



Les impuretés organiques : exigences réglementaires et « top deficiencies »

1

Présenté par : *Imen en Mansour*

I Ben Mansour, R Kesraoui, S Hamrouni,

H Oueslati, H Felfel, K Nasrallah, S Bahri

Service D'évaluation des dossiers d'AMM– LNCM

PLAN

- 1. Introduction**
- 2. Classification des impuretés organiques**
- 3. Champ d'application**
- 4. Exigences réglementaires**
- 5. Top Deficiencies et Attentes du LNCM**
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
- 6. Conclusion**

1. INTRODUCTION

Caractérisation et contrôle des impuretés



Préoccupations

des industries pharmaceutiques

Attention particulière

des autorités de santé



S'assurer de la qualité & sécurité

Eviter les risques de toxicité et d'interactions

PLAN

1. Introduction
- 2. Classification des impuretés organiques**
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
5. Top Deficiences et Attentes du LNCM
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
6. Conclusion

2. Classification (1)

1. Impuretés organiques

- Au cours du **procédé de fabrication** et / ou du **stockage** de la SA ou du PF
- **Identifiées** ou **non identifiées**, volatiles ou non volatiles
- **Ex**: matières de départ (starting materials), substances apparentées, intermédiaires, produits de dégradation.....

2. Classification (2)

2. Impuretés inorganiques

- Utilisées au cours du **procédé de fabrication**
- Normalement **connues** et **identifiées**
- **Ex** : réactifs, ligands et catalyseurs , métaux lourds, sels inorganiques, adjuvants de filtration...

3. Solvants résiduels

- Toxicité avérée, risque sur la santé humaine
- **Ex**: Méthanol, acétone....

PLAN

1. Introduction
2. Classification des impuretés organiques
- 3. Champ d'application**
4. Exigences réglementaires
5. Top Deficiences et Attentes du LNCM
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
- 6. Conclusion**

3. Champ d'application

- Impuretés organiques :
 - ✓ Substance active
 - ✓ Produit fini

- Ne seront pas abordé(e)s :
 - ✓ Formes polymorphes
 - ✓ Impuretés énantiomériques
 - ✓ Les contaminants externes

PLAN

1. Introduction
2. Classification des impuretés organiques
3. Champ d'application
- 4. Exigences réglementaires**
5. Top Deficiences et Attentes du LNCM
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
- 6. Conclusion**

Guidelines ICH

- Guidelines ICH **généraux**
 - ✓ Q1A - Q1F *Stability*,
 - ✓ Q2 *Analytical Validation...*

- Guidelines ICH **spécifiques** aux impuretés :
 - ✓ ICH Q3A
 - ✓ ICH Q3B
 - ✓ ICH Q6A

ICH Q3A

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES
Q3A(R2)**

Current *Step 4* version
dated 25 October 2006

ICH Q3A (1)

**DÉCLARATION
ET CONTRÔLE
DES IMPURETÉS**

- Impuretés réelles et potentielles (synthèse, purification et stockage de la SA) : résultats des analyses, suivi en conditions de stress...

**PROCEDURES
ANALYTIQUES**

- Méthodes d'analyse validées : la détection et la quantification +++ (ICH Q2A et ICH Q2B).

**TAUX EN
IMPURETES
PAR LOT**

- Résultats quantitatifs chiffrés, non indiqués en termes généraux

ICH Q3A (2)

- Impuretés organiques à inclure dans les **spécifications de la SA**
 - ✓ Toutes impureté **spécifiée identifiée** (impureté dont la **caractérisation structurelle** +++)
 - ✓ Toute impureté **spécifiée non identifiée** (pas de caractérisation structurelle, uniquement **définie par des propriétés analytiques d'ordre qualitatif** (ex : temps de **rétenion relative**)).
 - ✓ Toute impureté **non spécifiée** (limité par critère d'acceptation global (\leq) **seuil d'identification**) « toute autre impureté »
 - ✓ **Total** des Impuretés

Justification des critères d'acceptation adoptés +++ (données d'innocuité/ seuils fixés en annexe 1)

ICH Q3B

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE
IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS
Q3B(R2)

Current Step 4 version
dated 2 June 2006

ICH Q3B (1)

DÉCLARATION CONTRÔLE PRODUITS DE DEGRADATION

- Produits de dégradation durant la fabrication et/ou la stabilité du PF (dégradation de la SA, interaction avec des excipients et/ou le *closure-system*)

