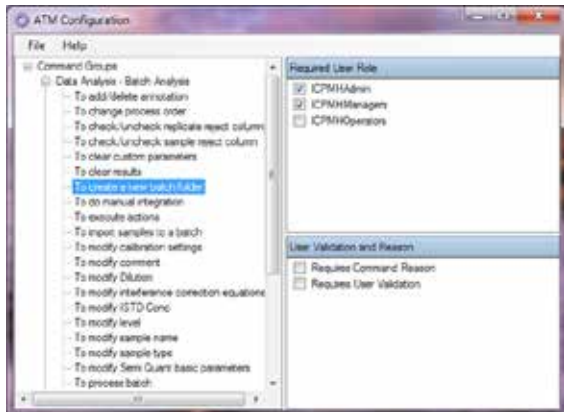


Figure 12 : Les protocoles de signature électronique (validation de l'utilisateur et raison) pour des actions spécifiques sont définis dans la partie carte de pistes d'audit (ATM) du module de contrôle d'accès des utilisateurs (UAC) du logiciel ICP-MS MassHunter d'Agilent.

Afin d'accommoder un travail multi-utilisateur et multi-équipe, l'UAC permet également de modifier les utilisateurs pendant un séquençage automatisé ou des opérations longues sans toutefois affecter le lien électronique entre l'utilisateur et les données.

Enregistrements électroniques

La sauvegarde sécurisée des enregistrements électroniques, y compris le contrôle de la version, est assurée par la gamme de produits logiciels de conformité d'Agilent. Trois options sont disponibles pour s'adapter au mieux au fonctionnement de votre laboratoire.

L'administrateur de bases de données de spectroscopie d'Agilent (SDA) offre un stockage sécurisé des données recueillies sur un seul système Agilent ICP-MS. Le logiciel SDA et la base de données gratuite Microsoft® SQL Server Express sont installés sur la station de travail PC de l'instrument afin de réduire au maximum les coûts d'installation. SDA est également compatible avec le logiciel ICP Expert Agilent pour les installations ICP-OES.

Agilent OpenLAB Server offre la flexibilité d'une solution capable d'évoluer en sauvegardant des données pour jusqu'à 100 instruments, y compris des systèmes Agilent ICP-MS fonctionnant avec ICP-MS MassHunter, et des systèmes de LC et GC Agilent ou non et des systèmes Agilent LC/MS et GC/MS simple quadripôle équipés du logiciel OpenLAB CDS. OpenLAB Server est installé sur un serveur distinct avec une architecture RAID pour une sécurité renforcée et un backup des données.

Agilent OpenLAB ECM, également sur serveur, est compatible avec un nombre illimité d'instruments, comprend une assistance multifournisseur, ainsi que les signatures sur pdf.

Obtenir de l'aide

Les systèmes Agilent ICP-MS incluent une formation et une documentation détaillées à destination des opérateurs concernant les opérations clés, les flux de tâches et la maintenance, permettant de respecter les exigences de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Une formation supplémentaire sur une application spécifique peut être fournie dans le cadre d'un pack de mise en œuvre associé à l'installation de méthodes d'analyse selon la SOP d'Agilent sur les impuretés élémentaires.

Grâce à notre réseau international de succursales et de distributeurs, nous sommes en mesure d'aider les fabricants de produits pharmaceutiques les plus diversifiés géographiquement. Que vous ayez besoin d'assistance pour un seul instrument ou pour plusieurs laboratoires, Agilent peut fournir un service d'assistance pour vous aider à résoudre les problèmes rapidement, à augmenter la disponibilité des équipements et à optimiser la productivité de votre équipe avec :

- la maintenance, la réparation et la mise en conformité sur site ;
- des contrats de service pour tous vos systèmes et périphériques ;
- une formation applicative et un service de conseil par notre réseau international de spécialistes dédiés ;
- les programmes d'assistance comprennent Remote Advisor pour optimiser la productivité et l'utilisation de l'instrument.

Figure 13 : L'assistant Remote Advisor d'Agilent vous aide à réduire au maximum l'indisponibilité et à améliorer l'efficacité.



Figure 14 : Les systèmes Agilent ICP-MS sont livrés avec un CD de familiarisation qui fournit des instructions, des présentations et plus de 20 tutoriels vidéo couvrant les flux de tâches courants utilisés avec ICP-MS MassHunter. Ces didacticiels offrent une approche simple et cohérente pour la formation de nouveaux utilisateurs ou d'opérateurs expérimentés.

Le logiciel ICP-MS MassHunter est fourni avec un contrat de maintenance (SMA) valable 1 an et reconductible donnant un accès illimité à l'assistance téléphonique, à des mises à jour gratuites et aux mises à niveau durant la période de garantie.

La garantie de services d'Agilent offre la garantie la plus sûre du secteur. Si un problème devait se présenter avec votre instrument dans le cadre du contrat de service Agilent, nous vous proposons gratuitement la réparation ou le remplacement de l'instrument en question. Plus que quiconque, nous mettons tout en œuvre pour maintenir une productivité optimale dans votre laboratoire.

Références

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), mars-avril 2016.
2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, deuxième supplément
3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, juillet 2016.
4. Numéro de publication Agilent : 5991-7674EN, Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICP-MS, 2017
5. Validating the Agilent 7700x/7800 ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>, 2015

www.agilent.com/chem/pharma

Agilent décline toute responsabilité en cas d'erreurs dans le présent document, ainsi qu'en cas de dommages fortuits ou consécutifs à la fourniture, aux performances ou à l'utilisation de ce matériel.

Les informations, descriptions et spécifications de cette publication peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Publié le 26 mai 2017

Numéro de publication : 5991-8149FR



Agilent Technologies