



Santé
Canada Health
Canada

Le 5 juin 2015

Avis

Notre référence : 15-106606-354

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: Q3A(R2): Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH Q3A(R2): Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site web de Santé Canada.

¹ *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Bureau des sciences pharmaceutiques (BSP)

Courriel : bps_enquiries_enquetes_bsp@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-941-3184

Télécopieur : 613-941-0571



LIGNE DIRECTRICE

L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH): Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses

ICH thème Q3A(R2)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2015/06/05
Date mis en vigueur	2015/06/05

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2015

also available in English under the following Title: Guidance Document: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Impurities in New Drug Substances; ICH Topic Q3A(R2)

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directrices concernées.

Table des matières

1. PRÉAMBULE	1
2. CLASSIFICATION DES IMPURETÉS	1
3. CRITÈRES DE QUALIFICATION ET DE CONTRÔLE DES IMPURETÉS	2
3.1 Impuretés organiques	2
3.2 Impuretés inorganiques	3
3.3 Solvants	3
4. MÉTHODES D'ANALYSE	3
5. SIGNALER LA TENEUR EN IMPURETÉS DES LOTS	4
6. IMPURETÉS À INCLURE DANS LES SPÉCIFICATIONS	5
7. QUALIFICATION DES IMPURETÉS	6
8. GLOSSAIRE	8
ANNEXE 1	10
ANNEXE 2	11
ANNEXE 3	13

1. PRÉAMBULE

Le présent document fournit des recommandations à l'égard des demandes d'homologation sur la caractérisation et la qualification des impuretés présentes dans les nouveaux produits pharmaceutiques fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses de synthèse chimique jamais homologuées auparavant dans une région ou un État membre. Cette ligne directrice ne concerne pas la réglementation des nouvelles substances médicamenteuses utilisées à l'étape des essais cliniques de développement d'un médicament. Elle ne s'applique pas non plus aux substances biologiques et aux produits de la biotechnologie, aux peptides, aux oligonucléotides, aux substances radiopharmaceutiques, ni aux produits de fermentation, et à leurs dérivés semi-synthétiques et aux produits à base de plantes médicinales ni aux substances brutes de source animale ou végétale.

Les impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses sont traitées sous deux angles différents :

l'aspect chimique, comprenant la classification et la caractérisation des impuretés, la production de rapports, l'énumération des impuretés dans les spécifications et un bref exposé des méthodes d'analyse;

l'aspect de l'innocuité, comprenant des lignes directrices spécifiques pour la qualification des impuretés qui n'étaient pas présentes, ou qui l'étaient, mais en concentrations notablement plus faibles, dans les lots de la nouvelle substance médicamenteuse utilisée dans les études d'innocuité et les essais cliniques.

2. CLASSIFICATION DES IMPURETÉS

Les impuretés peuvent être classées dans les catégories suivantes :

- impuretés organiques (liées au procédé et au médicament);
- impuretés inorganiques;
- solvants résiduels;

Les impuretés organiques peuvent apparaître durant la fabrication et (ou) l'entreposage de la nouvelle substance médicamenteuse. Elles peuvent être connues ou non, volatiles ou non et elles comprennent :

- les produits de base;
- les sous-produits;
- les intermédiaires;
- les produits de dégradation;
- les réactifs, les ligands et les catalyseurs.

Les impuretés inorganiques peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles sont connues et identifiées et comprennent :

- les réactifs, les ligands et les catalyseurs;
- les métaux lourds et autres métaux résiduels;
- les sels inorganiques;
- d'autres substances [par exemple (p. ex.), les adjuvants de filtration, le charbon de bois].

Les solvants sont des liquides organiques ou inorganiques utilisés comme véhicule dans la préparation de solutions ou de suspensions utilisés dans la synthèse d'une nouvelle substance médicamenteuse. Comme leur toxicité est généralement connue, il est aisé de choisir les méthodes de contrôle appropriées. (Voir la Directive Q3C de l'ICH sur les solvants résiduels).