PROCEDURE S ANALYTIQUE ES

- Validation avec des échantillons dans les conditions de stress : lumière, chaleur, humidité, hydrolyse acide ou basique et oxydation.
- Pics autres que ceux des produits de dégradation --> identification

TAUX EN IMPURETES PAR LOT

- Résultats quantitatifs **chiffrés**, non indiqués en termes généraux

ICH Q3B (2)

Impuretés organiques à inclure dans les **spécifications d'un PF** :

- ✓ Chaque produit de dégradation **spécifié identifié** (caractérisé)
- ✓ Chaque produit de dégradation **spécifié non identifié**
(non caractérisé)
- ✓ Tout produit de dégradation **non spécifié** (critère d'acceptation \leq
au **seuil de qualification**)
- ✓ **Total** des produits de dégradation.

Justification en considérant la sécurité du patient.

ICH Q6A

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

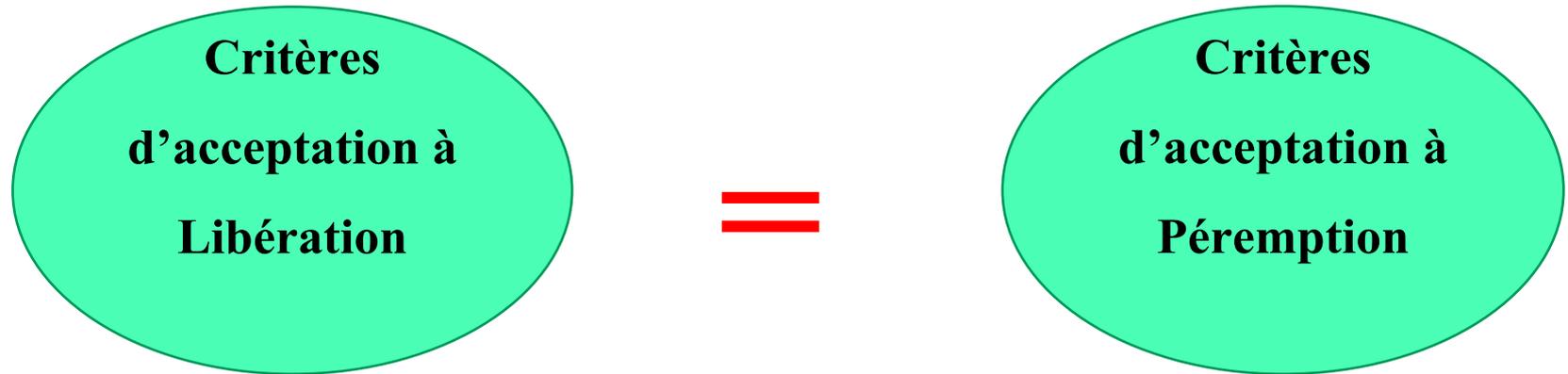
SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES

Q6A

Current *Step 4* version

dated 6 October 1999

ICH Q6A (1)



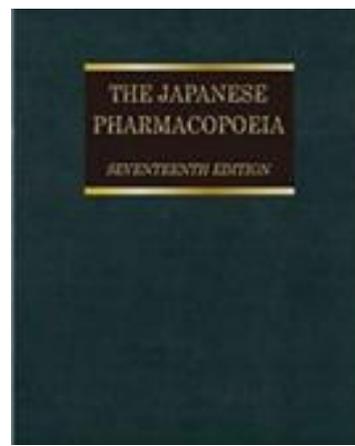
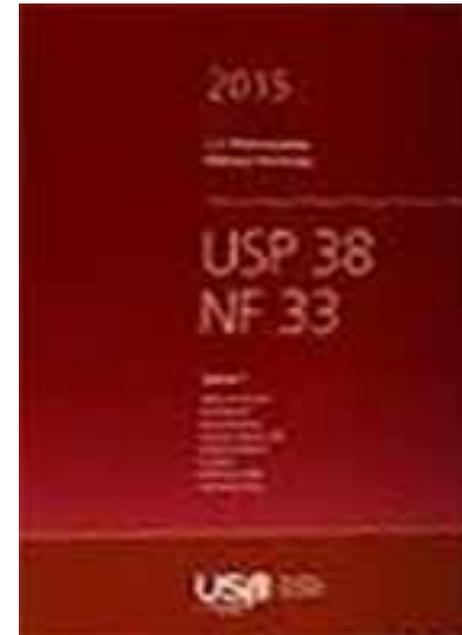
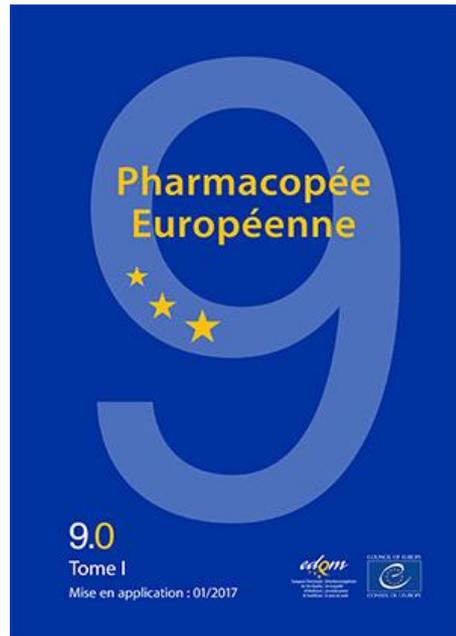
- Sauf **PF** : critères **plus strictes** à libération

