

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

Livre blanc



Nouvelles exigences de l'analyse des impuretés élémentaires

Partout dans le monde, les organismes réglementaires sont responsables de la sécurité et de l'efficacité des produits pharmaceutiques. Pour cela, les contaminants potentiellement toxiques et nocifs, y compris les impuretés élémentaires, doivent être identifiés et les limites autorisées d'exposition maximale à ces contaminants 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 de TEG 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 qui permettent de mesurer de manière spécifique et quantitative chaque impureté élémentaire dans les médicaments et leurs ingrédients.



Agilent Technologies

L'USP, parallèlement au conseil international d'harmonisation (ICH) des exigences techniques relatives aux médicaments à usage humain, a publié de nouvelles normes de mesure des impuretés inorganiques dans les produits et ingrédients pharmaceutiques. Les nouveaux chapitres d'ordre général de l'USP <232> (Impuretés élémentaires – Limites)[1] et <233> (Impuretés élémentaires – Méthodes)[2] doivent être appliqués en janvier 2018. La méthode ICH équivalente est définie dans la Directive sur les impuretés élémentaires (Q3D)[3], qui a désormais 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> incluent les catalyseurs ainsi que d'autres contaminants inorganiques pouvant entrer dans la composition d'un médicament à partir des matières premières, du procédé de fabrication, de l'environnement, de l'emballage et des systèmes de fermeture (CCS). Les niveaux maximums d'exposition quotidienne admissible dans les méthodes sont définis selon la toxicité et la voie d'exposition plutôt que selon la capacité des méthodes, ce qui était le cas pour l'ancien test colorimétrique avec précipité de sulfure dans le chapitre USP <231>.

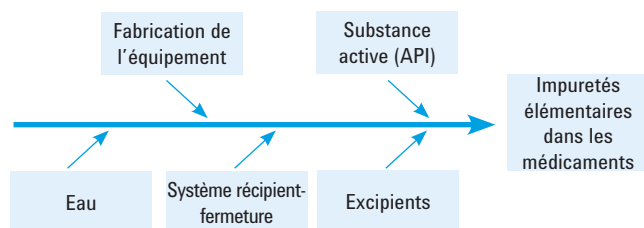


Figure 1 : Sources potentielles d'impuretés élémentaires dans les médicaments

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>. D'autres procédures peuvent être utilisées dans la mesure où il a été démontré qu'elles satisfont aux exigences de performance définies dans les 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.

Limites des 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 varie en fonction de 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 minérale) 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 en fonction de la toxicité des éléments et la probabilité de rencontrer ces derniers 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 sont les suivantes : analyse directe de la formulation médicamenteuse finale, mesure du niveau d'impuretés dans chacun des composants du médicament, examen des données de test ou d'une évaluation du risque fournies par un fournisseur de matière première qualifié. Si une évaluation du risque est réalisée, elle doit respecter les recommandations explicitées dans le chapitre USP <232> et résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Limites d'exposition quotidienne admissible (EQA) aux impuretés élémentaires présentes dans les médicaments, selon leur voie d'administration. Les éléments grisés dans le tableau doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque. Tous les éléments énumérés présents naturellement ou ajoutés intentionnellement doivent être inclus dans une évaluation du risque.

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 - Baryum		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	1 100	3

La valeur J

Le niveau maximal d'impuretés élémentaires autorisé dans les médicaments finis est exprimé en exposition quotidienne maximale admissible (EQA). Les limites tiennent compte de la concentration de l'élément présent dans les médicaments et de la dose quotidienne maximale recommandée pour le médicament.

Pour les composants qui doivent être digérés ou dilués dans un solvant avant l'analyse, la limite EQA (en µg/jour) doit être convertie en limite de concentration (en µg/L) telle que mesurée dans l'échantillon préparé, après avoir pris en compte le facteur de dilution appliqué pour que les analytes tombent dans la gamme analytique de l'instrument utilisé et en considérant 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 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 10 x (p. ex. 5 g dans 50 mL) et 50 x (p. ex. 2 g dans 100 mL). Les valeurs typiques de limite de détection de l'instrument (LDI) relatives à l'ICP-OES Agilent 5110 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 10x dil. (µg/L)	Valeur J à 50x dil. (µg/L)	LDI de l'ICP-OES Agilent 5110 *** (µg/L)
Cd	5	50	10	0,1
Pb	5	50	10	2,2
As**	15	150	30	3,7
Hg**	30	300	60	1,0