Sont également exclus du champ d'application du présent document : 1) les contaminants extérieurs qui ne devraient pas se retrouver dans les nouvelles substances médicamenteuses et qui doivent plutôt être visés par des directives en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF); 2) les polymorphes; 3) les impuretés énantiomériques.

3. CRITÈRES DE QUALIFICATION ET DE CONTRÔLE DES IMPURETÉS

3.1 Impuretés organiques

Le demandeur doit présenter un résumé des impuretés réelles et potentielles pouvant se manifester pendant la synthèse, la purification et l'entreposage de la nouvelle substance médicamenteuse. Cette liste des impuretés doit s'appuyer sur une appréciation scientifique solide des réactions chimiques de la synthèse, des impuretés présentes dans les matières premières et qui pourraient influencer sur le profil des impuretés de la nouvelle substance médicamenteuse, et des produits de dégradation éventuels. Cette évaluation peut se limiter aux impuretés qu'on peut raisonnablement s'attendre à voir apparaître, compte tenu des réactions chimiques et des conditions opérationnelles.

De plus, le demandeur doit présenter un résumé des études de laboratoire effectuées pour détecter les impuretés dans la nouvelle substance médicamenteuse. Ce résumé doit inclure les résultats de tests réalisés sur des lots fabriqués pendant le développement et sur des lots fabriqués selon le procédé commercial proposé, ainsi que les résultats de test de stress (voir la directive Q1A de l'ICH sur la stabilité) ayant servi à déceler les impuretés éventuelles pouvant se manifester pendant l'entreposage. Le profil des impuretés des lots de la substance médicamenteuse destinés à la commercialisation doit être comparé à celui des lots utilisés pour le développement du produit et toute différence doit être expliquée.

Les études visant à caractériser la structure des impuretés présentes dans la nouvelle substance médicamenteuse à un taux supérieur au seuil de caractérisation fourni à l'annexe 1 (p. ex.,

calculé à partir du facteur de réponse de la substance médicamenteuse) doivent être décrites. Il est important de noter qu'il faut indiquer toutes les impuretés présentes à un taux supérieur au seuil de caractérisation dans les lots fabriqués selon le procédé commercial proposé. Il en va de même pour les produits de dégradation observés dans les études de stabilité effectuées dans les conditions d'entreposage recommandées si leur niveau excède le seuil d'identification. Lorsqu'il est impossible de caractériser une impureté, il faut joindre à la demande un résumé des essais en laboratoire prouvant que les tentatives effectuées ont été infructueuses. Si des essais ont été réalisés pour caractériser des impuretés présentes à un taux inférieur au seuil de caractérisation (\leq), il est bon d'en faire état.

De façon générale, il n'est pas nécessaire de caractériser les impuretés dont le taux apparent est (\leq) inférieur ou égal au seuil de caractérisation. Il faut toutefois élaborer des méthodes d'analyse pour les impuretés potentielles soupçonnées d'être exceptionnellement puissantes ou susceptibles de produire des effets toxiques ou pharmacologiques importants à des concentrations inférieures au seuil de caractérisation. Dans tous les cas, les impuretés doivent être caractérisées de la façon décrite plus loin.

3.2 Impuretés inorganiques

Les impuretés inorganiques sont généralement décelées et caractérisées par des méthodes de pharmacopée ou d'autres méthodes appropriées. La présence de résidus de catalyseurs dans la nouvelle substance médicamenteuse devrait être étudiée durant le développement. L'inclusion ou l'exclusion des impuretés inorganiques dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse devrait être analysée. Les critères d'acceptation devraient être fixés en fonction de normes de pharmacopée ou de données reconnues sur l'innocuité.

3.3 Solvants

La question du contrôle des résidus de solvants utilisés pour la fabrication de la nouvelle substance doit être traitée et présentée conformément à la Directive Q3C de l'ICH sur les solvants résiduels.