➔ garantir la conformité tout au long de sa durée de conservation

ICH Q6A (2)

- Justification des spécifications de façon indépendante pour chaque critère d'acceptation en s'appuyant sur :
 - ✓ Données de **développement**
 - ✓ **Résultats** des lots utilisés dans les études toxicologiques et cliniques
 - ✓ Monographies des **pharmacopées** (Européenne, BP, USP et JP)
 - ✓ Guidelines **ICH**
 - ✓ **Résultats** des études de stabilité à long terme et en accélérée

Pharmacopées



PLAN

1. Introduction
2. Classification des impuretés organiques
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
- 5. Top Deficiences et Attentes du LNCM**
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
6. Conclusion

5.1 Objectifs

- Détermination du **Taux d'insuffisances** soulevées dans les courriers émis par le LNCM
- Précision des **attentes** du LNCM

PLAN

1. Introduction
2. Classification des impuretés organiques
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
5. Top Deficiences et Attentes du LNCM
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
6. Conclusion

5.2 Méthodologie (1)

- Nombre de dossiers \approx 100 dossiers
- A partir de 2013 (courriers émis)
- Formes pharmaceutiques variées
- Princeps, génériques locaux et étrangers

5.2 Méthodologie (2)

Classification des insuffisances

- Caractérisation
- Spécification
- Procédure
- Validation
- Justification

Taux des insuffisances par rubrique

Nombre
d'insuffisances par
rubrique x100

nombre total des
insuffisances

Récurrence des insuffisances

Nombre de courriers de
chaque insuffisance x100

~~nombre total des dossiers~~

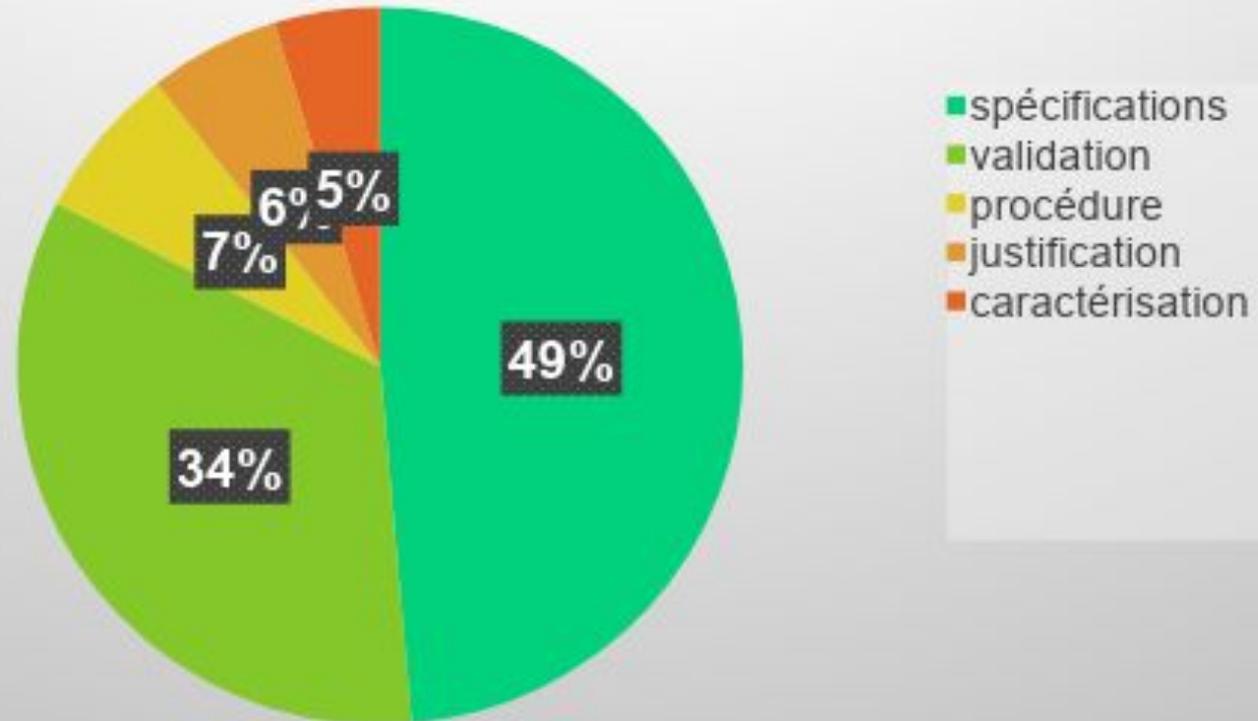
PLAN

1. Introduction
2. Classification des impuretés organiques
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
5. Top Deficiences et Attentes du LNCM
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
6. Conclusion

classification

- Nombre total d'insuffisances : **360**

Taux d'insuffisances par rubrique



Caractérisation

- **Absence/insuffisance** de caractérisation des impuretés (3.2.S.3.2) : **16,5 %**

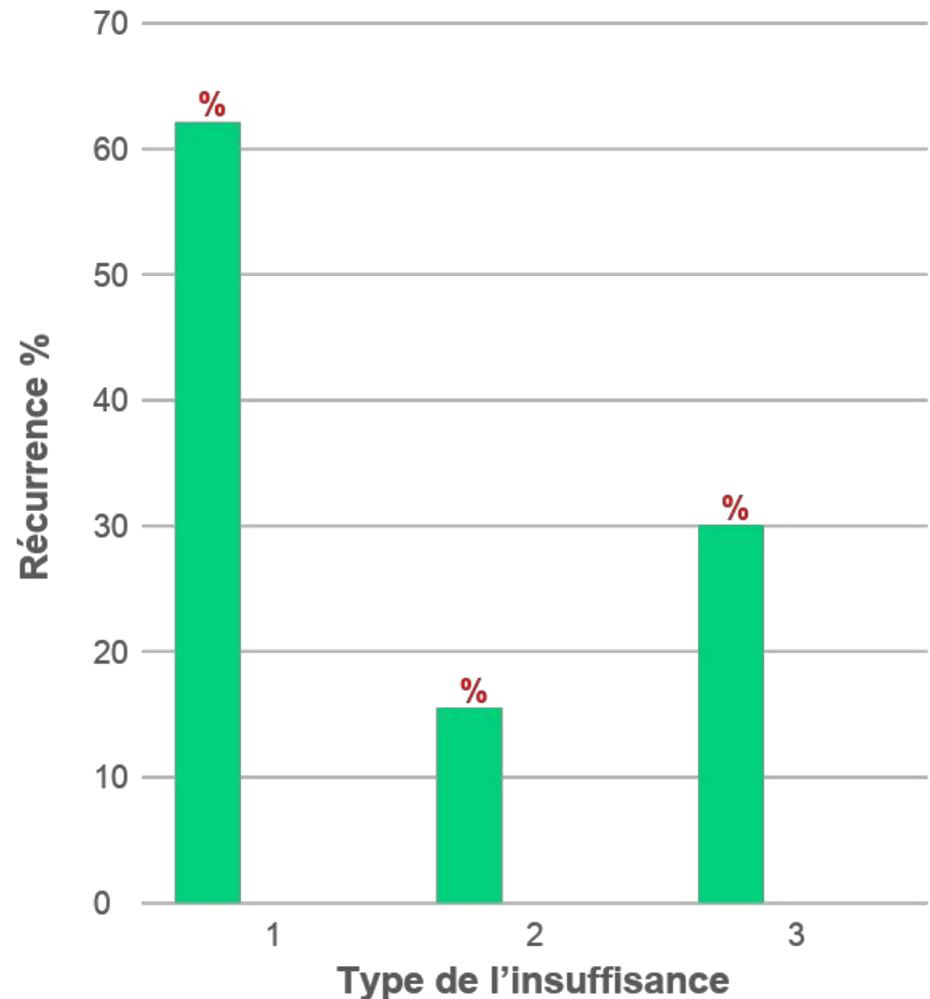
Attentes du LNCM

- **nom** et **formule chimique**
- **origines** (dégradation et/ou process de fabrication)