* Valeurs s'appliquant aux médicaments administrés par voie orale avec une dose quotidienne ≤ 10 g

** Formes inorganiques

*** Visée axiale

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 compris 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'une capacité d'analyse des impuretés élémentaires

Préparation des échantillons

Le chapitre USP <233> fait référence à plusieurs méthodes pouvant être utilisées pour préparer les échantillons à l'analyse selon les procédures officielles de l'ICP-MS et de l'ICP-OES. Ces solutions incluent :

- Analyse directe
- Dilution/solubilisation dans un solvant aqueux adéquat, comme l'eau ou un acide dilué
- Dilution/solubilisation dans un solvant organique adéquat, comme le mélange 2-butoxyéthanol:eau (25:75), le diméthyl sulfoxyde ou le DGME
- Solution indirecte avec, de préférence, une digestion au micro-ondes dans un récipient fermé à l'aide un acide fort

La plupart des composants pharmaceutiques solides peuvent être digérés dans l'acide chlorhydrique et nitrique selon une digestion à micro-ondes en récipient fermé. Tous les éléments réglementés

d'un échantillon digéré ainsi sont stabilisés en solution et peuvent être analysés directement par ICP-OES ou ICP-MS, 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-OES d'Agilent tolèrent toutes les matrices de solvant courantes, organiques et acides, ainsi que d'autres matrices complexes, comme celles produites en dissolvant les échantillons solides. Leur mesure ne nécessite généralement pas de facteurs de dilution élevés. Les systèmes ICP-OES d'Agilent ont également une torche à plasma verticale robuste garantissant une excellente stabilité et une haute sensibilité pour tous les analytes.

La configuration d'introduction d'échantillon standard des systèmes ICP-OES d'Agilent tolère une large gamme d'échantillons stabilisés dans de l'eau ou dans des acides, y compris des échantillons contenant jusqu'à 25 % de solides dissous.

Un système d'introduction d'échantillons inerte est également utilisé pour l'analyse des échantillons nécessitant l'ajout d'acide fluorhydrique afin d'assurer une digestion complète. De tels échantillons sont inhabituels dans la plupart des laboratoires pharmaceutiques mais cette exigence peut s'appliquer à certains excipients minéraux.

Comprendre la performance et l'adéquation de l'instrument

Le chapitre général USP <233> (Impuretés élémentaires - Procédures) recommande l'usage des systèmes ICP-OES ou ICP-MS pour mesurer les niveaux d'impuretés élémentaires dans les ingrédients et produits pharmaceutiques. D'autres techniques, comme la spectroscopie d'absorption atomique flamme (SAAF), peuvent être utilisées si elles ont été validées et si elles satisfont les critères d'acceptation. La technique SAAF peut permettre de caractériser quelques éléments présents en forte concentration dans les matières premières mais elle ne conviendra probablement pas pour l'analyse du médicament final dans lequel la teneur des analytes requis est trop basse pour être déterminée précisément à l'aide de cette technique.

Le choix de la meilleure méthode d'analyse des impuretés élémentaires dépend des besoins spécifiques de chaque laboratoire, à commencer par la décision de confier l'analyse à un laboratoire sous contrat qualifié ou de l'exécuter en

interne. Si vous évaluez et achetez pour la première fois un nouvel instrument destiné à cette analyse, vous devez comprendre les capacités de performance de l'instrument par rapport aux besoins de la méthode. D'autres facteurs à considérer incluent le budget ainsi que les compétences et l'expérience des analystes du laboratoire.



Figure 2 : Système ICP-MS Agilent 7800



Figure 3 : Système ICP-OES Agilent 5110

Système ICP-OES ou ICP-MS ?

Les différences de performance principales entre l'ICP-OES et l'ICP-MS sont les suivantes :

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 peut tolérer 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 ont des limites de détection

de l'ordre de quelques parties par billion. C'est suffisamment bas pour permettre une détermination précise de tous les éléments requis dans toutes les formes de dosage, y compris les médicaments prévus pour une administration parentérale ou par inhalation, dans lesquels les niveaux EQA sont inférieurs d'un ou deux ordres de grandeur par rapport aux médicaments à administration orale. Pour les infrastructures qui fabriquent toute une gamme de produits, l'ICP-MS est suffisamment flexible pour atteindre les limites requises pour tous les éléments réglementés dans tous les types d'échantillon.

