



04/2012:51000

5.10. CONTRÔLE DES IMPURETÉS DANS LES SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE

Préambule

Les monographies de substances pour usage pharmaceutique de la Pharmacopée Européenne ont pour objectif d'assurer une qualité acceptable de ces substances pour les utilisateurs. Compte tenu du rôle que joue la Pharmacopée en matière de protection de la santé publique, il est indispensable que ses monographies permettent un contrôle adéquat des impuretés. Les exigences de qualité sont établies sur la base de considérations d'ordre scientifique, technique et réglementaire.

Les exigences relatives aux impuretés figurent d'une part dans les monographies spécifiques et d'autre part dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, qui sont complémentaires : les monographies spécifiques fixent les critères d'acceptation des impuretés, tandis que la monographie générale définit les exigences relatives à la qualification, l'identification et la déclaration des impuretés organiques éventuellement présentes dans les *substances actives*.

Les seuils de déclaration, d'identification et de qualification spécifiés dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* s'appliquent à toutes les substances apparentées. Cependant, si une monographie ne comporte pas d'essai des substances apparentées fondé sur une méthode quantitative, la présence d'impuretés nouvelles à teneur supérieure à un des seuils risque de passer inaperçue car l'essai ne permet pas de les détecter.

Les exigences de la section Substances apparentées de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, notamment en ce qui concerne les seuils, ne s'appliquent pas aux excipients, de même que sont exclus des dispositions de cette section les produits biologiques ou biotechnologiques, les oligonucléotides, les produits radiopharmaceutiques, les produits de fermentation et produits hémisynthétiques dérivés, les produits à base de plantes et les produits bruts d'origine animale ou végétale. Si les seuils indiqués dans la monographie générale ne s'appliquent pas, les concepts généraux de déclaration, d'identification (dans la mesure du possible) et de qualification des impuretés sont en revanche également valables pour ces classes de substances.

Bases de l'élaboration des monographies de la Pharmacopée Européenne

L'élaboration des monographies de la Pharmacopée Européenne concerne des substances présentes dans des médicaments ayant été autorisés par les autorités compétentes des Parties à la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*. Ces monographies ne couvrent donc pas nécessairement toutes les sources de substances pour usage pharmaceutique présentes sur le marché mondial.

Les impuretés organiques et inorganiques présentes dans les substances ayant été évaluées par les autorités compétentes sont de ce fait qualifiées du point de vue de leur innocuité à la teneur maximale autorisée (à la dose journalière maximale), à moins que de nouvelles données d'innocuité, postérieures à l'évaluation, ne justifient des limites plus basses.

Les monographies de substances pour usage pharmaceutique de la Pharmacopée Européenne sont élaborées au sein de groupes d'experts et de groupes de travail, qui travaillent en collaboration avec les autorités nationales de pharmacopée, les autorités compétentes en matière d'autorisation de mise sur le

marché, les laboratoires de contrôle nationaux et le laboratoire de la Pharmacopée Européenne ; ils sont également assistés dans leur tâche par les producteurs de ces substances et/ou les fabricants de l'industrie pharmaceutique qui les utilisent.

Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique

La qualité des substances, en ce qui concerne les impuretés, est contrôlée par un ensemble d'essais prescrits dans les monographies. Ces essais visent à couvrir les impuretés organiques et inorganiques pertinentes au vu des sources dont proviennent les substances actives contenues dans les médicaments autorisés.

Le contrôle des solvants résiduels fait l'objet de dispositions contenues dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et dans le chapitre général 5.4. *Solvants résiduels*. Le certificat de conformité à une monographie de la Pharmacopée Européenne indique, pour une substance d'une source donnée, quels sont les solvants résiduels contrôlés ainsi que les critères d'acceptation spécifiés et la méthode de contrôle validée si elle diffère de celles décrites dans le chapitre général 2.4.24. *Identification et contrôle des solvants résiduels*.

