



# Contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques : Aspect réglementaire



Auteurs : R.KESRAOUI<sup>1</sup>, M.TAHARI<sup>2</sup>, F.FEKI<sup>1</sup>, S.DABBECH<sup>1</sup>, L.LAKHOUA<sup>1</sup>, M.ESSAFI<sup>1</sup>, C.BEN RAYANA<sup>1</sup>  
Etablissement(s) : <sup>1</sup>Laboratoire national de contrôle des médicaments, <sup>2</sup>Direction de l'inspection pharmaceutique  
Mail: rimkesraoui@yahoo.fr

## Introduction

Le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques est l'une des préoccupations majeures des industriels et fait l'objet d'une attention particulière des autorités de santé. Il s'agit de s'assurer de la qualité des produits mais également de leur sécurité.

### Objectif du travail

- Connaître les différents types d'impuretés susceptibles de provenir de la substance active, du produit fini et de l'interaction avec le conditionnement.
- Présenter les exigences réglementaires à respecter dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) notamment la détermination de leurs limites acceptables en se basant sur les lignes directrices.

## Matériel et méthodes

- ❖ Une étude des chapitres impureté pour usage pharmaceutique et solvant résiduel de la pharmacopée européenne,
- ❖ Une analyse du guide d'enregistrement des médicaments humain
- ❖ Synthèse des guidelines de l'ICH (International conference on harmonisation) relatifs aux impuretés sont réalisées

Tableau 1 : Guidelines ICH relatifs aux impuretés

Directive	Description des différents tests de stabilité
ICH Q 6A	« Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances »
ICH Q3A	« Impurities in new drug substance »
ICHQ3B	« Impurities in new drug product »
ICH M7	« Assessment and control of DNA reactive ( mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk “
ICH Q3C	« Impurities: guideline for residual solvents »
ICH Q3D	« Guideline for elemental impurity »

## Résultats et discussion

Trois grandes catégories d'impuretés

### Les impuretés organiques

Substances apparentées liées à la nature du procédé de synthèse de MP et du procédé de fabrication du médicament sont :

- les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse,
- les produits de dégradation,
- les isomères,
- Impuretés génotoxiques.

### Les impuretés inorganiques

Peuvent provenir du procédé de synthèse et comprennent:

- les réactifs, les ligands et les catalyseurs;
- les métaux lourds;
- les sels inorganiques;
- d'autres substances (p. ex. les adjuvants de filtration, le charbon de bois, etc.)
- Impuretés élémentaires

### Les solvants résiduels

Utilisés au cours de la synthèse de la substance active

- Classe 1 (à éviter) cancérigène ex Benzène
- Classe 2 (à limiter) Toxique ex Méthanol
- Classe 3 à faible potentiel toxique ex Acétone

## Les exigences réglementaires

- Le demandeur doit présenter un résumé des impuretés réelles et éventuelles qui sont les plus susceptibles d'apparaître pendant la synthèse, la purification et le stockage.
- Au niveau du dossier d'AMM la partie 3.2.S.3.2 impuretés spécifie toutes les données relatives au choix des impuretés à contrôler.
- La recherche des impuretés est incluse dans les spécifications de la substance active

Tableau 2 : Essais et critères d'acceptation des impuretés adoptées dans les spécifications

Impuretés	Essais	Critères d'acceptation
Organiques*	-Dosage des impuretés spécifiées/ non spécifiées - Pureté chirale - Impureté génotoxique	Les seuils de déclaration, de caractérisation et de qualification sont calculés selon la dose maximale journalière administrée (ICHQ3A/ICHM7)
Inorganiques	Essais des métaux lourds	Etablis sur des données reconnues sur l'innocuité
Solvants résiduels	Dosages des solvants résiduels Perte à la dessiccation (si solvants de classe 3)	Doivent respecter les taux limites des solvants de classe 1,2 et 3 ( ICH Q3C)

\* Le dosage des impuretés inorganiques de dégradation est inclus dans les spécifications du produit fini

- En cas d'absence d'une monographie spécifique de la Pharmacopée ou la non adoption de celle ci par le demandeur d'AMM, ce dernier doit développer une méthode de dosage des impuretés et la valider

**Conclusion** Pour l'octroi de l'AMM d'un médicament, la maîtrise des impuretés par les fabricants est indispensable. Les données présentées dans le dossier d'AMM doivent se conformer à la pharmacopée et guidelines ICH en vigueur.

## Références :

- Pont E; Contrôle des impureté. Limoge
- Santé canada, ligne directrice à l'attention de l'industrie
- Edqm; control of impurities in substances for pharmaceutical use.