Dilution

Il convient également de prendre en compte les degrés de dilution. Si les échantillons doivent être fortement dilués en raison de grandes quantités de sels dissous, p. ex. le carbonate de sodium, ou s'ils ne sont disponibles qu'en faible quantité, il peut être alors nécessaire de recourir à la sensibilité d'un ICP-MS pour détecter toutes les impuretés élémentaires présentes dans les solutions diluées obtenues.

Capacité à manipuler les sels dissous

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 mesurent des matières premières en vrac destinées à être utilisées pour les médicaments oraux qui exigent des limites d'EQA plus élevées. 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 %.

Le choix de l'ICP-OES peut s'avérer judicieux si les impuretés élémentaires doivent être quantifiées à des limites EQA élevées dans des échantillons contenant de fortes teneurs en sels dissous. Si, cependant, il s'agit de quantifier de faibles teneurs d'impuretés élémentaires dans un échantillon à matrice chargée, p. ex. le chrome dans le lactose utilisé pour les inhalateurs de poudre sèche, il est préférable de diluer l'échantillon (pour réduire la teneur en solides) et d'utiliser un ICP-MS.

Spéciation

Pour certains éléments, la biodisponibilité et la toxicité dépendent fortement de la forme chimique (état d'oxydation, complexe organométallique, etc.) de l'élément. Parmi les analytes énumérées dans les réglementations ICH/USP, l'arsenic et le mercure sont particulièrement préoccupants et tous les deux exigés dans tous les produits pharmaceutiques. Pour ces deux éléments, la limite EQA fait référence à la forme inorganique car l'arsenic inorganique est la forme

la plus toxique et le mercure inorganique est considéré comme la forme la plus souvent rencontrée dans les produits pharmaceutiques.

Si la concentration totale en arsenic (toutes les formes) dépasse la concentration cible, le chapitre USP <232> recommande d'effectuer une analyse de spéciation pour quantifier indépendamment l'As inorganique. Si la teneur en As inorganique est inférieure à la limite, le matériel est considéré conforme, même si la concentration totale en 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. Par ailleurs, 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 4 : Système de couplage LC-ICP-MS entièrement intégré d'Agilent pour l'analyse de spéciation

L'analyse de spéciation est effectuée généralement à l'aide d'une technique chromatographique comme la chromatographie en phase liquide, couplée à l'ICP-MS. Les systèmes de couplage Agilent LC-ICP-MS 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.

Vitesse 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. L'ICP-OES apparaît donc comme la technique la mieux adaptée aux laboratoires qui traitent un très grand nombre d'échantillons relatifs aux médicaments à administration par voie orale, dans lesquels il n'est pas nécessaire d'appliquer des facteurs de dilution élevés.

Pourquoi choisir un ICP-OES Agilent ?

L'instrument ICP-OES Agilent 5110 est bien adapté pour l'analyse d'échantillons pharmaceutiques par la méthodologie USP et ICH, offrant les fonctionnalités et performances suivantes :

- Tolérance à une vaste gamme de matrices d'échantillons et de charges de matrice totale élevées (jusqu'à 25 % de solides dissous). De grandes quantités d'échantillons peuvent ainsi être digérées avec une dilution faible ; satisfaisant ainsi aux exigences de précision et d'exactitude des réglementations USP/ICH.
- Excellente stabilité du signal à long terme pour répondre aux exigences de reproductibilité décrites dans le chapitre USP <233>.
- Confirmation « intra-méthode » de la concentration de chaque élément, garantissant la fiabilité des résultats.
- Spécificité des analytes cibles.

Torche verticale pour mesurer les échantillons difficiles

La conception de la torche de l'ICP-OES 5110 rend son installation facile et reproductible. Son orientation verticale réduit le taux de déposition des particules cristallines sur l'injecteur ; un phénomène couramment observé avec les torches horizontales, lors de la mesure des échantillons de matrice complexe, et qui réduit rapidement la sensibilité de l'instrument. La torche verticale de l'ICP-OES 5110 présente une tolérance élevée aux échantillons de matrice complexe, offrant une précision à court terme et une stabilité à long terme excellentes, réduisant fortement la fréquence des nettoyages.



Figure 5 : La torche verticale de l'ICP-OES 5110 représente la configuration idéale pour les échantillons contenant de fortes teneurs en sels dissous, qui se déposent souvent sur les torches horizontales.