Les monographies de substances chimiques organiques comportent généralement un essai intitulé « Substances apparentées » qui couvre les impuretés organiques pertinentes. Il peut être complété par d'autres essais, spécifiques, lorsque l'essai de portée générale ne permet pas de contrôler une impureté donnée ou lorsque des raisons particulières (par exemple en rapport avec l'innocuité) justifient de prescrire un contrôle spécial.

Lorsqu'une monographie ne comporte pas d'essai « Substances apparentées » (ou équivalent) mais seulement des essais spécifiques, l'utilisateur d'une substance doit néanmoins s'assurer que le contrôle des impuretés organiques est satisfaisant ; celles dont la teneur est supérieure au seuil d'identification doivent être identifiées (dans la mesure du possible) et celles dont la teneur est supérieure au seuil de qualification doivent, sauf justification, être qualifiées (voir également ci-après sous Recommandations aux utilisateurs de monographies de substances actives).

Lorsque la monographie couvre des substances présentant des profils d'impuretés différents, elle peut soit contenir un essai des substances apparentées unique couvrant toutes les impuretés mentionnées dans la section Impuretés, soit comporter plusieurs essais permettant le contrôle de tous les profils d'impuretés. Il est alors possible de vérifier la conformité à la monographie en appliquant seulement ceux des essais qui sont pertinents au vu du profil d'impuretés connu, pour la substance et la source considérées.

Des instructions relatives au contrôle des impuretés peuvent aussi figurer dans la section Production d'une monographie, par exemple lorsque la seule méthode d'analyse appropriée au contrôle d'une impureté donnée doit être mise en oeuvre par le fabricant parce qu'elle est techniquement trop complexe pour être d'un usage général ou ne peut être appliquée à la substance pharmaceutique finale et/ou lorsque la validation du procédé de production (y compris l'étape de purification) constitue une garantie de contrôle suffisante.

Section Impuretés des monographies de substances actives

La section Impuretés d'une monographie donne la liste des impuretés (avec structure et dénomination chimiques dans la mesure du possible), généralement organiques, dont on sait qu'elles sont détectées par les essais prescrits dans la monographie. Cette information est basée sur les données disponibles lors de l'élaboration ou de la révision de la monographie, et n'est pas nécessairement exhaustive. La section comprend les impuretés spécifiées et, si cela est indiqué, les autres impuretés décelables.

A toutes les *impuretés spécifiées* est associé un critère d'acceptation qui n'est pas supérieur à celui autorisé par les autorités compétentes.

Les autres impuretés décelables sont des impuretés potentielles de structure définie qui ne sont normalement pas présentes au-delà du seuil d'identification dans les substances entrant dans la composition de médicaments autorisés par les autorités compétentes des parties à la Convention. Elles sont citées pour information dans la section Impuretés.

Si une impureté autre que spécifiée est détectée dans une substance active, il incombe à l'utilisateur de la substance de vérifier, en fonction de la teneur et de la nature de cette impureté ainsi que de la dose journalière maximale et du seuil d'identification/qualification approprié, si son identification/qualification est ou non requise aux termes de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034), section Substances apparentées.

Il est à noter que des seuils spécifiques sont appliqués aux substances à usage exclusivement vétérinaire.

Interprétation de l'essai des substances apparentées dans les monographies de substances actives

Toute monographie spécifique portant sur une substance pour usage pharmaceutique doit être lue et interprétée conjointement à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034).

Lorsqu'une monographie spécifie, pour les impuretés, un critère d'acceptation général (« toute autre impureté », « autres impuretés », « toute impureté ») qui équivaut à une teneur nominale supérieure au seuil d'identification applicable pour la substance considérée (voir monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034)), cette limite s'applique uniquement aux impuretés spécifiées citées dans la section Impuretés. Si d'autres impuretés sont présentes, il convient de déterminer à la lumière des dispositions de la monographie générale s'il est nécessaire de les identifier (dans la mesure du possible), de les déclarer, de les spécifier et de les qualifier. Il incombe à l'utilisateur de la substance de déterminer la validité des critères d'acceptation pour les impuretés non citées sous la section Impuretés ou citées comme autres impuretés décelables.

