

UNIVERSITE DE LIMOGES

---

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

**CONTROLE DES IMPURETES DANS LES SUBSTANCES POUR USAGE  
PHARMACEUTIQUE SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE :  
EVOLUTION DES CONNAISSANCES ET DES METHODES ANALYTIQUES DE  
CONTROLE**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Juillet 2011

par

Edouard PONT

Né le 08 Juin 1981, à Limoges (87)

EXAMINATEURS DE LA THESE

---

Madame DREYFUSS Marie-Françoise, MCU – PH, HDR

PRESIDENT

Madame CLEDAT Dominique, Maître de Conférences des universités

JUGE

Monsieur CLEMENÇON Florian, Docteur d'Etat en Pharmacie

JUGE

# **Liste des Enseignants de la Faculté de Pharmacie de Limoges au 1er Septembre 2010**

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

## **PROFESSEURS:**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

## **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE

<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES — PRATICIENS HOSPITALIERS**

**DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES:**

<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## **Remerciements**

*à Mme M.F. DREYFUSS*

*Maitre de conférences des universités – Praticien hospitalier  
des disciplines pharmaceutiques*

*Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté la  
présidence de ce jury, et la direction de cette thèse.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute, et  
vos conseils avertis, apportés tout au long de mon cursus.*

*Veillez accepter l'expression de ma sincère gratitude et  
le témoignage de mon profond respect.*

*à Madame Clédat*

*Maitre de conférences des universités*

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.*

*Recevez mes remerciements les plus sincères.*

*à Monsieur F. CLEMENÇON*

*Docteur d'Etat en Pharmacie, Coordinateur ordonnancement  
et Approvisionnement études cliniques – Laboratoire IPSEN*

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.*

*Je vous remercie pour vos conseils et votre soutien.*

***A mes parents***

*Je ne dirai qu'un mot : Alléluia !*

***A Sandra***

*Pour ton soutien et ta patience (et il en aura fallu).*

***A mes amis***

*Car il serait trop long de les citer tous, et trop présomptueux de penser ne pouvoir en oublier aucun.*

*Merci pour les moments que nous avons passés ensemble tout au long de ces années, ainsi que pour tous ceux restant à venir.*

# Sommaire

## Introduction

### Chapitre I : La Pharmacopée Européenne et ses prescriptions

- A. La Pharmacopée Européenne
- B. Prescriptions réglementaires
  - 1. Substances pour usage pharmaceutique (2034)
  - 2. Chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique
  - 3. Chapitre 5.4. Solvants résiduels
    - ✓ Principes généraux de classification des solvants résiduels
    - ✓ Limites d'exposition
    - ✓ Description des limites des solvants de classe 2
    - ✓ Procédures analytiques
    - ✓ Déclaration de conformité des limites en solvants résiduels

### Chapitre II : Les impuretés dans les produits pharmaceutiques et leurs dangers

- A. Notions de toxicité
- B. Impuretés organiques
  - ✓ Substances apparentées
  - ✓ Isomères
- C. Impuretés inorganiques
- D. Solvants résiduels
- E. Cas des fraudes

### **Chapitre III : Principe d'une monographie : évolution des connaissances d'une matière**

- A. Essais qualitatifs
- B. Essais semi-quantitatifs
  - 1. Caractérisation générale
  - 2. Détermination de la fraction inorganique
  - 3. Détermination de l'eau
  - 4. Evaluation des caractéristiques acido-basiques
  - 5. Substances apparentées et autres substances décelables
- C. Essais quantitatifs

### **Chapitre IV : Evolution des techniques analytiques au cours des éditions de la Pharmacopée Européenne**

- A. Identifications
- B. Essais limites
  - 1. Passage CCM à CLHP ou CPG
  - 2. Conservation ou ajout d'une CCM
  - 3. Modifications mineures
  - 4. Modification des limites d'impuretés
- C. Dosages

### **Conclusion**

### **Annexes**

### **Bibliographie**

## *Liste des abréviations*

AFSSaPS : Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CTD : Common Technical Document

EJA : Exposition Journalière Admissible

ICH : International Conference of Harmonization

IPCS : International Programme on Chemical Safety

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (= WHO)

PA : Principe Actif

PHBM : ParaHydroxyBenzoate de Méthyle

ppm : Parties Par Million

QI : Quotient Intellectuel

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SCR : Substance Chimique de Référence

SNC : Système Nerveux Central

UV : Ultra-Violet

WHO : World Health Organization (= OMS)



# **Introduction**

La plus grande rigueur a toujours été apportée à la fabrication des médicaments. En effet, ceux-ci doivent avoir une qualité définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique. Cette qualité est assurée par le respect des procédures de contrôles présentées dans le dossier d'AMM déposé en vue de la commercialisation du médicament. Ce dossier s'appuie notamment sur le contrôle des substances pour usage pharmaceutiques, constituants du médicament. Ces contrôles sont prescrits par la Pharmacopée Européenne, ouvrage de référence servant à définir les spécifications légalement requises. Durant les dix dernières années, cet ouvrage a fortement évolué, et avec lui, les contrôles exigés pour l'acceptation des matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments.

Après une présentation de la Pharmacopée Européenne, ce travail fait référence aux principaux chapitres et prescriptions générales utilisées pour notre étude : « Substances pour usage pharmaceutique », « Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique », « Solvants résiduels ».

Nous présentons ensuite les différents types d'impuretés principalement rencontrées dans les matières premières utilisées dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que les risques associés les mieux connus.

Cette étude nous conduira à montrer l'évolution des spécifications et des prescriptions de la Pharmacopée Européenne dans la construction d'une monographie spécifique. au travers d'exemples rapportant les essais les plus couramment pratiqués.

Nous terminerons enfin en évoquant les tendances d'évolutions et de mises à jour opérées au cours des diverses éditions de la Pharmacopée Européenne de ces dix dernières années, à savoir de l'édition 4.0 en vigueur au 1<sup>o</sup> Janvier 2002 à l'édition 7.2 en vigueur à partir du 1<sup>o</sup> Juillet 2011 <sup>(3, 4, 5, 6)</sup>.

**Chapitre I :**  
**La Pharmacopée Européenne**  
**et ses prescriptions**

## A. La Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne représente l'ouvrage de référence du pharmacien industriel. Elle établit les règles et restrictions à respecter lors de la fabrication ou du contrôle de produits à usage humain grâce à des spécifications communes reconnues. Ces spécifications participent à la protection de la Santé publique, et ne sont que les minimas requis par l'union européenne pour valider la qualité de la matière ou du médicament en question.

Chaque édition de la Pharmacopée, numérotée X.0, a une durée de validité de 3 ans. En plus de cela, 3 mises à jour sont publiées par an, sous la forme d'*addendums* numérotés X.1, X.2, etc... Nous sommes actuellement à la version 7.0, valide du 01.01.2011 au 31.03.2011. Le supplément 7.1 a été publié le 15.07.2010 afin que toute personne utilisant la Pharmacopée puisse être au courant des modifications appliquées avant son entrée en validité, à compter du 01.04.2011.

La Pharmacopée Européenne est composée de monographies, aussi bien générales que spécifiques, dont nous détaillerons les différences ci-dessous. Toutes les molécules présentes sur le marché ne sont pourtant pas décrites dans la Pharmacopée Européenne. En effet, les molécules encore protégées par les brevets des industries pharmaceutiques ne sont pas disponibles. Ces molécules sont soumises aux monographies internes mises au point par les industries pharmaceutiques, et approuvées par les autorités compétentes lors du dépôt de CTD.

## **B. Prescriptions réglementaires**

Les prescriptions générales servent de trame regroupant les résultats à fournir afin d'apporter la preuve que la matière considérée puisse être libérée comme conforme aux prescriptions de la Pharmacopée Européenne.

Elles peuvent se présenter sous la forme d'une monographie, telle que Substances pour usage pharmaceutique (2034), ou bien comme un chapitre entier, tels que 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique ou encore 5.4. Solvants résiduels.

Nous détaillerons les différents éléments de ces prescriptions à titre d'exemple.

### **1. Substances pour usage pharmaceutique (2034)**

La monographie Substances pour usage pharmaceutique (2034) prescrit les exigences du domaine d'application. Elle nous renseigne également sur les monographies générales de produits étant soumis à d'autres spécifications, tels que, par exemple, les drogues végétales, les extraits, les teintures mères pour préparations homéopathiques.

