



01/2021:2034 PRODUCTION

## SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE

### Corpora ad usum pharmaceuticum

#### DÉFINITION

Les substances pour usage pharmaceutique sont des substances organiques ou inorganiques, quelles qu'elles soient, utilisées en tant que substances actives ou excipients pour la production de médicaments pour usage humain ou vétérinaire. Elles peuvent être obtenues à partir de sources naturelles ou produites par extraction à partir de matières premières, par fermentation ou par synthèse.

Cette monographie générale ne s'applique ni aux drogues végétales, ni aux drogues végétales pour préparations homéopathiques, ni aux préparations à base de drogues végétales, ni aux extraits de drogues végétales, ni aux teintures mères pour préparations homéopathiques, qui font l'objet de monographies générales distinctes (*Drogues végétales* (1433), *Drogues végétales pour préparations homéopathiques* (2045), *Préparations à base de drogues végétales* (1434), *Extraits de drogues végétales* (0765), *Teintures mères pour préparations homéopathiques* (2029)). Elle ne s'applique pas aux matières premières pour préparations homéopathiques, sauf lorsqu'il existe une monographie spécifique sur la substance dans la partie non homéopathique de la Pharmacopée.

Cette monographie générale ne s'applique pas aux précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques qui font l'objet d'une monographie distincte (*Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902)).

Lorsqu'une substance pour usage pharmaceutique qui ne fait pas l'objet d'une monographie spécifique de la Pharmacopée est incorporée dans un médicament préparé pour les besoins spécifiques d'un malade déterminé, la nécessité de conformité à la présente monographie générale est décidée à la lumière d'une évaluation du risque qui prend en compte la qualité disponible et l'usage auquel le médicament est destiné.

Lorsque la fabrication de médicaments fait intervenir des substances pour usage pharmaceutique d'origine humaine ou animale, les exigences du chapitre 5.1.7. *Sécurité virale* s'appliquent.

Les substances pour usage pharmaceutique peuvent être utilisées soit en l'état soit comme matières premières dans le cadre d'une formulation pour la préparation de médicaments. Selon la formulation, certaines substances peuvent être utilisées soit comme substances actives soit comme excipients. Les substances solides peuvent faire l'objet de traitements tels que le compactage, l'enrobage, la granulation, la réduction en poudre de finesse donnée, ou autres. Une monographie s'applique à une substance traitée avec ajout d'excipients seulement si ce traitement est mentionné dans la section Définition de cette monographie.

*Qualités spéciales d'une substance pour usage pharmaceutique.* Sauf mention contraire ou restriction explicite dans les monographies, toute substance pour usage pharmaceutique est destinée à être utilisée chez l'homme et l'animal et est de qualité appropriée à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques dans lesquelles elle peut être utilisée.

*Polymorphisme.* En règle générale, les monographies spécifiques ne traitent pas de formes cristallines ou amorphes particulières, sauf si la biodisponibilité de la substance en est affectée. Sauf indication contraire, toutes les formes d'une substance pour usage pharmaceutique satisfont aux exigences de la monographie de cette substance.

Les substances pour usage pharmaceutique sont produites par des procédés conçus pour assurer une qualité reproductible et satisfaisante aux exigences des monographies ou de spécifications approuvées.

Les substances actives doivent être produites selon les bonnes pratiques de fabrication.

Les dispositions du chapitre général 5.10 s'appliquent au contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique.

Que la monographie d'une substance pour usage pharmaceutique spécifie ou non que la substance :

- est une protéine recombinante ou une autre substance dont l'obtention découle directement d'une modification génétique, dans les cas appropriés, la substance satisfait également aux exigences de la monographie générale *Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant* (0784),
- est obtenue à partir d'animaux sensibles aux encéphalopathies spongiformes transmissibles autrement que par épreuve expérimentale, dans les cas appropriés, la substance satisfait également aux exigences de la monographie générale *Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales* (1483),
- est une substance obtenue par un procédé de fermentation, indépendamment du fait que les microorganismes impliqués sont modifiés par des procédés traditionnels ou par la technologie dite de l'ADN recombinant (ADNr), dans les cas appropriés, la substance satisfait également aux exigences de la monographie générale *Produits de fermentation* (1468).

Lorsque des solvants sont utilisés en cours de production, ils sont de qualité appropriée ; de plus, leur toxicité et leur taux résiduel sont pris en considération (5.4). Si de l'eau est utilisée en cours de production, elle est de qualité appropriée.

L'identité des impuretés élémentaires issues de catalyseurs et réactifs intentionnellement ajoutés est connue, et il convient d'établir des stratégies permettant d'en assurer le contrôle, suivant les principes de management du risque.