Les critères d'acceptation de l'essai des substances apparentées sont présentés de différentes façons dans les monographies existantes ; l'arbre de décision (figure 5.10.-1) peut être utilisé en tant qu'aide pour l'interprétation des critères généraux d'acceptation et de leur relation avec la section Impuretés de la monographie.

Les critères généraux d'acceptation applicables aux « autres » impuretés sont exprimés de diverses façons dans les monographies : « toute autre impureté », « autres impuretés », « toute impureté », « autres taches », « autres bandes », etc. Selon la nature de la substance active et le seuil d'identification qui lui est applicable, les critères généraux d'acceptation s'appliquent soit uniquement à certaines impuretés spécifiées, soit aux impuretés non spécifiées et à certaines impuretés spécifiées. En attendant l'adaptation rédactionnelle des monographies déjà publiées, pour y éliminer les ambiguïtés de terminologie, l'arbre de décision (figure 5.10.-1) peut être utilisé pour déterminer le critère d'acceptation à appliquer.

Recommandations aux utilisateurs de monographies de substances actives

Les monographies fournissent des spécifications visant à garantir que les substances dont les profils d'impuretés correspondent à ceux pris en compte lors de l'élaboration et/ou de la révision de la monographie sont de qualité appropriée. Il incombe à l'utilisateur de la substance de vérifier si la monographie permet un contrôle adéquat des impuretés pour une substance d'une source donnée, notamment par le biais de la procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne.

Une monographie comportant un essai des substances apparentées fondé sur une méthode quantitative (par exemple, la chromatographie liquide, la chromatographie en phase

gazeuse et l'électrophorèse capillaire) assure un contrôle adéquat des impuretés, pour une substance d'une source donnée, si les impuretés présentes à teneur supérieure au seuil d'identification applicable sont des impuretés spécifiées mentionnées dans la section Impuretés.

Si la substance renferme des impuretés autres que celles mentionnées dans la section Impuretés, il y a lieu de vérifier qu'elles sont détectables par la méthode décrite dans la monographie. Si tel n'est pas le cas, il faudra développer une nouvelle méthode et demander la révision de la monographie. Selon les teneurs détectées et les limites proposées, l'identification et/ou la qualification de ces impuretés seront à envisager.

Lorsqu'un essai des substances apparentées unique couvre plusieurs profils d'impuretés, seules sont à mentionner dans le certificat d'analyse les impuretés pertinentes pour le profil connu associé à une source particulière, à moins que le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché n'utilise des substances actives présentant des profils d'impuretés différents.

Identification des impuretés (attribution des pics)

Lorsqu'une monographie spécifie une limite individuelle pour une impureté, il est souvent nécessaire de définir un moyen d'identifier cette impureté, par exemple à l'aide d'une substance de référence, d'un chromatogramme représentatif ou de la rétention relative. L'utilisateur peut juger nécessaire d'identifier des impuretés autres que celles pour lesquelles la monographie fournit un moyen d'identification, par exemple dans l'objectif de vérifier l'applicabilité de la spécification à un profil d'impuretés donné, par comparaison à la section Impuretés. La Pharmacopée Européenne ne fournit pas d'autres substances de référence, chromatogrammes représentatifs ou informations sur les rétentions relatives que ceux indiqués dans la monographie. Il revient donc aux utilisateurs de mettre en oeuvre les techniques scientifiques d'identification disponibles.

