



01/2023:52600

5.26. IMPLÉMENTATION DES PROCÉDURES DE PHARMACOPÉE

Ce chapitre général est publié à titre d'information. Il donne des indications pour la mise en place d'une approche d'implémentation des procédures analytiques prescrites dans les monographies de la Ph. Eur. (ci-après, « procédures de pharmacopée »). L'approche exposée ci-après est uniquement valide si les principes décrits dans les Prescriptions générales sont respectés (notamment l'existence d'un système qualité adapté). Le terme « implémentation » est utilisé pour décrire les activités d'ensemble réalisées, alors que « vérification » est utilisé exclusivement pour les activités expérimentales.

D'autres approches que celle exposée dans ce chapitre général peuvent également être appropriées pour assurer une implémentation réussie. La responsabilité ultime de ce processus revient à l'utilisateur, qui doit démontrer – documents à l'appui et à la satisfaction de l'Autorité compétente – que l'implémentation est réalisable.

INTRODUCTION

L'implémentation d'une procédure de pharmacopée est le processus qui permet d'en démontrer l'applicabilité et d'en assurer l'application dans les conditions réelles d'utilisation dans un laboratoire particulier.

Les procédures de pharmacopée sont validées selon la pratique scientifique reconnue et les recommandations en vigueur pour la validation analytique (voir les Prescriptions générales de la Ph. Eur.). Par conséquent, et sauf indication contraire, une validation n'est pas requise lors de l'implémentation de ces procédures. Néanmoins, comme indiqué également dans les Prescriptions générales, l'utilisateur doit évaluer si et dans quelle mesure il est nécessaire de démontrer l'applicabilité de la procédure de pharmacopée dans les conditions réelles d'utilisation, en se conformant aux monographies, chapitres généraux et systèmes qualité en vigueur.

Ce chapitre couvre tous les types de procédures analytiques décrits dans les monographies de la Ph. Eur.

PROCESSUS D'IMPLÉMENTATION

La première étape du processus d'implémentation d'une procédure de pharmacopée dans un laboratoire est une étape d'évaluation. Cette évaluation ne porte pas sur la capacité intrinsèque de la procédure, mais vise à déterminer si certains facteurs, liés à la complexité et aux conditions réelles d'utilisation de la procédure dans le laboratoire, sont susceptibles d'affecter la performance de la procédure.

Si de tels facteurs sont identifiés, une vérification est réalisée dans une seconde étape pour évaluer les caractéristiques de performance de la procédure analytique (CPPA), telles que fidélité ou exactitude, jugées pertinentes dans le cas considéré.

Lorsqu'une monographie révisée est publiée, une réévaluation de l'implémentation de la procédure analytique concernée s'impose.

ÉVALUATION DE LA PROCÉDURE DE PHARMACOPÉE

Lors de la validation, il a été démontré que les CPPA pertinentes étaient satisfaisantes au regard de l'usage prévu de la procédure de pharmacopée. L'évaluation effectuée dans le cadre de l'implémentation de la procédure de pharmacopée vise à identifier d'éventuels facteurs critiques, liés aux conditions réelles d'utilisation de la procédure dans le laboratoire qui souhaite l'implémenter, qui sont susceptibles d'affecter les performances de la procédure. Ces facteurs peuvent être par exemple :

- la composition de l'article à examiner,

- la complexité de la préparation de l'échantillon,
- les réactifs requis pour appliquer la procédure,
- l'équipement de laboratoire nécessaire pour appliquer la procédure,
- l'environnement du laboratoire.

Cette évaluation est menée en tenant compte des dispositions énoncées dans la monographie et les chapitres généraux pertinents, comme les exigences de conformité ou tout autre essai de contrôle des performances.

L'évaluation peut donner lieu à deux situations :

1. si le laboratoire n'identifie aucun facteur critique, il peut utiliser la procédure sans avoir à effectuer des vérifications expérimentales spécifiques pour en démontrer l'applicabilité dans les conditions réelles d'utilisation,
2. si le laboratoire identifie des facteurs critiques, il peut utiliser la procédure sous réserve que soit effectuée une série de vérifications expérimentales évaluant l'impact de ces facteurs sur les CPPA correspondantes pour démontrer l'applicabilité de la procédure analytique dans les conditions réelles d'utilisation (voir détails dans la section suivante).