4. MÉTHODES D'ANALYSE

La présentation doit comprendre des données prouvant que les méthodes d'analyse ont été validées et qu'elles permettent la détection et caractérisation des impuretés (voir les directives Q2A et Q2B de l'ICH sur la validation des méthodes d'analyse). Des facteurs techniques comme la capacité de fabrication et les méthodes de contrôle peuvent être compris dans la justification pour le choix de seuils différents fondés sur l'expérience de fabrication selon le procédé de fabrication commercial proposé. L'utilisation du seuil à deux décimales (voir l'annexe 1) ne reflète pas nécessairement la précision de la méthode d'analyse utilisée dans le contrôle régulier de la qualité. Par conséquent, le recours à des techniques moins sensibles (p. ex.,

chromatographie en couche mince) est parfois acceptable lorsqu'elles sont justifiées et validées de la manière appropriée. Les différences entre les méthodes d'analyse utilisées au cours du développement du produit et celles proposées pour l'analyse du produit commercial doivent être exposées dans la présentation.

La limite de dosage quantitatif utilisée pour les méthodes d'analyse doit être inférieure ou égale (\leq) au seuil de déclaration.

Les impuretés organiques peuvent être dosées à l'aide de différentes techniques, incluant celles qui comparent le résultat analytique d'une impureté à celui d'une norme de référence appropriée ou au résultat obtenu pour la nouvelle substance médicamenteuse elle-même. Les normes de référence utilisées dans les analyses destinées au contrôle des impuretés doivent être évaluées et caractérisées en fonction de leur utilisation projetée. Il est permis d'utiliser la substance médicamenteuse à titre d'étalon pour estimer la teneur en impuretés. Même dans les cas où les facteurs de réponse de la substance médicamenteuse et de l'impureté en cause ne sont pas rapprochés, cette méthode peut quand même être acceptable à condition qu'un facteur de correction soit appliqué ou que le taux d'impuretés soit surestimé. Les critères d'acceptabilité et les méthodes d'analyse utilisés pour estimer la teneur en impuretés connues ou inconnues peuvent être fondés sur des postulats d'analyse (p. ex., une réponse semblable du détecteur). Les postulats doivent être exposés dans la présentation.

5. SIGNALER LA TENEUR EN IMPURETÉS DES LOTS

Dans la présentation, les résultats d'analyse doivent être fournis pour tous les lots de la nouvelle substance médicamenteuse utilisés dans les essais cliniques et les études d'innocuité et de la stabilité, de même que pour les lots représentatifs du procédé commercial proposé. Il convient de présenter les données quantitatives sous forme numérique plutôt qu'en termes généraux comme « est conforme à » et « n'excède pas le seuil ». Toute impureté présente en concentration supérieure ($>$) au seuil de déclaration (se reporter à l'annexe 1) et la teneur totale d'impuretés observées dans les lots appropriés des nouvelles substances médicamenteuses doivent être déclarées, et les méthodes d'analyse utilisées qui ont permis leur détection doivent être indiquées. Les résultats inférieurs à 1,0 % doivent être exprimés au centième près (p. ex., 0,06 %, 0,13 %). Les résultats supérieurs à 1,0 % doivent être exprimés au dixième près (p. ex., 1,3 %). Les résultats doivent être arrondis selon les règles classiques (voir l'annexe 2). Il est recommandé de présenter les données sous forme de tableau. Les impuretés doivent être identifiées par un numéro de code ou par un descripteur approprié (p. ex., le temps de rétention). Si un seuil de déclaration plus élevé est proposé, il doit être entièrement justifié. Les teneurs en impuretés présentes à une concentration supérieure ($>$) au seuil de déclaration doivent être additionnées, puis inscrites sous forme de total.

Si les méthodes d'analyse changent au cours du développement du produit, il faut établir un lien entre les résultats et la procédure utilisée et présenter les études de validation appropriées. Les

chromatogrammes correspondants doivent aussi être présentés. Les chromatogrammes de ces lots représentatifs issus des études de validation analytique et étayant la séparation et la détectabilité des impuretés (p. ex., sur des échantillons enrichis), et d'autres analyses de routine des impuretés peuvent servir de profils représentatifs des impuretés. Le demandeur doit s'assurer que le profil complet des impuretés (c.-à-d. les chromatogrammes) de chaque lot est disponible sur demande.

Un tableau dans lequel on établit un lien entre un lot donné de la nouvelle substance médicamenteuse et chacune des études d'innocuité correspondantes et des essais cliniques dans lesquels la substance a été utilisée doit être présenté.