En outre, cette monographie renseigne sur certains paragraphes des monographies spécifiques, tels que ceux se rapportant à l'identification, aux caractères, aux essais, au dosage et à l'étiquetage.

Les monographies spécifiques fixent les critères d'acceptation des impuretés, tandis que cette monographie générale définit les exigences relatives à la qualification, l'identification et la déclaration des impuretés organiques éventuellement présentes dans les *substances actives*.

La partie relative aux essais est assez développée du fait qu'elle passe en revue un certain nombre de catégories d'essais. Cette monographie définit les essais devant être réalisés pour vérifier que la substance est conforme à la Pharmacopée Européenne, malgré l'absence de monographie spécifique.

Sont également répertoriés des essais non obligatoires dont la réalisation dépend de l'utilisation ultérieure de la substance. En effet, ces essais particuliers peuvent être effectués si les résultats de ces contrôles supplémentaires sont pertinents pour le bon déroulement de la fabrication ultérieure du médicament. C'est souvent le cas des caractéristiques liées à la fonctionnalité (polymorphisme, aptitude à l'écoulement, etc...) de certains excipients.

La monographie 2024 - *Substances pour usage pharmaceutique* met également en avant les autres monographies générales régissant de nombreux essais abordant les thèmes suivants :

- Polymorphisme
- Substances apparentées
- Solvants résiduels
- Qualité microbiologique
- Stérilité
- Endotoxines bactériennes
- Pyrogènes
- Propriétés supplémentaires.

## **2. Chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique**

Ce chapitre n'existe dans la Pharmacopée Européenne que depuis l'édition 5.0. Auparavant, il existait des prescriptions de contrôle des impuretés, cependant celles-ci ne faisaient pas l'objet d'une monographie générale.

Ces prescriptions apportent des compléments d'information concernant l'essai des « Substances apparentées » exigé dans la plupart des monographies spécifiques.

Une aide à l'interprétation des résultats en terme d'impuretés est également développée dans ce chapitre en complément de la monographie spécifique de la substance active considérée. Cette aide se présente aussi bien sous la forme d'un « arbre de décision relatif à l'interprétation des critères généraux d'acceptation pour les « autres » impuretés dans les

monographies », que sous la forme d'un glossaire rassemblant les termes appropriés pour définir les diverses catégories de ces « autres impuretés », tels que « autres impuretés décelables », « impureté non spécifiée », « impureté potentielle », etc...

Ce texte souligne également la nécessité, si besoin, d'identifier et de qualifier une impureté détectée ne faisant pas partie des impuretés spécifiées dans la monographie spécifique. De même, si aucun essai de substances apparentées n'est présent dans la monographie considérée, l'utilisateur doit s'assurer que le contrôle des impuretés organiques est satisfaisant, et le cas échéant, développer une méthode d'analyse pertinente tout en demandant une révision de la monographie mise en cause.

De la même façon, lors d'un essai de substances apparentées, s'il apparaît une impureté non spécifiée ou non décrite dans la monographie spécifique de la substance active, il convient tout de même de la déclarer, l'identifier ou la qualifier, en fonction de sa concentration et des limites décrites dans le tableau 1 (p.51) présent en annexe.

### **3. Chapitre 5.4.Solvants résiduels**

Ce chapitre 5.4.Solvants résiduels a pour but la limitation des taux de solvants résiduels dans les substances actives, les excipients et les médicaments. Ce chapitre nous renseigne sur la définition d'un solvant résiduel, les taux maximums acceptables afin d'exclure tout risque pour la santé humaine, et les différentes méthodes de calcul de ce taux de solvants résiduels.

Ces solvants peuvent être potentiellement dangereux pour le patient lors de l'utilisation du médicament. Cependant, en raison de la fréquence d'exposition et des quantités manipulées, le personnel chargé de la production du médicament ou de son contrôle peuvent être tout autant soumis aux risques potentiels de ces solvants.

### ✓ *Principes généraux de classification des solvants résiduels*

En premier lieu, ce chapitre détermine 3 classes de solvants, présentées ci-dessous, en fonction de leur toxicité et leurs risques sur la santé humaine.

- Classe 1 : Solvants à éviter  
Carcinogènes humains connus ou fortement suspectés, dangereux pour l'environnement.
- Classe 2 : Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation  
Carcinogènes animaux non-génotoxiques ou éventuels agents causals d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénicité.
- Classe 3 : Solvants à faible potentiel toxique  
Solvants à faible potentiel toxique pour l'homme ; aucune limite relative à l'exposition n'est exigée.

Les classements de solvants sont disponibles en annexe dans les tableaux 2 à 5 (p.52 à p.54).

Chaque solvant a une Exposition Journalière Admissible (EJA) qui lui est propre et qui reflète son niveau de toxicité. Ce terme d'EJA est la nouvelle expression consacrée par ce chapitre, qui correspond à la dose de solvants résiduels admissible du point de vue de l'usage pharmaceutique, ce que permet d'éviter toute confusion entre les différentes valeurs de Dose Journalière Tolérable ou Dose Journalière Admissible pour une même substance, ces deux derniers termes étant utilisés respectivement par l'*International Program of Chemical Safety* d'une part, et par l'OMS et diverses autorités et instituts (nationaux et internationaux) de santé publique d'autre part.

Il existe un 4<sup>o</sup> groupe de solvants : ceux pour lesquels les données toxicologiques font défaut et ne permettent pas de déterminer une EJA. Lorsque ceux-ci sont utilisés, les fabricants doivent fournir les justifications relatives aux teneurs résiduelles de ces solvants dans les produits à usage pharmaceutique.



### ✓ *Limites d'exposition*

Les limites ont été définies grâce à deux méthodes différentes, selon qu'il s'agisse de solvants de classe 1 ou de classe 2. Les données de toxicité ayant permis l'établissement de ces valeurs ont été publiées dans *Pharmeuropa*, volume 9, n°1, supplément du mois d'avril 1997.

Pour les solvants de classe 1, la méthode employée est celle de Gaylor-Kodell (*Gaylor, D.W. and Kodell, R.L. : Linear interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J ; Environ. Pathology, 4, 305, 1980*). Pour ce faire, des données carcinogènes fiables ont permis de justifier une extrapolation par application de modèles mathématiques en les combinant à des facteurs de sécurité élevés.

Pour les solvants de classe 2, les limites ont été définies selon les procédés permettant d'établir les limites acceptables aux produits d'usage pharmaceutique (*Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989*) et la méthode adoptée par l'IPCS pour l'évaluation du risque présenté par les substances chimiques (*Assessing Human Health Risk of Chemicals - Environmental Health Criteria 170, WHO, 1994*).

## ✓ *Description des limites des solvants de classe 2*

Pour vérifier le respect des taux limites de solvants résiduels de classe 2, il existe deux options légèrement différentes.

### Option 1 :

Il s'agit simplement de vérifier que chaque constituant du médicament, ainsi que le médicament lui-même, répond aux limites de concentration en ppm fournies dans le tableau des solvants de classe 2. Cette limite a été obtenue grâce à l'équation (1) donnée ci-dessous, en prenant un traitement administré à 10g/jour comme référence :

$$\text{Concentration (ppm)} = \frac{1000 \times \text{EJA}}{\text{dose}} \quad (1)$$

avec EJA en mg/jour et dose en g/jour.

Cette limite est utilisable sans calcul supplémentaire pour tout médicament dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10g. Si un médicament doit être administré à plus de 10g/jour, le taux limite de solvant résiduel sera alors obligatoirement régi par l'option 2.

### Option 2 :

En cas de dépassement des limites fixées par l'option 1, il est toujours possible de calculer la limite de concentration autorisée du solvant résiduel en question à partir de l'EJA et de l'équation (1) proposée ci-dessus.

Il est possible d'utiliser l'option 2 en additionnant les quantités de solvants résiduels présentes dans chacun des constituants du médicament. La somme des quantités de solvants admissibles par jour doit être inférieure à celle indiquée par l'EJA.

A ce titre, la Pharmacopée Européenne propose les deux exemples retranscrits ci-après (Edition 7.0, tome 1, page 634-635).