Nouvelles impuretés/Impuretés spécifiées présentes à une teneur supérieure à la limite spécifiée

Lorsque l'utilisation d'un nouveau procédé de fabrication ou la modification d'un procédé établi conduit à l'apparition d'une nouvelle impureté, il est nécessaire d'appliquer les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034) concernant l'identification et la qualification, et de vérifier l'aptitude de la monographie à permettre le contrôle de cette impureté. Les certificats de conformité constituent un moyen de confirmer, pour une substance d'une source donnée, que la nouvelle impureté est adéquatement contrôlée, ou de proposer une méthode de contrôle avec un critère d'acceptation défini. Dans ce dernier cas, une révision de la monographie sera engagée.

Lorsque l'utilisation d'un nouveau procédé de fabrication ou la modification d'un procédé établi conduit à la présence d'une impureté spécifiée à une teneur supérieure à la limite spécifiée, il est nécessaire d'appliquer les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034) concernant la qualification.

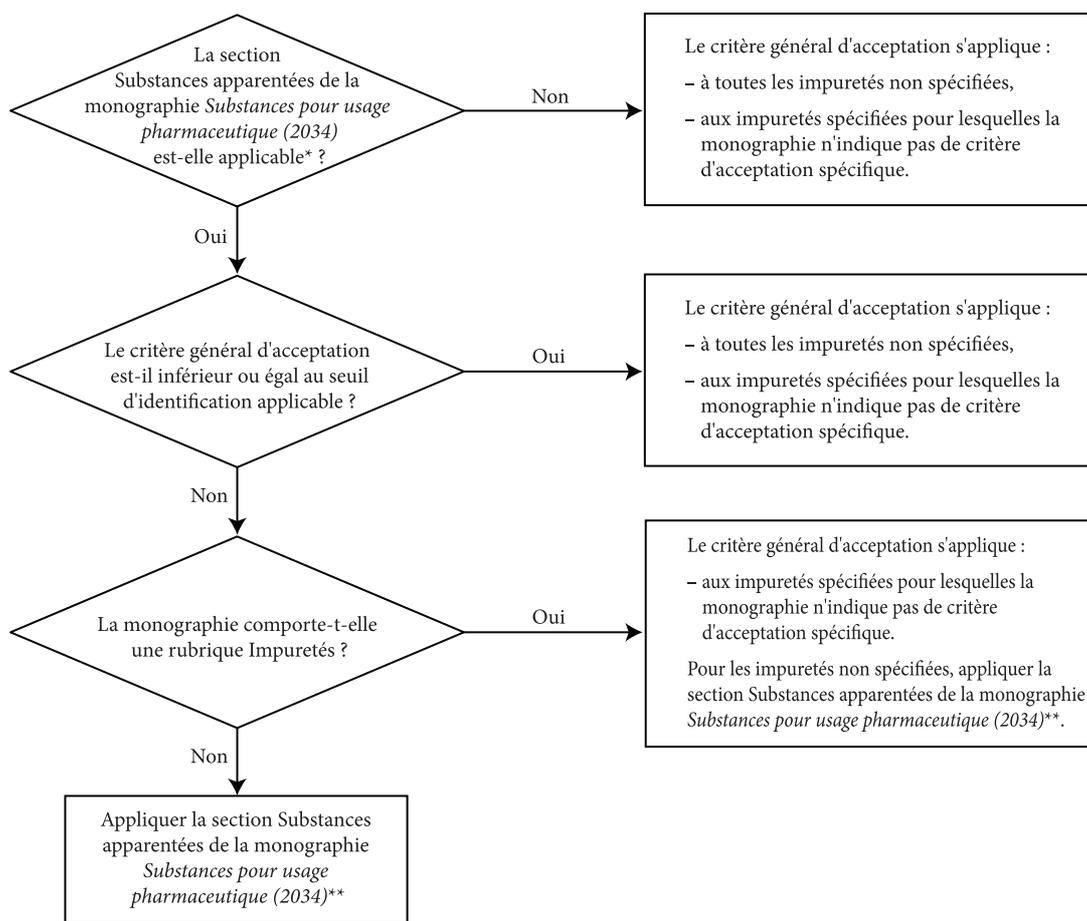
Expression des critères d'acceptation

Les critères d'acceptation de l'essai des substances apparentées sont exprimés, dans les monographies, soit par comparaison des surfaces de pics (essais comparatifs) soit par des valeurs numériques.