Si une substance est produite ou traitée en vue d'obtenir une certaine forme ou qualité, cette forme ou qualité particulière de la substance satisfait aux exigences de la monographie. Certains essais de caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent être décrits pour contrôler des propriétés susceptibles d'affecter l'adéquation de la substance et, par suite, les propriétés des formes pharmaceutiques où elle est utilisée.

Les *substances pulvérisées* peuvent faire l'objet d'un traitement visant à obtenir un certain degré de finesse (2.9.35).

Les *substances compactées* font l'objet d'un traitement visant à augmenter la taille des particules ou à leur conférer une forme spécifique et/ou à accroître la masse volumique de la substance.

Les *substances actives enrobées* se composent de particules de la substance, enrobées d'un ou plusieurs excipients appropriés.

Les *substances actives granulées* sont des particules de taille et/ou forme spécifiées, produites par granulation à partir de la substance directement ou au moyen d'un ou plusieurs excipients appropriés.

Si le traitement des substances fait intervenir des excipients, ces derniers satisfont aux exigences de leur monographie respective ou, si une telle monographie n'existe pas, de la spécification approuvée.

Lorsque les substances actives subissent un traitement faisant intervenir des excipients pour produire, par exemple, des substances enrobées ou granulées, le traitement est effectué selon les bonnes pratiques de fabrication. Les substances ainsi traitées sont considérées comme des intermédiaires dans la fabrication d'un médicament.

## CARACTÈRES

Les indications figurant sous la section Caractères (par exemple concernant la solubilité ou une éventuelle température de décomposition) ne sont pas à interpréter de manière stricte, et ne constituent pas des exigences. Elles sont données à titre d'information.

L'existence d'un possible polymorphisme peut être signalée sous Caractères, afin d'attirer l'attention de l'utilisateur sur cette caractéristique dont il peut avoir à tenir compte lors de la formulation d'une préparation.

## IDENTIFICATION

Lorsque la section Identification d'une monographie comporte 2 sous-rubriques intitulées « Première identification » et « Seconde identification », le ou les essais de la « Première identification » peuvent être utilisés en toutes circonstances. Le ou les essais de la « Seconde identification » peuvent uniquement être utilisés dans les pharmacies, à condition qu'il puisse être démontré que la substance ou la préparation provient bien d'un lot attesté conforme à toutes les autres exigences de la monographie. La mise en œuvre des essais de la seconde identification relève de la réglementation nationale.

Certaines monographies comportent deux ou plusieurs ensembles d'essais pour les besoins de la première identification qui sont équivalents et peuvent être utilisés de façon indépendante. Un ou plusieurs de ces ensembles contiennent habituellement un renvoi à un essai de la section Essai de la monographie. Il peut être utilisé pour simplifier le travail quand l'analyste effectue à la fois l'identification et les essais prescrits. Par exemple, l'un des ensembles renvoie à un essai de pureté énantiomérique, alors que l'autre ensemble prescrit un essai du pouvoir rotatoire spécifique : le but des deux essais est le même, c'est-à-dire une vérification de la présence de l'énantiomère voulu.

## ESSAI

**Polymorphisme** (5.9). Si la nature d'une forme cristalline ou amorphe impose certaines restrictions quant à son utilisation dans des préparations, la nature de la forme cristalline ou amorphe spécifiquement considérée est identifiée, sa morphologie est convenablement contrôlée et son identité est indiquée sur l'étiquette.

**Substances apparentées.** Dans les substances actives, les impuretés organiques sont déclarées, identifiées chaque fois qu'il est possible et qualifiées selon les indications du tableau 2034.-1, ou du tableau 2034.-2 pour les peptides obtenus par synthèse chimique, sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée.

Tableau 2034.-1. – Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives

Utilisation	Dose maximale journalière	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	≤ 2 g/jour	> 0,05 pour cent	Soit > 0,10 pour cent soit > 1,0 mg par jour, en prenant le plus petit des deux	Soit > 0,15 pour cent soit > 1,0 mg par jour, en prenant le plus petit des deux
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	> 2 g/jour	> 0,03 pour cent	> 0,05 pour cent	> 0,05 pour cent
Usage vétérinaire uniquement	Non applicable	> 0,10 pour cent	> 0,20 pour cent	> 0,50 pour cent

Tableau 2034.-2. – Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les peptides obtenus par synthèse chimique

Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
> 0,1 pour cent	> 0,5 pour cent	> 1,0 pour cent

Des seuils spécifiques peuvent s'appliquer dans le cas d'impuretés connues pour être très actives ou pour avoir des effets toxiques ou pharmacologiques inattendus.

Pour ce qui est des impuretés susceptibles d'altérer l'ADN, les exigences du guideline ICH M7 *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk* doivent être respectées, dans les cas définis dans le champ d'application du guideline, pour les substances actives destinées à être utilisées dans les médicaments à usage humain.

Si une monographie spécifique n'apporte pas un contrôle approprié d'une nouvelle impureté, un essai approprié doit être mis au point et ajouté aux spécifications de la substance.