Pour chaque lot de la nouvelle substance médicamenteuse, le rapport doit mentionner :

- le numéro et la taille du lot;
- la date de fabrication;
- le lieu de fabrication;
- le procédé de fabrication;
- la teneur pour chaque impureté donnée et la teneur totale en impuretés;
- l'utilisation des lots;
- les références aux méthodes d'analyse utilisées.

6. IMPURETÉS À INCLURE DANS LES SPÉCIFICATIONS

Une liste des impuretés doit être incluse dans les spécifications d'une nouvelle substance médicamenteuse. Des études de stabilité, des études sur le développement chimique et des analyses systématiques des lots peuvent servir à prévoir le type d'impuretés qui pourrait se manifester dans le produit commercial. Le choix des impuretés qui figureront dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse doit être fait en fonction des impuretés décelées dans les lots fabriqués selon le procédé commercial proposé. Chacune des impuretés répondant à des critères spécifiques d'acceptation et devant être incluse dans les spécifications d'une nouvelle substance médicamenteuse est appelée « impureté spécifiée » dans la présente ligne directrice. Elle peut être ou ne pas être caractérisée.

L'inclusion ou l'exclusion des impuretés dans les spécifications doit être justifiée. La justification doit présenter les profils d'impureté observés dans les lots utilisés pour les études d'innocuité, les essais cliniques, et les études de stabilité ainsi que les profils d'impureté des lots fabriqués selon le procédé commercial proposé. Les impuretés spécifiées caractérisées et les impuretés spécifiées non caractérisées dont le taux estimé est supérieur (>) au seuil de caractérisation fourni à l'annexe 1 doivent être indiquées. Pour les impuretés reconnues comme étant particulièrement puissantes ou ayant des effets pharmacologiques imprévus ou toxiques, la limite de détection ou de dosage des méthodes d'analyse doit être proportionnelle aux concentrations auxquelles les impuretés doivent être contrôlées. Pour ce qui est des impuretés

non caractérisées, le procédé et les postulats utilisés pour établir leur concentration doivent être clairement indiqués. Il faut utiliser des indications descriptives appropriées (p. ex., « non caractérisé A », « non caractérisé - rétention relative de 0,9 ») pour présenter les impuretés spécifiées non caractérisées. Il faut inclure un critère général d'acceptation inférieur ou égal (\leq) au seuil de caractérisation (annexe 1) pour toutes les impuretés non caractérisées, ainsi qu'un critère d'acceptation pour la teneur totale en impuretés.

La valeur des critères d'acceptation ne doit pas dépasser la concentration justifiée par des données d'innocuité et doit correspondre au niveau que l'on peut obtenir par le procédé de fabrication et la capacité des méthodes d'analyse. Lorsque l'innocuité ne pose pas de problèmes, les critères d'acceptation concernant les impuretés doivent être fondés sur les résultats obtenus pour des lots de la nouvelle substance médicamenteuse fabriqués selon le procédé commercial proposé, compte tenu des écarts normaux de fabrication et d'analyse, ainsi que des caractéristiques de stabilité de la nouvelle substance médicamenteuse. Bien que l'on s'attende à des écarts de fabrication normaux, des variations significatives du taux d'impuretés d'un lot à l'autre peuvent être le signe d'un manque de contrôle du procédé de fabrication et des lacunes de validation (voir le document d'orientation Q6A de l'ICH sur les spécifications, arbre décisionnel n°1, afin d'établir un critère d'acceptation pour une impureté spécifiée d'une nouvelle substance médicamenteuse). Le fait d'exprimer une valeur au centième près dans les seuils (voir annexe 1) ne reflète pas nécessairement la précision des critères pour les impuretés spécifiées et la teneur totale en impuretés.

Pour résumer, les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse doivent comprendre, le cas échéant, les types d'impuretés suivants :

impuretés organiques;

- chaque impureté spécifiée caractérisée;
- chaque impureté spécifiée non caractérisée;
- toute impureté non spécifiée, dont le critère d'acceptation est inférieur ou égal (\leq) au seuil de caractérisation;
- la teneur totale en impuretés;

solvants résiduels;

impuretés inorganiques.