Récurrance

Spécifications SA & PF

- 1) Les spécifications ne sont **pas conformes** à la monographie pharmacopée et/ou ICH
- 2) Les spécifications à libération et à péremption sont **différentes**
- 3) Les résultats de dosage des impuretés individuelles ne sont **pas chiffrés**



Spécifications SA & PF (2)

Attentes du LNCM

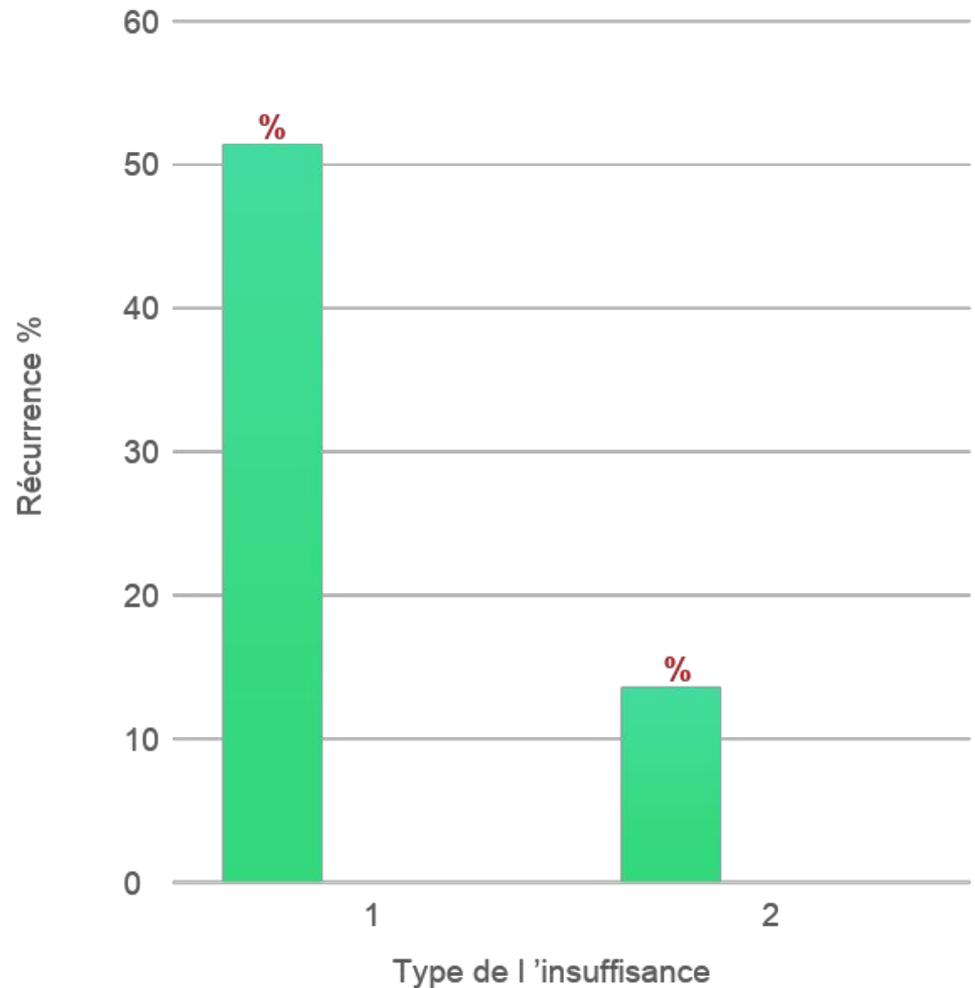
- Monographie pharmacopée de la SA/PF : s'y conformer
- Pas de monographie pharmacopée de la SA/PF: guidelines **ICH Q3A** et **Q3B**
- Spécifications à **libération** = à **péremption** sinon à péremption se conformer aux ICH/Monographie
- Résultats **chiffrés** ou indiqués par la mention "< LOQ"