Considérons l'application des options 1 et 2 à l'acétonitrile contenu dans un médicament. L'exposition journalière admissible est de 4,1 mg/jour, par conséquent la limite préconisée par l'option 1 est de 410 ppm. La quantité maximale de médicament administré par jour est de 5,0 g et ce médicament contient deux excipients. la composition du médicament et le calcul de la teneur maximale en acétonitrile résiduel sont indiqués dans le tableau suivant :

Composant	Quantité dans la formulation	Teneur en acétonitrile	Exposition journalière
Substance active	0,3 g	800 ppm	0,24 mg
Excipient 1	0,9 g	400 ppm	0,36 mg
Excipient 2	3,8 g	800 ppm	3,04 mg
Médicament	5,0 g	728 ppm	3,64 mg

L'excipient 1 satisfait à la limite imposée par l'option 1, mais la substance active, l'excipient 2 et le médicament ne répondent pas aux exigences de cette limite. Néanmoins, le médicament satisfait à l'option 2 (4,1 mg par jour) et par conséquent aux recommandations contenues dans cette note explicative.

Considérons un second exemple d'acétonitrile résiduel. La quantité maximale d'un médicament administrée par jour est de 5,0 g et ce médicament contient deux excipients. La composition du médicament et le calcul de la teneur maximale en acétonitrile résiduel sont indiqués dans le tableau suivant :

Composant	Quantité dans la formulation	Teneur en acétonitrile	Exposition journalière
Substance active	0,3 g	800 ppm	0,24 mg
Excipient 1	0,9 g	2000 ppm	1,80 mg
Excipient 2	3,8 g	800 ppm	3,04 mg
Médicament	5,0 g	1016 ppm	5,08 mg

Dans ce cas, il apparaît que par la sommation des teneurs de chaque constituant, le médicament ne respecte ni la limite de l'option 1, ni celle de l'option 2. Le fabricant peut

alors analyser le médicament en vue de déterminer si le procédé de fabrication du médicament a permis de réduire le taux d'acétonitrile. Si le taux d'acétonitrile n'a pas été ramené à la limite autorisée au cours de la fabrication, il appartient au fabricant d'engager d'autres mesures pour réduire la quantité d'acétonitrile contenue dans le médicament. Si toutes ces opérations ne permettent toujours pas de réduire le taux de solvant résiduel, le fabricant peut, à titre exceptionnel, faire état des mesures qu'il a prises en vue de réduire le taux de solvant jusqu'à la limite préconisée et fournir une analyse évaluant les risques et les bénéfices en faveur de l'utilisation d'un médicament dont la teneur en solvant résiduel est supérieure à la limite autorisée.

### ✓ **Procédures analytiques**

Les taux de solvants résiduels doivent de préférence être déterminés à l'aide des procédures harmonisées décrites dans les pharmacopées. Pour la Pharmacopée Européenne, elle est décrite dans la monographie n°20424, intitulée 2.4.24. *Identification et contrôle des solvants résiduels*, avec, en plus du protocole opératoire complet, des chromatogrammes types obtenus avec les solutions témoins proposées.

Dans le cas où la mise en œuvre de cette technique serait impossible, la Pharmacopée Européenne laisse la possibilité aux fabricants d'utiliser une méthodologie de contrôle interne dont la validation est en accord avec les guidelines ICH suivantes : *Text on Validation of Analytical Procedures* d'une part, et *Extension of the ICH Text on Validation of Analytical Procedures* d'autre part <sup>(16)</sup>.

Pour ce qui est des solvants de classe 3, aucune étude sur une éventuelle toxicité à long terme n'a été menée, cependant, les études de toxicité aiguë et à court terme ont montré qu'ils étaient fortement moins toxiques que les solvants de classe 2, et qu'ils n'avaient aucun effet de génotoxicité prouvé. Une limite admissible arbitraire a donc été fixée à 50mg/jour, soit 0,5% (ou 5000 ppm). Cette limite élevée ainsi que la faible toxicité de ces solvants permet, en cas de présence de solvants de classe 3 uniquement, de n'effectuer qu'un essai non spécifique tel que la perte à la dessiccation.

### ✓ *Déclaration de conformité des limites en solvants résiduels*

Afin de pouvoir respecter les règles imposées par le présent chapitre, les fournisseurs de produits à usage pharmaceutique ont besoin de connaître les taux de solvants résiduels dans les différents produits dont ils ont besoin (que ce soit des excipients ou des substances actives). Pour ce faire, le fabricant de matières premières doit indiquer la classe des solvants résiduels « susceptibles d'être présents », ou le cas échéant, la possibilité de la présence simultanée de solvants des classes 2 et 3.

Les solvants susceptibles d'être présents dans le produit doivent tous être au moins nommés par le fabricant si leur(s) taux respecte(nt) les conditions de l'option 1 pour les solvants de classe 2, ou si leur(s) taux est (sont) inférieur(s) ou égal (égaux) à 0,5% pour les solvants de classe 3. Si un solvant de classe 2 ne répond pas aux conditions de l'option 1, ou si un solvant de classe 3 est présent en quantité supérieure à 0,5%, il doit être identifié et quantifié.

Un solvant « susceptible d'être présent » correspond non seulement à un solvant utilisé durant la dernière étape de production de la substance en question, mais également à un solvant intervenant à n'importe quel moment de la fabrication et non éliminé systématiquement par une méthode validée.

**Chapitre II :**  
**Les impuretés dans les produits  
pharmaceutiques et leurs dangers**

Il existe de nombreux types d'impuretés. Celles-ci peuvent être classées en 3 grandes catégories :

- Impuretés organiques
- Impuretés inorganiques
- Solvants résiduels.

En plus de ces trois grandes catégories d'impuretés, nous aborderons le cas des produits frauduleux, leur présence étant de plus en plus démasquée ou suspectée.

## **A. Notions de toxicité**

Ces impuretés, présentes dans les excipients aussi bien que dans les substances actives utilisées dans les médicaments, peuvent engendrer des conséquences plus ou moins graves et plus ou moins réversibles en terme de santé publique. Ces effets toxiques peuvent de plus s'exprimer aussi bien faiblement et de façon très localisée, que toucher un organe entier, voire l'organisme au complet, avec plus ou moins de virulence.

Cette toxicité est à prendre en compte de façon encore plus importante pour les médicaments destinés à être administrés uniquement à des patients dont l'organisme est déjà soumis à des stress ou des complications non physiologiques. Les effets toxiques peuvent donc être potentialisés du fait de cet état général déficient présenté par les patients.

## B. Impuretés organiques

Les impuretés organiques, autres que les solvants, sont principalement composées des « substances apparentées », constituées par les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse ainsi que les produits de dégradation.

Il existe également une catégorie de molécules qui, selon les cas, peut être considérée soit comme faisant partie du produit de synthèse, soit comme une impureté : les isomères.

### ✓ *Substances apparentées*

L'essai des « substances apparentées » est réalisé dans nombre de monographies afin de rechercher des éventuelles molécules organiques dérivées du produit synthétisé, ou potentiellement dangereuses. Il peut aussi bien s'agir de précurseurs de synthèse, que d'éléments intermédiaires, ou de produits de dégradation.

L'essai des substances apparentées a donc pour objectif de contrôler la présence d'impuretés indésirables toxiques ou non.

Ainsi, pour exemple, le paracétamol peut se dégrader facilement en 4-aminophénol. Hors, selon la fiche de données de sécurité de celui-ci, disponible auprès des fournisseurs de matière première<sup>(22)</sup>, le 4-aminophénol peut être très dangereux en cas de contact avec la peau, d'ingestion ou d'inhalation. Même si aucune précision sur les risques d'effets carcinogènes, tératogènes ou mutagènes n'est apportée par la fiche de sécurité, il est impératif de vérifier la non dégradation du paracétamol. D'autant plus que le 4-aminophénol possède également des propriétés néphrotoxiques<sup>(7)</sup>.

En revanche, la monographie du benzoate de métronidazole prescrit un essai de substances apparentées permettant de détecter le métronidazole considéré ici comme impureté. En effet, dans le cadre de cette substance active, le métronidazole pur correspond à un « produit de dégradation » de la substance considérée, et ne doit donc pas être présent dans le produit « benzoate de métronidazole ».