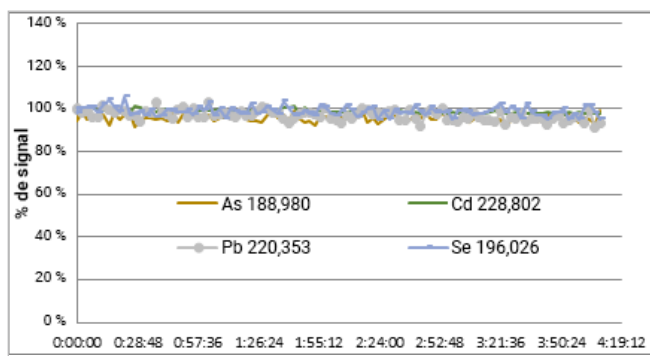


Figure 6 : La torche verticale de l'ICP-OES 5110 offre une excellente stabilité du signal pendant de longues périodes. Il n'est donc pas nécessaire d'interrompre l'analyse d'échantillon pour nettoyer la torche. La figure ci-dessus montre les résultats de l'analyse de 4 éléments de 250 ppb dopés dans une matrice de NaCl à 25 %. RSD <3 % pendant 4 h.

Un système optique au service de résultats justes

L'ICP-OES Agilent 5110 est équipé de la technologie « échelle » et du détecteur à transfert de charge Vista Chip II. Le détecteur mesure plus de 98 % de la gamme de longueurs d'onde entre 167 et 785 nm en une seule mesure. Cela permet d'utiliser plusieurs longueurs d'onde en alternance pour chaque élément afin d'obtenir une confirmation « intra-méthode » que la concentration mesurée des éléments n'a pas subi d'interférences. Cela se fait simplement en utilisant les données déjà recueillies par le détecteur et permet de préserver un degré élevé de confiance dans l'exactitude des résultats.



Figure 7 : Le détecteur est scellé hermétiquement. Aucune purge à l'argon n'est donc nécessaire lors de la mesure des longueurs d'onde UV. Le joint prolonge également la durée de vie du détecteur.

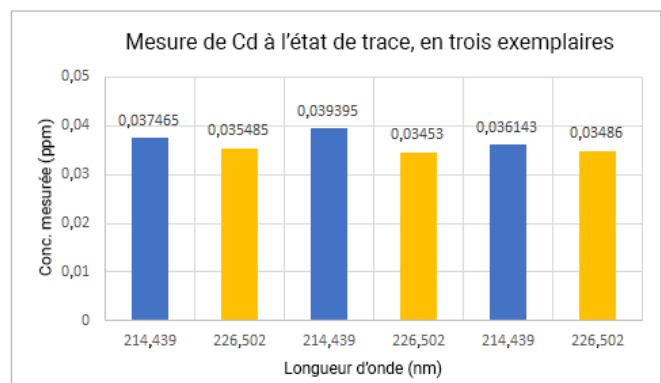


Figure 8 : La large couverture en longueurs d'onde du détecteur de l'ICP-OES 5110 permet l'utilisation d'autres raies d'émission pour confirmer la concentration mesurée de chaque élément. Cela fait partie de la méthode et ne prend aucun temps supplémentaire. La figure ci-dessus montre les résultats de la mesure réalisée en trois exemplaires de l'élément Cd à l'état de trace en solution avec utilisation de la raie de 226,502 nm pour confirmer les résultats de la raie de 214,439 nm.

Disponibilité de l'instrument maximale

Le logiciel ICP Expert qui commande l'ICP-OES 5110 dispose d'un affichage du tableau de bord intuitif et simple ainsi que des vérifications automatisées de la performance. Il fournit des informations en temps réel sur la santé de l'instrument, garantissant que les performances de l'instrument correspondent aux spécifications.

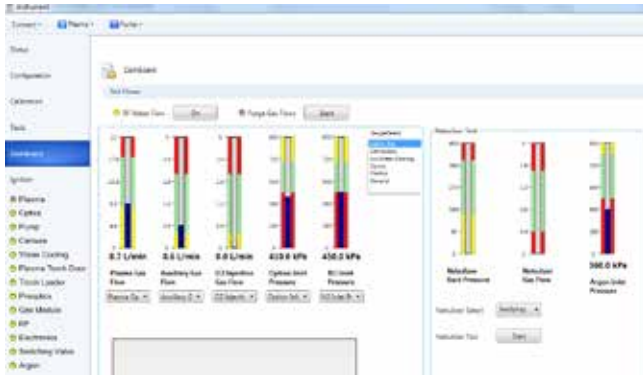


Figure 9 : Le logiciel ICP Expert comprend un affichage en temps réel des paramètres essentiels de l'instrument qui permet de s'assurer en un coup d'œil que l'instrument fonctionne correctement.