7. QUALIFICATION DES IMPURETÉS

On appelle qualification le processus d'obtention et d'évaluation des données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou du profil donné d'une impureté aux taux spécifiés. Le demandeur doit justifier l'établissement des critères d'acceptation d'une impureté en se fondant sur des données d'innocuité. La concentration de toute impureté présente dans une nouvelle substance médicamenteuse qui a été correctement évaluée au cours d'études d'innocuité

ou d'essais cliniques serait considérée comme qualifiée. En général, les impuretés qui sont aussi des métabolites importants que l'on retrouve dans des essais sur l'animal ou chez les humains ne requièrent aucune autre qualification. Un taux d'une impureté qualifiée supérieur à celui que l'on trouve dans une nouvelle substance médicamenteuse peut également se justifier par l'analyse des quantités réelles d'impuretés contenues dans le matériel utilisé au cours d'études d'innocuité antérieures.

Si l'on ne dispose pas des données nécessaires pour qualifier les critères d'acceptation de l'impureté que l'on propose, des études pour obtenir les données peuvent être acceptables si les seuils de qualification figurant à l'annexe 1 sont dépassés.

Des seuils plus élevés ou plus bas pour la qualification d'impuretés peuvent être justifiés pour des médicaments donnés, selon les données scientifiques et le niveau de préoccupation que présente le médicament, y compris les effets de cette classe de médicaments et l'expérience en clinique. Par exemple, la qualification peut être particulièrement importante lorsqu'on possède des renseignements selon lesquels de telles impuretés dans certains médicaments ou classes thérapeutiques ont été associées à des réactions indésirables chez les patients. Dans ce cas, il peut être bon d'adopter un seuil de qualification plus faible. À l'inverse, un seuil de qualification plus élevé peut être approprié pour certains médicaments lorsque le niveau de préoccupation en rapport avec l'innocuité est moindre que d'habitude pour des paramètres semblables (p. ex., population étudiée, effets liés à la classe thérapeutique, aspects cliniques). Les suggestions de seuils différents seront étudiées au cas par cas.

L'arbre décisionnel de caractérisation et de qualification (annexe 3) fait état des éléments à prendre en considération pour la qualification des impuretés lorsque les seuils sont dépassés. Dans certains cas, il peut être plus simple de faire baisser le taux d'impuretés au niveau du seuil que de fournir des données sur l'innocuité. Le cas échéant, on peut aussi présenter des données pertinentes provenant de revues scientifiques pour étayer la qualification d'une impureté. Si aucune de ces deux situations ne se présente, il faudra probablement envisager de mener des études d'innocuité supplémentaires. Les études acceptables pour la qualification d'une impureté dépendront de plusieurs facteurs, dont la population étudiée, la dose quotidienne, la voie d'administration et la durée du traitement. De façon générale, ces études sont réalisées sur la nouvelle substance médicamenteuse contenant les impuretés à surveiller, bien que des études sur des impuretés isolées soient parfois appropriées.

Bien que cette ligne directrice ne vise pas à s'appliquer au stade de recherche clinique (développement), dans les étapes finales du développement, les seuils présentés ici peuvent servir à évaluer les nouvelles impuretés détectées dans les lots de substances médicamenteuses fabriqués selon le procédé commercial proposé. Toute nouvelle impureté ainsi détectée doit être caractérisée si sa concentration est supérieure au seuil de caractérisation fourni à l'annexe 1 (voir l'arbre décisionnel de caractérisation et de qualification à l'annexe 3). De la même façon, il faut envisager de qualifier toute impureté présente à une concentration supérieure au seuil de

qualification fourni à l'annexe 1. Les études d'innocuité visant à qualifier une impureté doivent comparer la nouvelle substance médicamenteuse contenant une quantité représentative de la nouvelle impureté à du matériel déjà qualifié. On peut aussi envisager de faire des études sur l'innocuité à partir d'un échantillon de l'impureté isolée.