Par contre, l'acide benzoïque, autre produit de dégradation du benzoate de métronidazole, peut présenter des risques toxiques. Selon sa fiche de sécurité <sup>(21)</sup>, il présente une toxicité ciblée sur les poumons, le système nerveux et les membranes muqueuses. Il est donc préférable de vérifier qu'il soit ingéré dans les plus faibles quantités possibles. Il faut tout de même nuancer cette toxicité, car l'acide benzoïque est souvent utilisé dans le domaine pharmaceutique sans danger significatif pour les manipulateurs si les règles en vigueur dans les laboratoires sont respectées. Ce n'est donc pas non plus une substance d'une toxicité extrême. Mais il reste toujours préférable, ne serait-ce que par précaution, de limiter le plus possible les expositions inutiles à ce produit.

### ✓ *Isomères*

La présence d'un (ou plusieurs) carbone(s) asymétrique(s), formant ainsi un (des) centre(s) de chiralité, peut engendrer des propriétés différentes pour chaque isomère<sup>(17)</sup>. Ceci peut entraîner aussi bien des propriétés thérapeutiques différentes, que des toxicités différentes. Dans certains cas, ces isomères peuvent cependant être utilisés en mélange racémique. C'est souvent le cas lorsque les propriétés sont extrêmement proches, ou lorsqu'aucun des isomères ne montre de toxicité excessive. Le coût de la séparation serait donc superflu. Cependant, pour certains isomères, l'un peut avoir un effet thérapeutique, tandis que l'autre est toxique.

La levodopa est un précurseur de la dopamine, utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Il possède un centre de chiralité qui permet la formation de 2 énantiomères. Seul l'énantiomère lévogyre (S)-(-) est conservé dans ce médicament. L'autre énantiomère, dextrogyre (R)-(+), est quant à lui toxique, et entraîne des risques d'agranulocytose. Il ne doit donc pas être présent dans le médicament final, ou du moins en quantité très faible conformément aux limites tolérées.

La bupivacaïne, largement utilisée en tant qu'anesthésiant, présente un risque de toxicité cardiaque et de toxicité du SNC sous sa forme de mélange racémique, à cause de l'énantiomère (R)-(+). L'isomère lévogyre (S)-(-) a donc finalement été commercialisé afin de réduire ces risques, sous la forme de la lévobupivacaïne. Il en va de même pour la ropivacaïne, dont seul l'énantiomère (S)-(-) est retenu du fait d'un risque d'action

arythmogène de l'autre isomère. Celui-ci possède en outre une action thérapeutique beaucoup plus faible et de plus courte durée que son antipode lévogyre.

Pour le propoxyphène, molécule possédant deux centres de chiralité, les isomères ont des activités différentes. En effet, l'isomère (2S,3S)-(+), appelé dextropropoxyphène, possède des propriétés analgésiques puissantes, alors que son isomère (2S,3R)-(-), le lévopropoxyphène, possède des propriétés antitussives. Il devient donc évident que chaque diastéréo-isomère constitue une impureté en regard du médicament constitué par l'autre isomère.

Le dexambutol, ou (S,S)-(+)-éthambutol, est quant à lui le seul isomère utilisé en tant qu'antituberculeux, car les autres isomères, (R,R)-(-)-éthambutol et le dérivé méso (R,S), sont écartés du fait de leur grande toxicité.

### C. Impuretés inorganiques

Les impuretés inorganiques font référence aux éléments tels que les catalyseurs chimiques de réaction, source fréquente de métaux lourds, chlorures, sulfates, etc...

La présence potentielle de ces éléments est presque systématiquement vérifiée car ils sont très couramment utilisés au cours des synthèses et représentent un danger pour la santé publique.

Les métaux lourds représentent une catégorie d'impuretés qu'il est absolument indispensable de rechercher afin de vérifier la conformité de la substance contrôlée. L'essai des métaux lourds permet de rechercher les éléments suivants<sup>(2)</sup> :

Plomb	Mercure	Ruthénium	Palladium	Antimoine
Cuivre	Cadmium	Or	Vanadium	Étain
Argent	Bismuth	Platine	Arsenic	Molybdène

Parmi ceux-ci, le plomb, élément le plus fréquemment rencontré, est utilisé comme mode d'expression des résultats de l'essai : « ppm de plomb ».

Par exemple <sup>(18, 20)</sup>, l'intoxication au plomb peut être extrêmement dangereuse que ce soit chez l'adulte ou chez la femme enceinte, ou allaitant son bébé. En effet, le plomb franchit sans difficulté la barrière placentaire et passe également dans le lait maternel. Chez l'enfant, ces effets peuvent être potentialisés car leurs organes sont en plein développement, et leur absorption intestinale est approximativement trois fois plus importante que chez l'adulte.

L'intoxication infantile au plomb s'appelle le saturnisme <sup>(8)</sup>. C'est une maladie extrêmement grave, qui peut laisser des séquelles très handicapantes. Les effets de l'intoxication au plomb sont regroupés en annexe dans le tableau 6 (p.55).

## **D. Solvants résiduels**

En cas d'utilisation de solvants de classe 1 ou 2 durant la dernière phase de synthèse d'un médicament, un essai de solvants résiduels doit être obligatoirement mis en place. C'est également le cas si un solvant est utilisé avant la dernière phase de synthèse, mais que son utilisation n'est pas suivie par une procédure validée d'élimination de ce solvant. Dans ces conditions, des traces de ces solvants peuvent subsister. L'essai « solvants résiduels » permet de vérifier les taux auxquels ces solvants sont présents.

Les solvants organiques <sup>(10, 11, 12, 13, 14, 15)</sup>, très lipophiles, présentent tous des affinités pour les organes riches en lipides. Les principales cibles de ces solvants organiques sont donc la peau, le système nerveux, le foie et les reins.

En tant que première barrière de défense, la peau peut être fréquemment exposée à ces solvants, surtout pour les techniciens et autres manipulateurs présents dans la chaîne de production pharmaceutique. « *Les solvants c'est pas fait pour se laver les mains* »<sup>(9)</sup>. Ils ont une action plus ou moins agressive sur la peau et les muqueuses, et peuvent entraîner des dermatoses parfois importantes. De plus, les solvants passent facilement la barrière cutanée du fait de leur lipophilie, ce qui peut entraîner de graves troubles toxiques.

Cette toxicité s'exprime également sur le système nerveux central, et peut se manifester aussi bien par de légers états d'ébriété, que par

- des troubles du sommeil
- des difficultés de concentration
- des pertes de la mémoire
- des troubles de l'humeur, irritabilité
- des tendances dépressives
- une altération des fonctions cognitives
- une diminution de la dextérité manuelle

Dans les cas extrêmes, une exposition plus importante peut aboutir au coma profond, voire au décès.

Dans des cas de toxicité à long terme, le système nerveux périphérique peut également être atteint. Par exemple, le méthanol possède une toxicité ciblée sur le nerf optique, pouvant aller jusqu'à la cécité.

Les solvants sont également très toxiques pour le foie et le rein, ces deux organes étant chargés de l'élimination de toutes les substances néfastes pour l'organisme. Les solvants halogénés sont particulièrement actifs sur ces organes. Ils entraînent fréquemment des insuffisances rénales pouvant même aller jusqu'à des nécroses rénales et hépatiques en cas d'exposition importante.

Une composante anémiant est également souvent retrouvée dans les solvants organiques. Les solvants les plus toxiques, tels que le benzène ou le tétrachlorure de carbone, peuvent avoir des effets mutagènes, carcinogènes et toxiques pour la reproduction.

Du fait de la capacité des solvants organiques à traverser toutes les membranes lipidiques, dont la barrière placentaire, les femmes enceintes doivent être particulièrement protégées afin que le développement fœtal ne soit pas perturbé par ces solvants.

En plus des causes de toxicité immédiate, il peut être important de vérifier les taux de solvants résiduels à d'autres fins<sup>(1)</sup>.

D'une part, ces solvants résiduels peuvent influencer sur l'interaction contenant-contenu. En effet, s'il reste trop de solvants dans le produit synthétisé, il se peut qu'ils aient une action sur le contenant dans lequel est stockée la substance. Ceci pourrait engendrer une augmentation des quantités d'impuretés présentes dans la substance, et donc le risque encouru par les futurs utilisateurs de ce produit.