Méthodes chromatographiques

Le chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* traite de différents aspects du contrôle des impuretés.

A toutes fins utiles, des informations sont disponibles via le site internet de la DEQM sur le nom commercial des colonnes et autres réactifs et équipements qui se sont avérés convenir lors de l'élaboration des monographies.



* Les exigences de cette section s'appliquent aux substances actives sauf : produits biologiques ou biotechnologiques, oligonucléotides, produits radiopharmaceutiques, produits de fermentation et produits hémisynthétiques dérivés, produits bruts d'origine animale ou végétale, produits à base de plantes.

** Application de la section Substances apparentées de la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* :

- un critère d'acceptation individuel doit être défini pour toute impureté susceptible d'être présente à une teneur supérieure au seuil d'identification,
- toute impureté à laquelle est appliqué un critère d'acceptation supérieur au seuil d'identification doit être identifiée (dans la mesure du possible),
- toute impureté à laquelle est appliqué un critère d'acceptation supérieur au seuil de qualification doit être qualifiée.

Figure 5.10.-1. – Arbre de décision relatif à l'interprétation des critères généraux d'acceptation pour les « autres » impuretés dans les monographies

GLOSSAIRE

Autres impuretés décelables : impuretés potentielles de structure définie dont on sait qu'elles sont détectées par les essais de la monographie mais ne sont normalement pas présentes au-delà du seuil d'identification dans les substances entrant dans la composition de médicaments autorisés par les autorités compétentes des parties à la Convention. Elles font partie des impuretés non spécifiées et sont donc limitées par un critère d'acceptation global.

Concentration nominale : concentration d'une impureté calculée à partir de la concentration de la solution témoin prescrite et en tenant compte du facteur de correction prescrit.

Impureté : dans une substance pour usage pharmaceutique, tout composant autre que l'entité chimique définie comme étant la substance.

Impureté identifiée : impureté dont la caractérisation structurelle a été réalisée.

Impureté non identifiée : impureté dont la caractérisation structurelle n'a pas été réalisée et qui est uniquement définie par des propriétés analytiques d'ordre qualitatif (rétention relative, par exemple).

Impureté non spécifiée : impureté limitée par un critère d'acceptation global et non individuellement citée avec un critère d'acceptation spécifique.

Impureté potentielle : impureté théoriquement susceptible d'apparaître lors de la fabrication ou de la conservation. Elle peut ou non être effectivement présente dans la substance. Lorsque l'on sait qu'une impureté potentielle est détectée par les essais de la monographie mais n'est normalement pas présente dans les substances entrant dans la composition de médicaments autorisés par les autorités compétentes des parties à la Convention, elle sera citée dans la section Impuretés sous *Autres impuretés décelables*, pour information.

Impureté spécifiée : impureté individuellement citée et limitée par un critère d'acceptation spécifique dans une monographie. Une impureté spécifiée peut être identifiée ou non.

Limite d'exclusion : dans les essais chromatographiques, teneur nominale jusqu'à laquelle les pics/signaux ne sont pas pris en compte dans le calcul de la somme des impuretés. La limite d'exclusion et le seuil de déclaration ont généralement la même valeur numérique.

Qualification : processus d'acquisition et d'évaluation des données établissant l'innocuité biologique d'une impureté spécifique ou d'un profil d'impuretés donné, à la teneur ou aux teneurs spécifiées.

Seuil de déclaration : limite au-delà de laquelle une impureté doit être déclarée.

Seuil de qualification : limite au-delà de laquelle il y a lieu de qualifier une impureté.

Seuil d'identification : limite au-delà de laquelle une impureté doit être identifiée.

Substances apparentées : dans les monographies, titre donné aux essais de portée générale pour les impuretés organiques.