8. GLOSSAIRE

Études de développement du procédé chimique: Études en vue de la mise à l'échelle, de l'optimisation et de la validation du procédé de fabrication d'une nouvelle substance médicamenteuse.

Impureté énantiomérique : Composé ayant la même formule moléculaire que la substance médicamenteuse, isomère de configuration superposable à son homologue après symétrie dans un miroir.

Contaminant étranger : Impureté provenant d'une source autre que le procédé de fabrication.

Produit d'herbes médicinales : Produit médical contenant exclusivement des ingrédients actifs d'origine végétale ou une préparation médicinale à base de plantes. Dans certaines cultures, des substances inorganiques ou d'origine animale peuvent aussi être présentes.

Impureté caractérisée : Impureté dont on connaît les caractéristiques structurales.

Seuil de caractérisation : Valeur au-delà de laquelle l'impureté doit être caractérisée.

Impureté : Tout constituant de la substance médicamenteuse existante qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse.

Profil des impuretés : Description des impuretés caractérisées et non caractérisées présentes dans une substance médicamenteuse.

Intermédiaire : Substance produite en cours de synthèse et qui subit d'autres modifications chimiques avant qu'elle ne devienne la substance médicamenteuse existante.

Ligand : Agent ayant une forte affinité pour un ion métallique.

Nouvelle substance médicamenteuse : Molécule désignée comme ayant des propriétés thérapeutiques qui n'a jamais été homologuée dans une région donnée ou un État membre; (on l'appelle aussi nouvelle entité moléculaire ou nouvelle entité chimique). Il peut s'agir d'un complexe, un ester simple ou un sel d'une substance médicamenteuse homologuée antérieurement.

Formes polymorphes : Différentes formes cristallines de la même substance médicamenteuse. Cela peut comprendre les produits de solvatation ou d'hydratation (ou pseudo-polymorphes) et les formes amorphes.

Impureté éventuelle : Impureté qui pourrait théoriquement apparaître au cours du procédé de fabrication ou de l'entreposage. Elle peut être présente ou non dans la nouvelle substance médicamenteuse.

Qualification : Collecte et évaluation de données établissant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un certain profil d'impuretés aux concentrations spécifiées.

Seuil de qualification : Valeur au-delà de laquelle l'impureté doit être caractérisée.

Réactif : Substance autre qu'une matière de base, un intermédiaire ou un solvant et qui est utilisée durant la fabrication de la nouvelle substance médicamenteuse.

Seuil de déclaration : Valeur au-delà de laquelle l'impureté doit être déclarée. Le seuil de déclaration correspond au niveau de déclaration décrit dans le document Q2B.

Solvant : Liquide inorganique ou organique utilisé comme véhicule pour la préparation de solutions ou de suspensions servant à la synthèse d'une nouvelle substance médicamenteuse.

Impureté spécifiée : Impureté décrite individuellement et faisant l'objet d'un critère d'acceptation dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse. Celle-ci peut être ou ne pas être caractérisée.

Matière de base : Substance utilisée dans la synthèse de la nouvelle substance médicamenteuse et qui constitue l'un des éléments structuraux d'un intermédiaire ou de la nouvelle substance médicamenteuse. Les matières de base sont offertes sur le marché et ont une structure et des propriétés chimiques et physiques bien définies.

Impureté non caractérisée : Impureté dont la structure n'est pas encore caractérisée et qui est définie uniquement par les propriétés mises en évidence par l'analyse qualitative (p. ex., temps de rétention chromatographique).

Impureté non spécifiée : Impureté faisant l'objet d'un critère d'acceptation général et qui n'apparaît pas dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse accompagnée d'un critère d'acceptation précis.

ANNEXE 1
Seuils

Dose quotidienne maximale²	Seuils de déclaration³	Seuils de caractérisation³	Seuil de qualification⁴
≤ 2 g/jour	0,05 %	0,10 % ou apport de 1,0 mg par jour (la valeur la plus basse étant retenue)	0,15 % ou apport de 1,0 mg par jour (la valeur la plus basse étant retenue)
> 2 g/jour	0,03 %	0,05 %	0,05 %

-
- 2 Quantité de substance médicamenteuse administrée par jour.
 - 3 Des seuils supérieurs doivent être étayés par des données scientifiques.
 - 4 Des seuils moindres peuvent convenir lorsque l'impureté présente des effets toxiques exceptionnels.