D'autre part, une forte quantité de solvants résiduels peut éventuellement engendrer des modifications sur les propriétés physico-chimiques du principe actif ou des excipients. Cela peut par exemple modifier la mouillabilité ou la solubilité des cristaux constituant la substance active, ce qui peut présenter d'importants problèmes dans la fabrication ultérieure.

Enfin, si une certaine quantité de solvants résiduels est encore présente dans la formulation finale, on risque de constater une inappétence du patient pour le médicament, en raison de l'odeur ou du goût désagréable ainsi provoqué.

## **E. Cas des fraudes**

Il existe des impuretés extrêmement difficiles à détecter car elles sont issues de « l'innovation » des contre-façonniers<sup>(19)</sup>. Certains fournisseurs peuvent avoir recours à des subterfuges afin d'obtenir un produit moins coûteux à la production, ou pour palier une pénurie d'un des constituants du produit.

Un produit contenant une telle « impureté » ne peut être déclaré conforme. Cependant, ces fraudes sont difficilement détectables. Ces substituts, d'origine souvent inconnue, peuvent entraîner des conséquences néfastes pour la santé publique.

Un exemple de fraude dont les répercussions sur la santé publique se sont révélées désastreuses est le cas de l'héparine frauduleuse survenu entre novembre 2007 et août 2008. Cette affaire est à l'origine de la mort de 130 personnes environ (dont plus de 80 aux Etats-Unis).

En effet, pour faire face à la demande croissante d'héparine, certains sites chinois avaient utilisé de la chondroïtine persulfatée dans leurs héparines sodiques. Cette substance contaminante est retrouvée sur des produits fabriqués à partir de sources chinoises sur une partie de l'année 2007 (10 lots de produits finis et 2 lots de matières premières). Des impuretés naturelles ont également été mises en évidence, dont l'une est le dermatan sulfate, présent dans 35 lots de produits finis et dans 21 lots de matières premières, tous correspondant à une production d'origine chinoise.

A la suite de ces accidents, l'Afssaps a intégré de nouveaux essais à effectuer sur les héparines sodiques dans sa note du 25 Avril 2008 : « Exigences de l'Afssaps pour les héparines du marché national » :

- Contaminant per-sulfaté indétectable : inférieur au seuil de détection de 1% en RMN proton
- Taux de dermatan sulfate inférieur ou égal à 5% en RMN proton
- Absence d'impureté non identifiée.

Les héparines de bas poids moléculaire étant fabriquées à partir des héparines sodiques, un essai de contaminant persulfaté a également été ajouté à leurs monographies.

Une recherche de protéines animales autres que porcines a également été intégrée afin que les abus de production de chondroïtine à partir de matière première autre que porcine soient détectés.

Afin d'avoir un impact le plus faible possible sur la santé publique, toutes ces impuretés et ces produits plus ou moins dangereux doivent donc être maintenus aux taux les plus faibles possibles. A ces fins, la Pharmacopée Européenne a mis en place des monographies spécifiques visant à contrôler tous les aspects d'une substance, afin de pouvoir en affirmer sa qualité pour une utilisation ultérieure dans des produits à usage humain. Ces monographies mettent en place des essais de plus en plus exigeants, menés à l'aide de techniques de plus en plus précises, dans le but d'avoir une connaissance de plus en plus approfondie des matières contrôlées.

**Chapitre III :**  
**Principe d'une monographie :**  
**évolution des connaissances d'une matière**



La première chose à laquelle nous pensons lorsqu'il s'agit d'évolution des connaissances de la Pharmacopée Européenne est l'amélioration des techniques analytiques d'une édition à l'autre. Cependant, cette volonté d'évolution et d'amélioration des connaissances du produit se retrouve tout d'abord au sein même d'une monographie spécifique dans l'enchaînement des essais prescrits.

Chaque monographie se compose d'abord d'essais qualitatifs ayant pour but de déterminer avec une précision suffisante l'identité de la substance contrôlée. Des essais semi-quantitatifs viennent ensuite compléter cette monographie pour déterminer des limites d'impuretés et d'autres composants. Finalement, des essais quantitatifs interviennent alors, pour conclure cette monographie, afin de pouvoir déterminer avec précision la pureté de la substance examinée.

## **A. Essais qualitatifs**

Ces essais qualitatifs doivent permettre de déterminer avec une assurance acceptable l'identification d'une substance pour usage pharmaceutique sans pour autant contrôler la pureté du produit.

La spectrophotométrie d'absorption par infrarouge est un exemple parfait d'essai qualitatif. C'est une technique de choix pour une identification par comparaison avec un spectre de référence. De nombreuses monographies utilisent uniquement cette technique car elle fournit des informations très complètes comme preuve de l'identité du produit.

Il arrive cependant qu'une seule technique ne permette pas d'obtenir une assurance suffisante pour l'identification de la substance concernée. Dans ces cas là, il est alors nécessaire de coupler plusieurs techniques entre elles afin d'obtenir un essai qualitatif adéquat.

En cas de présence d'un sel, comme dans le cas du chlorhydrate de tramadol par exemple, l'identification infrarouge du tramadol doit être couplée à une identification de l'ion chlorure, dans ce cas, par la réaction (a) des chlorures.

Dans le cas de composés dont les spectres infrarouges sont trop proches, une autre technique simple peut également être mise en œuvre en comparaison avec une substance de référence, comme un point de fusion ou une CCM.

Certains essais supplémentaires peuvent devenir obligatoires dans les identifications. En effet, si la substance à contrôler possède des énantiomères, un essai de pouvoir rotatoire spécifique doit être mis en place. Si un essai de pureté énantiomérique est prescrit dans la monographie, les résultats fournis par ce dernier peuvent alors remplacer l'essai de pouvoir rotatoire spécifique.

Les techniques telles que CCM, CLHP et CPG ne sont prescrites que si d'autres méthodes qualitatives appropriées ne peuvent être utilisées. Dans ce cas, elles doivent mettre en jeu une substance de référence et être complétées par d'autres essais pour atteindre un niveau de certitude suffisant à l'identification de la molécule.

## **B. Essais semi-quantitatifs**

Une fois l'identification effectuée, la monographie spécifique d'un produit prescrit fréquemment de nombreux essais pour s'assurer de la qualité du produit considéré. Lors de ces essais, dit « essais limites », le but est de détecter la présence d'impuretés, spécifiques ou non. En cas de présence d'impuretés, l'objectif est de déterminer la teneur de celles-ci dans les limites de tolérance définies dans la Pharmacopée Européenne. Il est donc admis que certaines impuretés peuvent être présentes, permettant ainsi d'allier les contraintes des fabricants aux exigences pharmaceutiques.

## **1. Caractérisation générale**

Des essais limites en rapport avec l'aspect général de la matière sont ceux de limpidité, d'opalescence et de coloration de la solution S, solution préparée à partir de la substance à examiner. Ainsi, par exemple dans le bromure d'ipratropium, la solution S doit être limpide selon la section 2.2.1 de la Pharmacopée Européenne, et ne doit pas être plus colorée que la solution témoin JV7, réalisée selon le procédé II de la section 2.2.2. Une légère coloration n'est donc pas forcément rédhibitoire pour la conformité de la substance.

Il existe un essai de caractérisation possédant un statut spécial, c'est le point de fusion. En effet, c'est malgré tout un essai limite, cependant, il est souvent utilisé en complément de méthodes alternatives d'identification. Il fait appel à un intervalle de température exprimé sous la forme 75°C à 78°C pour l'ibuprofène, par exemple. Il peut également être prescrit dans la rubrique « Caractères ». Dans ce cas, la température de fusion indiquée est approximative (environ 143°C pour l'acide acétylsalicylique, par exemple), et n'est pas requis pour la validité de la matière en question.

## **2. Détermination de la fraction inorganique**

Un essai limite souvent prescrit dans cette section est celui des métaux lourds. Cet essai est basé sur le principe de la précipitation des métaux sous forme de sulfures colorés, la réaction se faisant impérativement à un pH de 3,5. Le résultat est exprimé en comparant un blanc, la solution essai, et une solution témoin, préparés dans les mêmes conditions. Il permet de doser la plupart des catalyseurs ou réactifs métalliques utilisés durant la production de la matière première.