Qualification du fabricant

La compréhension et l'évaluation de la performance instrumentale à ICP suivies de la sélection d'un système adapté aux besoins de votre laboratoire représentent une étape essentielle dans la mise en place d'une capacité d'analyse élémentaire au sein de votre organisation. Dans le cadre de ce processus, une évaluation des qualifications du fournisseur est généralement effectuée. Elle inclut un examen des antécédents et de l'expérience du fabricant et cherche à confirmer que le fournisseur dispose d'un système de gestion de la qualité adapté. Le système de gestion de la qualité régit la qualité des produits depuis la conception jusqu'à la phase de consommation/obsolescence.

Depuis des décennies, Agilent est un fournisseur de confiance de l'industrie pharmaceutique. Notre qualité de gestion est hautement estimée. Les processus et la documentation associés au cycle de vie des produits, ainsi que les systèmes de gestion de la qualité certifiés ISO garantissent une haute qualité constante de nos produits pour qu'ils fonctionnent comme prévu.

Le kit de logiciel ICP Expert Agilent 21 CFR 11 est disponible et comprend : le logiciel ICP Expert qui commande les systèmes ICP-OES d'Agilent, l'administrateur de base de données spectroscopiques (SDA) Agilent et le logiciel Spectroscopy Configuration Manager (SCM) Agilent. Le kit est certifié par Agilent comme étant conforme aux exigences des normes :

- 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).

Ceci est illustré dans la Figure 10.



Figure 10 : Un exemple de certificat de déclaration de validation du produit remis avec le kit de logiciel ICP Expert 21 CFR 11

Installation et qualification opérationnelle

Le choix du fabricant et de l'instrument est la première étape vers l'installation d'une capacité d'analyse. Mais l'aptitude du fournisseur à livrer, installer et commander l'instrument constitue également des facteurs essentiels qui garantissent une mise en œuvre sans heurt. Les prestations de qualification (qualification d'installation et opérationnelle) et la formation des opérateurs sont des phases indispensables pour mettre en place une infrastructure analytique 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.

Prestations de qualification

Agilent offre un ensemble complet de prestations d'assistance destiné aux laboratoires pharmaceutiques installant une capacité 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 l'instrument installé, le système de mise en conformité automatisé (ACE) Agilent CrossLab propose des services de qualification des instruments QI/QO qui suivent un processus de qualification d'instruments analytiques sans papier et automatisé.

ACE offre des documents d'approbation et des rapports de qualification de l'équipement prêts pour un audit et assurant une traçabilité intégrale, réduisant ainsi le risque de non-conformité.



Figure 11 : Documentation sur les services de qualification Agilent CrossLab

Modèles de méthodes d'analyse des impuretés élémentaires

L'instrument Agilent 5110 est livré avec des méthodes prédéfinies et conformes aux exigences des normes ICH-Q3D et USP <232>/<233> pour l'analyse des impuretés élémentaires dans les échantillons pharmaceutiques. Ces méthodes peuvent être chargées d'un simple clic, contenant des informations relatives aux échantillons et à l'analyse effectuée.

Les méthodes prédéfinies comprennent le réglage de paramètres tels que les conditions du plasma, les longueurs d'onde d'émission des éléments, les temps d'intégration et les étalons internes. Cela minimise la durée allant de l'analyse au rendu de résultats.

Le modèle de méthodes peut être modifié pour s'adapter aux exigences spécifiques d'un laboratoire et enregistré en tant que nouveau modèle de méthodes personnalisé.