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DE VÉRIFICATION

La vérification a pour but de démontrer que l'implémentation est réalisable, c'est-à-dire que la procédure est appropriée pour contrôler l'article à examiner dans les conditions réelles d'utilisation. Si l'évaluation montre qu'une vérification est nécessaire, les CPPA pertinentes sont testées et vérifiées en fonction de l'usage prévu de la procédure analytique. Le tableau 5.26.-1 et la section traitant des points correspondants à considérer, contiennent des recommandations pour la sélection des CPPA pertinentes.

A partir du tableau 5.26.-1, un plan de vérification est établi pour évaluer la procédure en fonction de l'usage qui en est prévu. Le plan de vérification comprend les mesures expérimentales effectuées pour les CPPA critiques, ainsi que les critères d'acceptation correspondants définis par l'utilisateur. Ces critères pour la vérification peuvent être définis selon une approche similaire à celle utilisée généralement pour la validation d'une procédure analytique, en veillant à ce qu'ils soient compatibles avec les limites spécifiées pour l'article à examiner. La conformité aux critères d'acceptation prédéfinis montre que l'implémentation de la procédure de pharmacopée pour un article donné est réalisable.

Dans certains cas, les essais prescrits aux fins de vérification de la conformité des procédures analytiques, dans une monographie spécifique et/ou dans le chapitre général concerné, peuvent être utilisés comme vérification partielle ou totale des CPPA critiques.

Points à considérer concernant le tableau 5.26.-1

Le champ d'application des essais figurant dans les sections Identification, Essai (recherche d'impuretés, par exemple) et Dosage d'une monographie est défini dans les Prescriptions générales.

Fidélité. Lorsqu'il est peu probable que la fidélité soit significativement affectée par les facteurs de variation (jour, équipement, analyste, etc.), la mesure de la répétabilité peut être l'approche la plus appropriée pour la vérification ; dans le cas contraire, la fidélité intermédiaire peut être plus adaptée.

Spécificité. Pour l'identification des médicaments, la procédure d'analyse doit permettre de confirmer l'identité de la substance active en présence des excipients correspondants.

Sensibilité. Elle vise à vérifier la borne inférieure de l'intervalle de mesure de la procédure analytique, et est utilisée à la place de la limite de détection (LD) et de la limite de quantification (LQ), qui sont déterminées pendant la validation. Pour les essais de pureté, la borne inférieure de l'intervalle de mesure validé est le seuil de déclaration, ou limite d'exclusion, qui ne correspond pas nécessairement à la limite de quantification atteignable pour la procédure analytique considérée.

Robustesse. Elle peut être vérifiée au cas par cas, si elle est affectée par des facteurs critiques liés aux conditions réelles d'utilisation.

Autres essais quantitatifs

Les autres essais quantitatifs, par exemple ceux portant sur des propriétés physiques ou chimiques, ou certains essais spécifiés dans la section Production d'une monographie, sont traités au cas par cas, en fonction de la nature de la procédure et de

la limite spécifiée (unilatérale ou bilatérale). Si la sensibilité de la procédure est critique (parce que la limite spécifiée est proche de la borne inférieure de l'intervalle de mesure), la vérification s'effectue comme pour un essai de pureté ; dans le cas contraire, elle s'effectue comme pour un dosage. Cependant, dans certains cas (granulométrie des particules, indice d'acide ou viscosité, par exemple), la spécificité peut ne pas être pertinente.

Tableau 5.26.-1. – CPPA pertinentes pour lesquelles une vérification est recommandée en fonction de l'usage prévu de la procédure

Usage prévu CPPA	Identification	Essais de pureté		Dosage - teneur/activité - dissolution (mesure uniquement)	Autres essais quantitatifs
		Essai limite	Essai quantitatif		
Exactitude	○	○	○	◐	◐
Fidélité					
- Répétabilité	○	○	●	●	●
- Fidélité intermédiaire	○	○	◐	◐	◐
Spécificité/Sélectivité	◐	●	●	●	◐
Sensibilité	○	●	●	○	◐
Linéarité	○	○	○	◐	◐
Intervalle de mesure	○	○	○	◐	◐
Robustesse	○	○	◐	◐	◐

- Il convient d'effectuer une étude expérimentale pour cette caractéristique.
- ◐ Il convient d'effectuer une étude expérimentale pour cette caractéristique, si elle est affectée par des facteurs critiques liés aux conditions réelles d'utilisation.
- Cette caractéristique n'est généralement pas pertinente pour la vérification.