L'essai des cendres sulfuriques peut également être prescrit, mais est malgré tout moins spécifique.

### **3. Détermination de l'eau**

L'essai de perte à la dessiccation permet de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière analysée. Ce n'est cependant pas un essai spécifique, car il est également prescrite en cas d'utilisation de solvants de classe 3 lors de la synthèse de la molécule.

Par contre, le semi microdosage de l'eau par la méthode de Karl Fischer permet de déterminer spécifiquement la teneur en eau présente dans une matière. Cependant, les résultats de cet essai ne sont pas fiables les teneurs en eau inférieure à 0,5 pour cent.

La thermogravimétrie peut être utilisée pour évaluer la quantité d'eau présente dans certains produits, mais cette méthode n'est que très peu prescrite dans les monographies de matière première. Elle est principalement utilisée lorsque le produit à tester est onéreux, ou lorsque la perte à la dessiccation peut présenter des risques pour le personnel réalisant l'opération.

### **4. Evaluation des caractéristiques acido-basiques**

Dans certains cas, il peut être nécessaire de limiter la présence d'impuretés acides ou basiques. Ces impuretés peuvent provenir des méthodes de préparation ou de purification, ou simplement d'une dégradation de la substance à analyser. Pour cet essai limite, la Pharmacopée Européenne applique l'un des deux essais suivants : mesure directe du pH ou essai d'alcalinité/acidité.

Le choix entre les deux méthodes est principalement fonction du pouvoir tampon de la substance en solution. Si ce pouvoir est élevé, alors une mesure directe du pH est préconisée. Dans le cas inverse, un essai d'alcalinité/acidité peut être réalisé.

## 5. Substances apparentées et autres substances décelables

Dans ces essais limites, des techniques habituellement utilisées à des fins quantitatives peuvent également être mise en œuvre. Elles servent alors généralement à déterminer la présence de substances autres que la matière première en elle-même.

La CPG, par exemple, peut servir à déterminer la présence de solvants résiduels. Les textes expriment alors une comparaison de surfaces de pics, et ne demandent pas une valeur précise des taux relevés.

Une autre technique couramment employée, mais qui tend à être remplacé lorsque c'est possible, est la CCM. Utilisée dans les substances apparentées, que ce soit de manière générale ou pour une impureté précise, elle permet de savoir s'il y a présence ou non d'une impureté, et ce, en quantité inférieure au témoin. Il en va de même des techniques de CLHP utilisée dans la partie « Essai » des monographies spécifiques.

Les limites d'impuretés définis par la Pharmacopée Européenne sont formulées sous la forme « au maximum, la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) » par exemple, la solution témoin étant fréquemment préparée par une dilution de la substance à examiner. Le but de ces essais n'est donc pas de donner une valeur précise de chaque impureté, ou de toutes les impuretés, mais d'affirmer qu'elles sont inférieures au seuil limite exigé par les autorités compétentes. Cependant, au cours des études de stabilité réalisées dans le cadre de développements ou de suivis de projets, les résultats de ces essais limites sont alors utilisées à des fins quantitatives, afin de pouvoir suivre l'évolution du produit au cours de l'étude.

## C. Essais quantitatifs

Une fois l'identification de la substance effectuée, et les essais limites réalisés, une dernière étape reste à accomplir dans une monographie pour avoir une connaissance complète du produit et le déclarer conforme ou non aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Cette dernière étape correspond au dosage de la substance active qui a pour but de déterminer avec précision la teneur exacte, exprimée en pourcentage, et calculée la plupart du temps par rapport à la substance anhydre.

Les techniques les plus couramment utilisées sont :

- le dosage par CLHP ou CPG
- le dosage volumétrique.

Certains dosages de substance active s'effectuent par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible, mais ceux-ci ont tendance à être de plus en plus remplacés par des dosages en CLHP.

Ces consignes proviennent du fait qu'un dosage par UV en lecture directe n'est pas spécifique, même s'il fait preuve d'une fidélité acceptable, et qu'un dosage par UV après réaction colorée peut faire preuve d'une fidélité moindre suite aux différentes manipulations. Pharmeuropa<sup>(2)</sup> préconise donc dans la mesure du possible de modifier de tels dosages lors des mises à jour des monographies déjà rédigées.

Ceci présente donc la CLHP comme une méthode de choix pour doser la pureté de substances pour usage pharmaceutique. En effet, nous pouvons utiliser cette technique de manière quantitative en incorporant un étalon externe au dosage, afin d'avoir des résultats fiables et précis. Par exemple, le malathion est dosé par CLHP, grâce à un témoin SCR dont la teneur déclarée doit être prise en compte pour le calcul de la teneur pour cent de la substance contrôlée.

Une autre technique souvent employée pour les dosages de substances actives est le dosage volumétrique. Différents titrages peuvent ainsi être effectués :

- acide/base (que ce soit en milieu aqueux ou non aqueux),
- oxydoréduction,
- complexométrie.

Le point de fin de titrage peut être défini soit par virage d'un indicateur coloré, soit par potentiométrie (choix à privilégier si c'est possible). Cette dernière méthode permet d'obtenir des résultats d'une précision très importante. L'intervalle de conformité d'un titrage est toujours plus restreint que celui de n'importe quelle méthode de dosage par CLHP ou CPG. Ceci provient des imprécisions intrinsèques au système qui se rajoutent aux imprécisions des manipulateurs.

Par exemple, lors de la mise à jour de la monographie du parahydroxybenzoate de méthyle sodé dans l'*addendum* 6.8, le changement de la méthode de dosage a entraîné la modification de la norme d'acceptation du dosage. Cette dernière est passée de 99,0 – 102,0 pour cent avec le titrage potentiométrique à 95,0 – 102,0 pour cent avec le dosage par CLHP.

Cette volonté d'amélioration des connaissances, visible au sein même d'une monographie spécifique, préfigure les améliorations constantes apportées aux différentes monographies révisées et mises à jour à chaque *addendum* ou version de Pharmacopée Européenne nouvellement édités.

**Chapitre IV :**  
**Evolution des techniques analytiques**  
**au cours des éditions de**  
**la Pharmacopée Européenne**



L'évolution des techniques au fil de ces dernières années a été extrêmement importante. Nous pouvons ainsi remarquer des différences entre les monographies présentées dans la version 4.0 de la Pharmacopée Européenne, et celles de la version 7.0. Ces modifications sont visibles dans toutes les sections des monographies, de l'identification au dosage, mais elles restent plus présentes dans la partie essais limites.

## A. Identifications

Certaines modifications apparues dans les paragraphes « Identification » ont été faites afin de permettre une plus grande liberté des laboratoires de contrôle dans la réalisation des essais, tout en gardant la même qualité de résultat.

Ainsi par exemple, dans l'*addendum* 6.1 de la Pharmacopée Européenne, dans la monographie de l'ibuprofène, la méthode de préparation de la substance à contrôler pour l'identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge n'est plus imposée. Les précédentes versions de cette monographie stipulaient que la matière soit examinée sous la forme de pastilles. Cette modification permet donc aux laboratoires de plus larges possibilités de contrôle infra-rouge, tels que l'absorption diffuse, ou l'absorption totale atténuée par exemple.

D'autres modifications ont également pour but de diminuer le nombre de manipulations à effectuer en regroupant un essai d'identification avec un essai d'impureté. Ainsi, le bromure d'ipratropium voit son identification B changer lors de la parution de l'*addendum* 4.6 de la Pharmacopée Européenne. Précédemment, cette identification était réalisée par une chromatographie sur couche mince propre à cet essai. Plus loin dans cette même monographie, un essai de substances apparentées était réalisé pour détecter l'impureté A. Cet essai mettait en œuvre une méthode chromatographique très similaire à celle utilisée lors de l'identification aux détails près :

- changement de concentration des solutions témoin et essai ;
- rajout d'une solution témoin supplémentaire.

L'*addendum* 4.6 a donc harmonisé ces deux essais, et ne propose plus que l'essai des substances apparentées. Cette seule méthode permet de conclure à la conformité de l'identification du produit.