Récurrance

Spécifications PF

1) Absence de recherche dans le PF des impuretés de dégradation

2) Absence de l'essai de dosage des impuretés



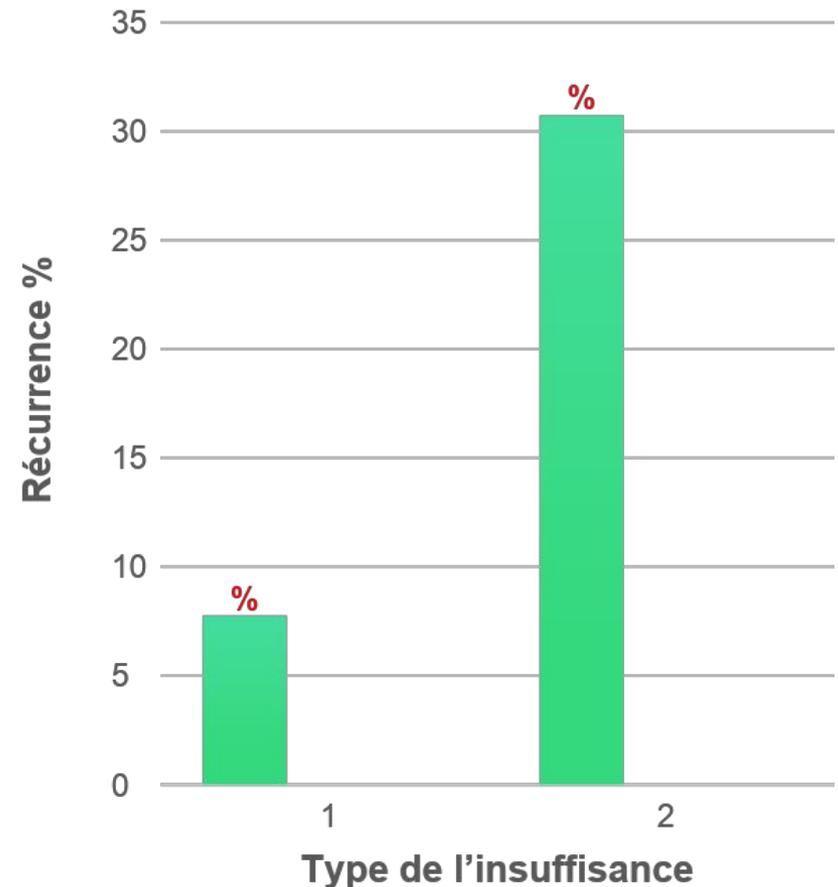
Spécifications PF (2)

Attentes du LNCM

- L'essai de **pureté** dans les spécifications **+++**
- Recherche et dosage **de toutes les impuretés de dégradation** de la SA
- Inclure dans les spécifications du PF les impuretés de dégradation non décrites dans la monographie pharmacopée du PF (product-specific monograph).

Procédures analytiques SA & PF

1. En présence d'impuretés spécifiées, la méthode de dosage des substances apparentées par **normalisation** n'est pas acceptable.
2. Des erreurs sont relevées au niveau du **protocole** opératoire (concentration des sol, formules de calculs...)



Procédures analytiques SA & PF (2)

Attentes du LNCM

- Les **substances de référence** des impuretés spécifiées doivent être utilisées dans la validation analytique : détermination des **tr relatifs** et des **facteurs de réponse**
- Formules de calcul **développées et simplifiées** (abréviations, rapports de masse moléculaires, rapports de dilution, titre,...)
- **Système** chromatographique **conforme** à la description pharmacopée