Les exigences ci-dessus ne s'appliquent pas aux produits biologiques ou biotechnologiques, aux oligonucléotides, aux produits de fermentation et produits hémisynthétiques dérivés, aux produits bruts d'origine animale ou végétale ou aux produits végétaux.

**Impuretés élémentaires.** Des valeurs d'exposition journalière admissible définies pour les impuretés élémentaires (par exemple celles figurant dans le guideline ICH Q3D, dont les principes sont repris dans le chapitre général 5.20. *Impuretés élémentaires*) s'appliquent aux médicaments. Sauf exigence contraire, les monographies spécifiques portant sur des substances pour usage pharmaceutique ne contiennent donc pas de spécifications relatives aux impuretés élémentaires.

**Solvants résiduels.** La teneur en solvants résiduels est limitée selon les principes définis dans le chapitre 5.4, par la méthode générale 2.4.24 ou une autre méthode appropriée. Si une détermination quantitative d'un solvant résiduel est effectuée et qu'un essai de perte à la dessiccation n'est pas effectué, il est tenu compte de la teneur en solvant résiduel dans le calcul de la teneur lors du dosage de la substance et dans celui du pouvoir rotatoire spécifique et de l'absorbance spécifique.

**Qualité microbiologique.** Les monographies spécifiques présentent des critères d'acceptation de la qualité microbiologique lorsqu'un tel contrôle est nécessaire. Le tableau 5.1.4.-2. – *Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutique non stériles* du chapitre 5.1.4. *Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles* présente des recommandations quant à la qualité microbiologique qui sont d'une application générale pour les substances sujettes à contamination microbienne. En fonction de la nature de la substance et de l'utilisation à laquelle elle est destinée, des critères d'acceptation différents peuvent être justifiés.

**Stérilité** (2.6.1). Les substances pour usage pharmaceutique destinées à la préparation de formes stériles sans autre procédé approprié de stérilisation, ou présentées comme substances de qualité « stérile », satisfont à l'essai de stérilité.

**Endotoxines bactériennes** (2.6.14). La substance pour usage pharmaceutique satisfait à l'essai des endotoxines bactériennes si elle est étiquetée comme substance de qualité « exempte d'endotoxines bactériennes » ou si elle est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de préparations pour irrigation sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. La limite, si elle n'est pas spécifiée dans la monographie de la substance, est établie conformément aux recommandations du chapitre général 5.1.10. *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes.*

**Pyrogènes** (2.6.8). Les substances pour usage pharmaceutique pour lesquelles il est justifié d'utiliser l'essai des pyrogènes plutôt que celui des endotoxines bactériennes et qui sont présentées comme substances de qualité « exempte de pyrogènes », satisfont à l'essai des pyrogènes. La limite et la méthode d'essai à utiliser sont indiquées dans la monographie de la substance, ou approuvées par l'Autorité compétente. Sous réserve de validation comparative appropriée, l'essai des endotoxines bactériennes peut remplacer celui des pyrogènes.

**Propriétés supplémentaires.** Le contrôle de propriétés particulières (caractéristiques physiques, caractéristiques liées à la fonctionnalité, par exemple) peut être nécessaire pour certains procédés de fabrication ou certaines formulations. Des qualités spéciales d'une substance (stérile, exempte d'endotoxines, apyrogène, etc.) peuvent être produites en vue de la fabrication de préparations pour administration parentérale ou d'autres formes pharmaceutiques, et des exigences appropriées peuvent alors être spécifiées dans la monographie de la substance.

#### DOSAGE

Sauf exception justifiée et autorisée, les teneurs en substances pour usage pharmaceutique sont déterminées au moyen de méthodes appropriées.

#### ÉTIQUETAGE

D'une manière générale, l'étiquetage est régi par des accords internationaux et par des règlements supranationaux et nationaux. Les indications figurant sous la section Etiquetage

ne constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires aux fins de la Pharmacopée, les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou non-conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de recommandation. Lorsque le terme « étiquette » est employé dans la Pharmacopée, les indications peuvent figurer sur le récipient, sur l'emballage, sur une notice jointe à l'emballage, sur le certificat d'analyse qui accompagne le produit, selon la décision de l'Autorité compétente.

Dans les cas appropriés, l'étiquette indique que la substance :

- est destinée à un usage spécifique,
- présente une forme cristalline distincte,
- possède un degré de finesse spécifique,
- a fait l'objet d'un compactage,
- a fait l'objet d'un enrobage,
- a fait l'objet d'une granulation,
- est stérile,
- est exempte d'endotoxines bactériennes,
- est apyrogène,
- contient des agents régulateurs d'écoulement.

Dans les cas appropriés, l'étiquette indique :

- le degré d'hydratation,
- le nom et la concentration de tout excipient.