Dans la monographie du benzoate de métronidazole, l'identification D initialement présente dans les versions précédant l'*addendum* 4.1 faisait référence à l'essai de substances apparentées réalisé par CCM. Celle-ci ayant été remplacée par une CLHP, l'identification par chromatographie a été supprimée. En même temps, le point de fusion initialement prescrit dans la première identification a été « déplacé » dans la seconde identification. En effet, l'identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge est très souvent prescrite dans la première identification, car suffisante pour permettre d'identifier avec précision une substance.

## **B. Essais limites**

Le chapitre « Essai » des monographies ayant été régulièrement révisé ces dernières années, c'est sur cette partie que nous préciserons davantage les modifications apportées.

### **1. Passage CCM à CLHP ou CPG**

Une révision très fréquente a porté sur la suppression de la CCM dans les essais de substances apparentées au profit de la CPG ou la CLHP.

Ainsi, la monographie du benzoate de métronidazole a été revue lors de l'édition de l'*addendum* 4.1 de la Pharmacopée Européenne. Cette révision a également permis de rajouter une troisième impureté spécifiée, ainsi que d'ajuster les seuils d'impuretés autorisés. Ces limites sont abaissées, que ce soit pour les impuretés spécifiées ou non spécifiées. En outre, une limite d'impuretés totales a été définie.

De la même façon, le chlorhydrate de méthadone a vu son essai de substances apparentées initialement fait par CCM remplacé par de la CPG durant sa mise à jour dans l'*addendum* 5.2. Cette mise à jour a permis non seulement de modifier la méthode d'analyse des substances apparentées, mais également d'introduire toutes les impuretés spécifiées de la méthadone connues à ce jour. Une limite d'impuretés totales a également été introduite à cette occasion.

Dans le même esprit, le paracétamol a subi une révision la sortie de l'*addendum* 4.4 de la Pharmacopée Européenne. Durant celle-ci, non seulement la CCM des substances apparentées a été remplacée par une CLHP, mais de plus, l'essai spécifique de recherche du 4-aminophénol, précédemment réalisé grâce à une seconde CCM, a été intégré à cette même méthode de CLHP. L'ajout de cette nouvelle méthode a entraîné une baisse du seuil d'impureté du 4-aminophénol et l'ajout de toutes les impuretés spécifiées connues à l'heure actuelle ainsi que leurs limites correspondantes.

Des essais autres que celui des substances apparentées ont fait l'objet de modification, ou tout simplement on été créés, ceci afin de renforcer les contrôles effectués sur les matières premières. C'est le cas par exemple du chlorhydrate de méthadone, pour lequel un essai d'angle de rotation optique est désormais prescrit depuis la mise à jour de l'*addendum* 5.2.

## **2. Conservation ou ajout d'une CCM**

Malgré la tendance générale à supprimer les méthodes par CCM, celle-ci n'est pas abandonnée pour autant. Notamment, quand d'autres méthodes alternatives ne peuvent être utilisées ou mises en place facilement, ou simplement quand aucune autre méthode n'existe.

La mise à jour de la monographie du midazolam lors de l'édition 6.0 de la Pharmacopée Européenne présente de nombreuses impuretés spécifiées supplémentaires. Aussi, l'essai des substances apparentées, mettant en œuvre une CLHP, permet la détection de toutes ces nouvelles impuretés. Cependant, cette nouvelle méthode ne permet pas de détecter l'impureté C. Le Conseil de l'Europe a donc maintenu la technique CCM pour la recherche de cette impureté.

Dans le cas du bromure d'ipratropium, une modification importante a été apportée lors de la révision de la monographie dans l'*addendum* 4.4. En effet, quatre nouvelles impuretés spécifiées ont été décrites. La méthode d'essai des substances apparentées, réalisée par CLHP et déjà prescrite dans la monographie précédente, a été modifiée afin de détecter un maximum de ces impuretés. Cependant, l'impureté A ne pouvant être détectée par le biais de la CLHP, l'essai fait appel à la CCM.

Ces différents exemples démontrent que la méthode CCM reste efficace et nécessaire selon les applications recherchées, même si les préférences actuelles du Conseil de l'Europe sont de remplacer la CCM par la CPG ou la CLHP.

### **3. Modifications mineures**

Outre les modifications importantes présentées précédemment, il peut exister par ailleurs de légères modifications n'influant que faiblement sur les résultats analytiques.

Dans l'*addendum* 4.7 de la Pharmacopée Européenne, la monographie du benzoate de métronidazole se voit mise à jour simplement pour un léger changement de solvant de préparation des témoins et des essais.

Dans l'*addendum* 4.6, la méthode de préparation de deux témoins a été légèrement modifiée dans la monographie du chlorhydrate de tramadol. De même, dans l'*addendum* 4.7, la phase stationnaire de la colonne prescrite a été modifiée (passage de C18 en C8).

Dans l'édition 6.0 de la Pharmacopée Européenne, le chlorhydrate de méthadone a vu son essai de perte à la dessiccation modifié en définissant une valeur nominale à la place d'un intervalle de température.

Toutes ces modifications n'apportent effectivement que des changements mineurs. Elles ont cependant pour but soit d'éclaircir certains points pouvant prêter à confusion dans les monographies, soit d'harmoniser les monographies spécifiques avec les prescriptions des

chapitres généraux. Ces modifications de moindre importance ont tendance à voir leur nombre fortement augmenter du fait de la volonté d'harmonisation des pharmacopées (Pharmacopée Européenne, United States Pharmacopeia, et Japanese Pharmacopeia). Cependant, à l'heure de la mondialisation intensive, les avantages potentiels de cette harmonisation méritent les multiples ajustements et modifications nécessaires.

#### **4. Modification des limites d'impuretés**

Certaines modifications appliquées lors des évolutions de la Pharmacopée Européenne n'influent pas sur les analyses elles mêmes, mais plutôt sur le rendu des résultats. C'est le cas de la modification des limites autorisées.

Cet ajustement est le plus souvent une baisse des limites autorisées, afin de diminuer les éventuels risques liés aux produits de dégradation.

Ainsi, on peut voir que le métronidazole a connu un réajustement des limites d'impuretés lors de la parution de l'*addendum* 4.3. En effet, précédemment, un « total des autres impuretés » était défini à 0,2 pour cent. Cette limite a ensuite été appliquée au « total des impuretés ».

De même, du fait de la toxicité potentielle du chloroacétanilide, la monographie du paracétamol définit une limite de cette impureté cinq fois inférieure à celle prescrite précédemment (0,005 pour cent à 10 ppm).

L'ajout d'impuretés spécifiées dans les monographies spécifiques a entraîné l'adjonction extrêmement fréquente d'une rubrique « somme des impuretés », afin de limiter la quantité totale d'impuretés. L'utilisation de méthodes quantitatives telles que la CLHP et la CPG permettent l'application en routine de ces nouvelles normes beaucoup plus facilement qu'avec des méthodes réalisées par CCM.

## C. Dosages

Lors des mises à jour des monographies spécifiques, on peut rencontrer des modifications sur les méthodes de dosage, même si elles restent moins fréquentes que celles portant sur les essais limites ou les identifications.

Les modifications les plus fréquemment rencontrées dans cette section correspondent surtout aux dosages par méthodes titrimétriques utilisant des indicateurs colorés. Lorsque cela est possible, le point de fin de titrage est désormais indiqué par potentiométrie. C'est le cas du dosage de la méthadone, lors de la mise à jour de sa monographie spécifique, à la sortie de l'*addendum* 5.2 de la Pharmacopée Européenne. Dans ce cas la, nous pouvons en outre remarquer que ce dosage a été de nouveau modifié, lors de la sortie de l'*addendum* 5.5, et ce afin de rajouter un essai à blanc, et de préciser le volume à noter pour le dosage (entre les deux points d'inflexion).

La CLHP est généralement peu rencontrée en tant que méthode de dosage des matières premières, mais plutôt utilisée pour le dosage du principe actif dans le produit fini. En effet, dans la matière première, la séparation permise par la colonne n'est généralement pas nécessaire du fait de la pureté du produit dosé. Il arrive cependant que dans certains cas, un dosage par titrage soit remplacé par un dosage par CLHP. C'est le cas du PHBM Sodé, par exemple, qui a vu sa monographie mise à jour pour intégrer un dosage par CLHP dans l'*addendum* 6.8.