ANNEXE 2

Illustration des résultats de la déclaration des impuretés en vue de leur caractérisation et de leur qualification dans une demande

Le tableau est uniquement fourni à titre indicatif et ne doit pas servir de modèle de présentation des résultats de la déclaration des impuretés dans une demande. En général, on ne fournit pas les données brutes.

Exemple 1 : Dose quotidienne maximale de 0,5 g

Seuil de déclaration = 0,05 %
Seuil de caractérisation = 0,10 %
Seuil de qualification = 0,15 %

Résultat brut (%)	Résultat déclaré (%) Seuil de déclaration = 0,05 %	Dose quotidienne totale (DQT) de l'impureté calculée (en mg) (résultat arrondi en mg)	Action	
			Caractérisation (seuil de 0,10 % dépassé?)	Qualification (seuil de 0,15 % dépassé?)
0,044	non déclaré	0,2	Aucun	Aucun
0,0963	0,10	0,5	Aucun	Aucun
0,12	0,12 ¹⁾	0,6	Oui	Aucun ¹⁾
0,1649	0,16 ¹⁾	0,8	Oui	Oui ¹⁾

Exemple 2 : Dose quotidienne maximale de 0,8 g

Seuil de déclaration = 0,05 %
Seuil de caractérisation = 0,10 %
Seuil de qualification = DQT de 1,0 mg

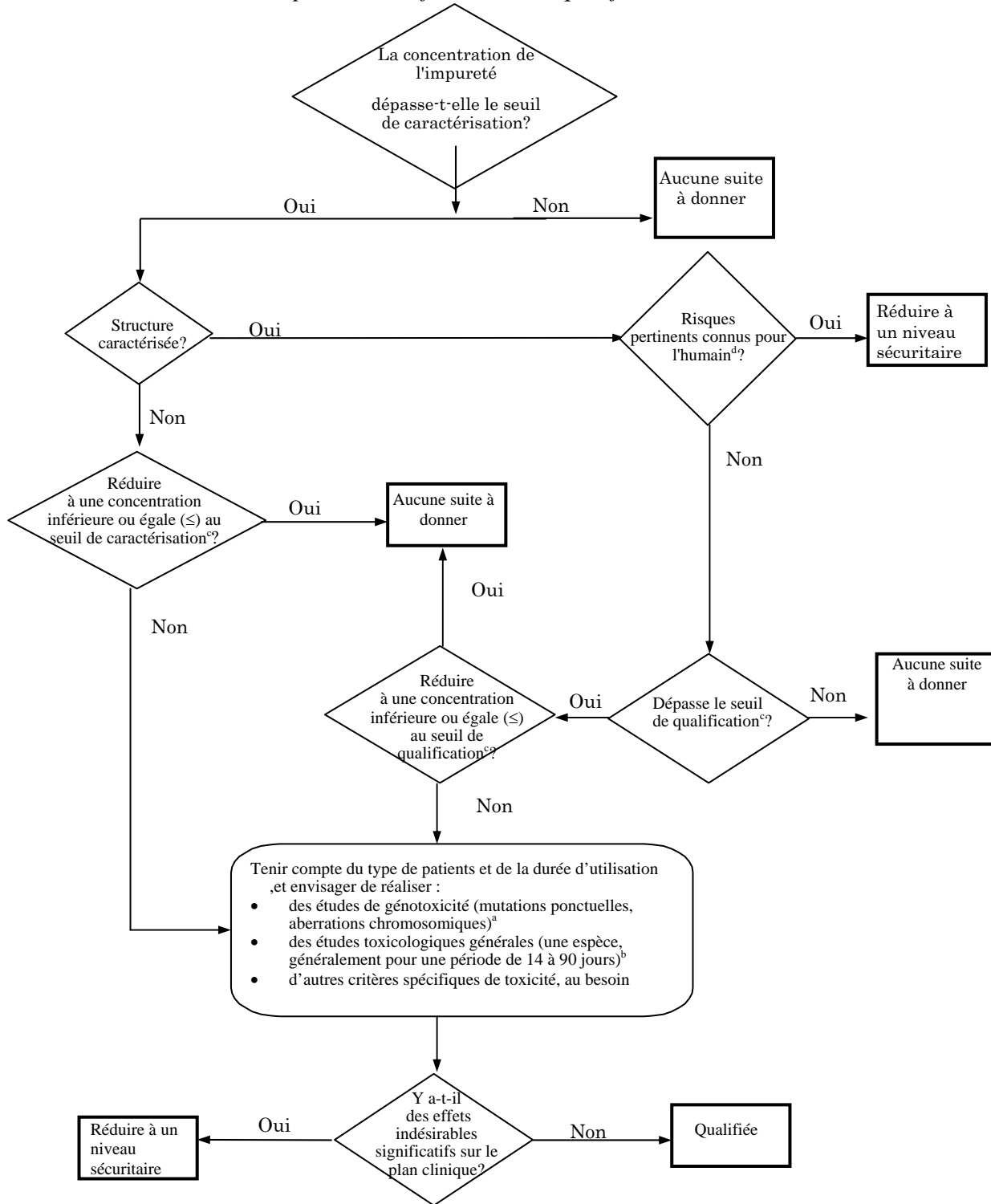
Résultat brut (%)	Résultat déclaré (%) Seuil de déclaration = 0,05 %	Dose quotidienne totale (DQT) calculée (en mg) de l'impureté (résultat arrondi en mg)	Action	
			Caractérisation (seuil de 0,10 % dépassé?)	Qualification (seuil de DQT de 1,0 mg dépassé?)
0,066	0,07	0,6	Aucun	Aucun
0,124	0,12	1,0	oui	Aucun ¹⁾²⁾
0,143	0,14	1,1	oui	Oui ¹⁾

