

MAÏLYS DECOGNIER
 Consultante
 chez Aktehom
 Référent
 caractérisation
 produit



© Aktehom

MICHEL HERTSCHUH
 Partner
 chez Aktehom



© Aktehom

DÉCRYPTAGE ICH Q3D Le contrôle et la maîtrise des impuretés inorganiques potentiellement présentes dans le Drug Product est une étape supplémentaire pour caractériser le produit. Les laboratoires doivent adresser cette nouvelle attente dans un délai très court. La guideline [1] est applicable depuis juin 2016 pour les nouveaux produits, et le deviendra en décembre 2017 pour les produits existants. Sa mise en place impacte les fabricants de médicaments comme les fournisseurs d'ingrédients. Elle passe par l'établissement d'une analyse de risque de contamination des produits par des éléments inorganiques. Elle nécessite à la fois des contrôles supplémentaires et la gestion des sources.

Quelles sont les clés de l'implémentation de l'ICH Q3D?

Plusieurs sources peuvent concourir à la présence d'impuretés élémentaires dans le produit fini. Si en général les substances minérales intentionnellement ajoutées en cours de procédé sont recherchées dans le produit fini, les impuretés inorganiques provenant des matières premières ou des matériaux constitutifs des équipements (ie : inox, verre, etc.) ne le sont pas, exception faite des métaux lourds qui doivent répondre aux spécifications des pharmacopées. Malgré une inertie chimique importante, le matériel de production, d'une part, et les contenants et systèmes de fermeture, d'autre part, sont des sources de relargables inorganiques. Une des principales difficultés de la recherche des impuretés réside dans le fait que la présence de chacune d'entre elles dans le produit peut résulter de sources multiples. Elles peuvent être identifiées par une analyse de risque afin d'établir le programme de contrôles à réaliser.

Les textes réglementaires [1][2] prévoient deux approches pour appréhender l'exercice. L'approche « drug product » consiste à analyser le produit fini pour dépister toutes les impuretés, puis à étudier et formaliser ces résultats dans un rapport, pour justifier des essais à intégrer dans la Control Strategy. L'exhaustivité du screening et le nombre important d'analyses à réaliser nécessitent

un investissement humain et financier important. Plus pragmatique, l'approche « Composants » consiste à évaluer, pour chacune des sources, l'apport potentiel de chaque élément. La quantité maximale potentiellement amenée au cours du procédé est calculée, puis comparée avec la PDE des éléments, pour en déterminer le danger. L'analyse de risque permet alors de justifier et prioriser l'effort analytique et l'établissement de la Control Strategy (CS). Cette approche est vertueuse mais difficile à mettre en œuvre quant à la quantification de chaque impureté.

Opérationnellement, la méthodologie qui apparaît la plus adaptée est une combinaison de ces deux approches. En préambule, l'analyse de risque permet d'identifier les différentes sources et les éléments minéraux qu'elles

sont susceptibles de contenir. Les éléments les plus critiques font l'objet d'un screening analytique ciblé pour la quantification des impuretés recherchées. Sur la base des résultats obtenus le risque est réévalué, alimentant ainsi la stratégie de monitoring du produit fini. Il s'agit de mettre en œuvre des cartes de contrôle sur les résultats d'analyse des impuretés minérales dans le produit fini et ainsi d'être en mesure d'évaluer leurs variabilités interbatch et les limites de contrôle. Une impureté détectée dans le produit fini à un taux 30% inférieur à la PDE est considérée négligeable. Dans le cas contraire, elle est à déclarer élément à risque. Le monitoring des éléments à risque est intégré à la CS. Pour les nouveaux produits, l'analyse de risque doit être réalisée en amont de la validation pour prendre en compte la

recherche d'impuretés en Initial Process Verification.

Au-delà d'identifier les sources de contamination, l'analyse doit considérer les étapes du procédé contribuant à l'élimination des impuretés (e.g. ultrafiltration) et donc, le cas échéant, permettre de pondérer le risque. À l'inverse, dans certains cas, les caractéristiques du produit peuvent le majorer (e.g. Complexation de métaux par certaines protéines ne permettant pas leur élimination lors des étapes de purification). Les matières premières constituant la principale source de contamination en impuretés inorganiques, les spécifications des excipients pour ces éléments, communiquées par le fournisseur, devraient être une donnée d'entrée incontournable pour l'analyse.

L'implémentation de l'ICH Q3D passe dans tous les cas par la gestion du risque de détenir des quantités importantes d'impuretés toxiques dans le produit fini. Elle doit nécessairement intégrer la connaissance produit/process, les attendus de la qualité des matières en contact produit ou entrant dans la composition du produit et la maîtrise des sous-traitants au niveau des résidus potentiellement présents dans leur fourniture. ■

LES IMPURETÉS INORGANIQUES EN BREF

Ce sont des éléments, présents sous la forme d'ions minéraux dans les produits, et d'origines diverses. Les éléments à considérer sont catégorisés en 4 classes, en fonction de leur toxicité, appréciée via la Permitted Daily Exposure (PDE). La classe 1 (As, Pb, Cd, Hg) : éléments significativement toxiques, quelle que soit la voie d'administration ; la classe 2A (V, Mo, Se, Co) : éléments moins toxiques mais relativement abondants ; la classe 2B (Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ag, Ru) : éléments toxiques dont la présence est peu probable à moins qu'ils ne soient intentionnellement ajoutés au cours du procédé ; la classe 3 (Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni) : éléments relativement peu toxiques par voie orale mais qui doivent être considérés dans le cas d'autres voies d'administration (parentérale et inhalation) ; enfin la classe 4 (B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al) : éléments considérés comme peu toxiques et ne représentant que peu de risques.

[1] ICH Q3D – Guideline for elemental impurities – 2014.

[2] EMA – Implementation strategy of ICH Q3D guideline – 2016.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. www.aktehom.com