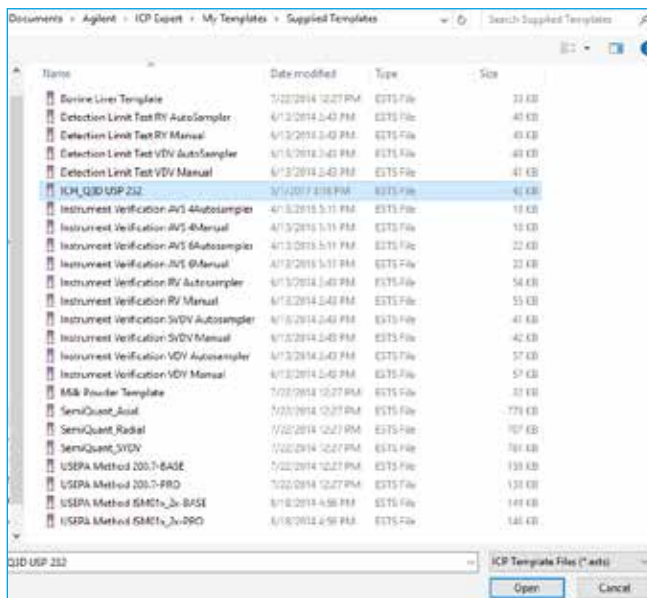


Figure 12 : L'instrument Agilent 5110 est livré avec les modèles de méthodes adaptés à l'analyse des impuretés élémentaires selon le chapitre USP <233>

Assurer la qualité des données avec des étalons certifiés et traçables

La capacité à valider la qualité des résultats analytiques est une exigence BPF essentielle. 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 à l'aide d'un test de conformité du système.

Les matériaux de référence certifiés (CRM) ICH/USP sont des mélanges d'éléments dont les concentrations relatives sont appropriées pour les limites EQA orales définies dans les méthodes USP/ICH (les CRM adaptés au 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 permettent d'éviter de préparer vos propres étalons à partir d'étalons mono-élément.



Figure 13 : Agilent dispose d'un kit contenant les étalons qui couvrent l'ensemble des 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 étalon interne) couvrant la gamme 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. Concentrations des éléments des étalons CRM d'Agilent pour les médicaments à administration orale

Classe ICH/USP	Élément	EQA, voie orale (µg/jour)	Conc dans 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	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 ciblés ICH/USP		
	Étalon B d'éléments ciblés ICH/USP		
	Étalon C d'éléments ciblés ICH/USP		
	Étalon D d'éléments ciblés ICH/USP		

Conformité avec les réglementations sur les enregistrements électroniques et les signatures électroniques

La FDA des États-Unis a mis en place des réglementations garantissant la sécurité, l'intégrité et la traçabilité des enregistrements électroniques. Elle fournit des recommandations sur les critères qu'elle utilise pour décider si les enregistrements électroniques et signatures électroniques peuvent être considérés comme équivalents aux enregistrements papier et signatures manuscrites. Ces réglementations sont décrites 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 – Guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les réglementations équivalentes qui s'appliquent dans d'autres juridictions sont décrites dans la convention relative à l'inspection pharmaceutique et du schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S), les BPF de la Chine et le chapitre sur les systèmes informatisés des BPF du Brésil.

Agilent peut fournir une solution logicielle pour la Partie 11/ Annexe 11 afin de permettre à votre laboratoire d'être conforme. De l'installation sur l'ordinateur de pilotage de l'instrument à l'installation distribuée sur les serveurs, nos solutions proposent :

- Protection par mot de passe lorsque l'utilisateur accède au logiciel pour ICP-OES.
- Accès configurable, à plusieurs niveaux, aux fonctions logicielles (définies par les niveaux de privilège de l'utilisateur).
- Audit des événements d'ouverture/fermeture de session de l'utilisateur, y compris les informations détaillées sur les actions de l'utilisateur dans le logiciel ICP Expert.
- Protocoles de signature électronique (validation utilisateur et raison) pour des actions spécifiques.
- Stockage sécurisé des enregistrements électroniques à l'aide de l'administrateur de base de données spectroscopiques Agilent (SDA). Cela procure un stockage sécurisé des données issues d'un seul instrument ICP-OES. SDA peut être installé sur l'ordinateur de la station de travail de l'instrument ou sur un serveur réseau.

Vous pouvez trouver d'autres informations sur les solutions logicielles d'enregistrements électroniques de l'ICP-OES d'Agilent dans la publication intitulée « Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11 Compliance: Agilent ICP Expert software and SDA/SCM », numéro de publication 5991-8143EN.

Obtenir de l'aide

Les systèmes Agilent ICP-OES 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 du service de mise en œuvre.

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 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.



Figure 14 : Les systèmes ICP-OES d'Agilent sont livrés avec une importante aide en ligne ainsi qu'avec eFamiliarization qui guide l'utilisateur pas à pas à travers les procédures de travail courantes.

La garantie de services Agilent est la plus sûre de la branche analytique. 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), Mar-April 2016.
2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, Second Supplement
3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, July 2016.

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 : 5991-8150FR



Agilent Technologies