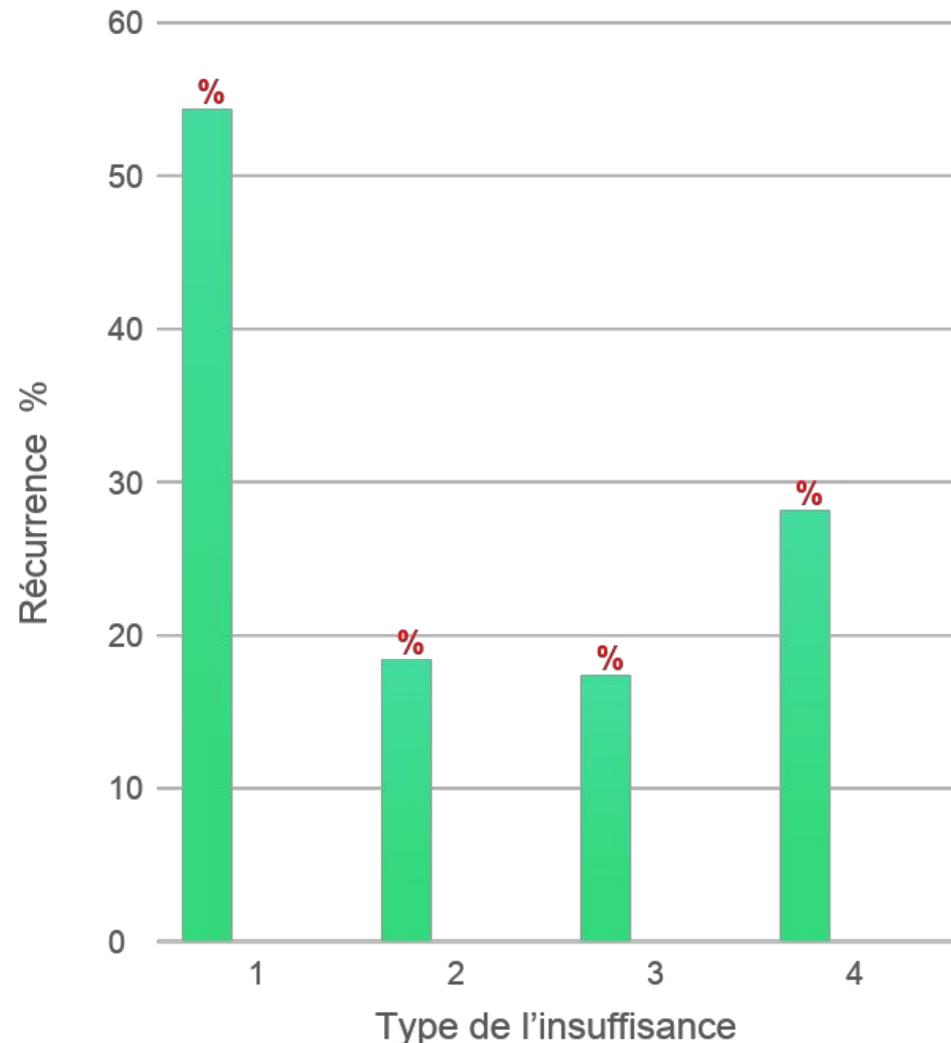
Validation

1) **Absence/insuffisance** de la validation de la méthode de recherche des impuretés

2) La méthode développée en interne et utilisée pour le dosage des impuretés doit être démontrée comme **indicatrice de stabilité**

3) Les limites de **détection et de quantification** ne sont pas précisées (méthode de détermination et chromatogrammes)

4) Absence des **chromatogrammes** de conformité de système



Validation (2)

Attentes du LNCM

- **Protocole et rapport** détaillés de la validation analytique + résultats bruts
- **Dégradation forcée** : Description des conditions /Identification des impuretés par mécanisme de dégradation/ pourcentage de dégradation
- **LOD/LOQ** : méthode et calculs effectués ainsi que les chromatogrammes s'y référant
- **Chromatogrammes types** du dosage des impuretés dans la SA/PF

Justification des spécifications

- La justification des critères d'acceptation adoptés pour l'essai de dosage des impuretés est à fournir

20,38%

Attentes
du LNCM

- Justification fournie **de façon indépendante** pour chaque impureté (spécifiée/non spécifiée, identifiée/non identifiée, total)

PLAN

1. Introduction
2. Classification des impuretés organiques
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
5. Top Deficiences et Attentes du LNCM
 - 5.1 Objectif
 - 5.2 Méthodologie
 - 5.3 Résultats et discussion
- 6. Conclusion**

CONCLUSION (1)

Les insuffisances les plus relevées (> 50 % des dossiers étudiés)

- ✓ Les spécifications **non conformes** à la monographie pharmacopée et/ou ICH
- ✓ Non recherche dans le PF des **impuretés de dégradation**
- ✓ **Absence/insuffisance** de la validation analytique de la méthode de recherche des impuretés

CONCLUSION (2)

1. Maitriser le **profil des impuretés** (3.2.S.3.2 caractérisation des impuretés dans le DMF)
2. Se référer au **référentiels** en vigueur : pharmacopées et ICH
3. Maitriser la **quantification** et le suivi des impuretés tout au long de la durée de vie de la SA et du PF



**Merci de votre
attention**