Si le facteur de réponse après la caractérisation de l'impureté diffère de façon significative des postulats initiaux, il peut s'avérer utile de mesurer de nouveau la quantité réelle d'impuretés et de réévaluer le résultat par rapport au seuil de qualification (se reporter à l'annexe 1).

2) Pour vérifier si le seuil est dépassé, il faut évaluer le résultat déclaré par rapport aux seuils en tenant compte de ce qui suit : lorsque le seuil est indiqué en pourcentage, le résultat déclaré, arrondi au même nombre de décimales que le seuil, doit être comparé directement à ce dernier. Lorsque le seuil est déclaré en DQT, le résultat déclaré doit être transposé en DQT, arrondi au même nombre de décimales que le seuil et comparé directement à ce dernier. Par exemple, une teneur en impureté de 0,12 % correspond à une DQT de 0,96 mg (quantité absolue), qui est ensuite arrondie à 1,0 mg. Le seuil de qualification exprimé en DQT (1,0 mg) n'est donc pas dépassé.

ANNEXE 3

Arbre décisionnel pour l'identification et la qualification



Notes au sujet de l'annexe 3

- a) Si nécessaire, il faut procéder à une étude de base (p. ex., sur le potentiel génotoxique). Deux études *in vitro*, l'une visant à déceler les mutations ponctuelles et l'autre visant à détecter les aberrations chromosomiques sont considérées comme un minimum acceptable.
- b) Si des études générales de toxicité sont souhaitables, elles devraient être conçues de façon à permettre la comparaison entre la substance qualifiée et la substance non qualifiée. La durée de l'étude devrait être choisie en fonction de données pertinentes et l'étude devrait être réalisée sur l'espèce la plus susceptible de permettre la mise en évidence de la toxicité de l'impureté. Dans certains cas, des études à dose unique peuvent être acceptables, notamment dans le cas des médicaments administrés en une seule dose. En général, une durée d'étude de 14 jours à 90 jours est acceptable.
- c) Des seuils plus faibles peuvent être appropriés pour les impuretés particulièrement toxiques.
- d) Par exemple, existe-t-il des données sur l'innocuité de cette impureté ou sur sa classe structurale qui interdirait toute exposition humaine à la concentration donnée?