# Conclusion

Nous pouvons observer que les monographies spécifiques de contrôle des substances à usage pharmaceutique, et plus particulièrement pour ce qui touche aux essais et aux substances apparentées, ont subi d'énormes modifications durant ces dix dernières années.

Ces évolutions sont la preuve de la volonté de la Pharmacopée Européenne de toujours adapter ses prescriptions à l'évolution des connaissances pour permettre de définir des critères de qualité satisfaisants pour les substances utilisées. L'amélioration des techniques de contrôle des produits de synthèse a permis la découverte de nouvelles impuretés spécifiques. Celles-ci sont désormais vérifiées systématiquement afin de limiter la toxicité à laquelle peuvent être exposés aussi bien les patients en cours de traitement que le personnel en charge de la production ou du contrôle des médicaments.

La Pharmacopée Européenne tend à diminuer le plus possible les essais pratiqués selon les méthodes CCM au profit des méthodes CLHP ou CPG. En effet, l'expression des résultats obtenus au terme de ces nouvelles méthodes sont plus facilement et plus précisément interprétables. Dans son guide Pharmedropa régissant la création des nouvelles monographies, elle préconise d'ailleurs le remplacement de toute CCM d'impureté si une technique CLHP ou CPG a pu être développé en remplacement.

Toutes ces évolutions ne sont pas réservées qu'aux substances pour usage pharmaceutique. Les matériaux de conditionnement sont tout aussi touchés par ce phénomène, car ils sont également soumis à des normes aussi restrictives que les matières premières utilisées pour la fabrication de produits pharmaceutiques. Ainsi, tous les articles de conditionnement primaire doivent répondre à des monographies spécifiquement conçues pour les matériaux de conditionnement, tels que des flacons en verre, des films PVC ou aluminium pour blisters, etc...

Il en va de même pour les produits finis, qui doivent répondre à des normes qualités en vu de l'obtention de l'AMM. Les nouvelles méthodes passées en revue au cours de ce travail sont transposables au contrôle qualité des produits finis. L'utilisation de telles méthodes pour le dosage d'un élément particulier du produit fini (principe actif, conservateur, etc...) est extrêmement fréquente, du fait de la présence des multiples excipients pouvant interférer avec d'autres méthodes de dosage.



Cette volonté d'assurer la qualité d'un produit tend à fortement complexifier les monographies et les contrôles nécessaires. Le travail le plus difficile de la Pharmacopée Européenne est de trouver un juste milieu entre cette assurance d'une qualité suffisante et la faisabilité de tous ces essais dans un laboratoire de contrôle d'une entreprise pharmaceutique devant utiliser ces techniques en routine. Il ne faut pas oublier également que plus les méthodes et le matériel utilisé sont complexes, plus le personnel devant les mettre en œuvre doit être formé.

Une autre facette de ces multiples mises à jour de monographies effectuées par la Pharmacopée Européenne est que cette dernière fait preuve d'une volonté d'harmonisation des contrôles et des normes entre les différentes pharmacopées utilisées au niveau international. En cette période de mondialisation, il faut désormais être capable de s'assurer que la qualité d'un médicament fabriqué dans un pays puisse être obtenue à partir d'une matière première provenant de l'autre bout du monde, tant que celle-ci respecte les normes des pharmacopées en vigueur. A l'inverse, ce médicament fabriqué peut être destiné à l'exportation et doit donc répondre aux règles et normes du pays destinataire. Au vu des flux de matières premières et de médicaments à travers le monde, ce travail d'harmonisation semble être une grande avancée dans le domaine pharmaceutique. Cependant, l'harmonisation entre les différentes pharmacopées est loin d'être atteinte. Aussi les monographies risquent-elles de fortement évoluer dans les années à venir.

# **Annexes**

**Tableau 1 : Tableau 2034.-1. - Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives**

Utilisation	Dose maximale journalière	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	$\leq 2$ g/jour	$> 0,05$ p.cent	Soit $> 0,10$ p.cent, soit $> 1,0$ mg/jour, en prenant le plus petit des deux	Soit $> 0,15$ p.cent, soit $> 1,0$ mg/jour, en prenant le plus petit des deux
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	$\geq 2$ g/jour	$> 0,03$ p.cent	$> 0,05$ p.cent	$> 0,05$ p.cent
Usage vétérinaire uniquement	Non applicable	$> 0,10$ p.cent	$> 0,20$ p.cent	$> 0,50$ p.cent

**Tableau 2 : Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutique (solvants à éviter)**

<b>Solvant</b>	<b>Limite de concentration (ppm)</b>	<b>Risque</b>
Benzène	2	Carcinogène
Tétrachlorure de carbone	4	Toxique et dangereux pour l'environnement
1,2-Dichloroéthane	5	Toxique
1,1-Dichloroéthène	8	Toxique
1,1,1-Trichloroéthane	1500	Dangereux pour l'environnement

**Tableau 3 : Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutique**

<b>Solvant</b>	<b>EJA (mg/jour)</b>	<b>Limite de concentration (ppm)</b>
Acétonitrile	4,1	410
Chlorobenzène	3,6	360
Chloroforme	0,6	60
Cyclohexane	38,8	3880
1,2-Dichloroéthène	18,7	1870
Dichlorométhane	6,0	600
1,2-Diméthoxyéthane	1,0	100
<i>N,N</i> -Diméthylacétamide	10,9	1090
<i>N,N</i> -Diméthylformamide	8,8	880
1,4-Dioxane	3,8	380
2-Ethoxyéthanol	1,6	160
Ethylèneglycol	6,2	620
Formamide	2,2	220
Hexane	2,9	290
Méthanol	30,0	3000
2-Méthoxyéthanol	0,5	50
Méthylbutylcétone	0,5	50
Méthylcyclohexane	11,8	1180
<i>N</i> -Méthylpyrrolidone	5,3	530
Nitrométhane	0,5	50
Pyrridine	2,0	200
Sulfolane	1,6	160
Tétrahydrofurane	7,2	720
Tétraline	1,0	100
Toluène	8,9	890
1,1,2-Trichloroéthène	0,8	80
Xylène*	21,7	2170

\*habituellement 60 pour cent de *m*-xylène, 14 pour cent de *p*-xylène, 9 pour cent d'*o*-xylène avec 17 pour cent d'éthylbenzène

**Tableau 4 : Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité**

Acide acétique	Ethanol	3-Méthyl-1-butanol
Acétone	Acétate d'éthyle	Méthyléthylcétone
Anisole	Ether éthylique	Méthylisobutylcétone
1-Butanol	Formate d'éthyle	2-Méthyl-1-propanol
2-Butanol	Acide formique	Pentane
Acétate de butyle	Heptane	1-Pentanol
<i>tert</i> -Butylméthyléther	Acétate d'isobutyle	1-Propanol
Cumène	Acétate d'isopropyle	2-Propanol
Diméthylsulfoxyde	Acétate de méthyle	Acétate de propyle

**Tableau 5 : Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut**

1,1-Diéthoxypropane	Méthylisopropylcétone
1,1-Diméthoxyméthane	Méthyltétrahydrofurane
2,2-Diméthoxypropane	Ether de pétrole
Isooctane	Acide trichloracétique
Ether isopropylique	Acide trifluoracétique

Tableau 6 Effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes : taux minimum où l'effet peut être observé (d'après *Agency for Toxic Substance and Disease Registry, 1990* ; cité dans Inserm, 1999).

	1500	
Décès →		
	1000	← Encéphalopathie
Encéphalopathie →		
Néphropathie →		← Anémie
Anémie →		← Longévité diminuée
Douleurs abdominales →		
	500	← Altération de la synthèse d'hémoglobine
		← Neuropathie périphérique
↘ Synthèse de l'hémoglobine →	400	← Infertilité masculine
		← Néphropathie
↘ Métabolisme de la vitamine D →	300	← Pression artérielle systolique ↗ (hommes)
		← Acuité auditive ↘
		← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (hommes)
↘ Vitesse de conduction nerveuse →	200	← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (femmes)
↗ Proto porphyrines érythrocytaires →		
↘ (?) Métabolisme de la vitamine D →		
↘ Toxicité neurologique →		
↘ QI →	100	← Hypertension ↗ (?)
↘ Audition →		
↘ Croissance →		
Passage placentaire →		

# **Bibliographie**



1.) BAUER M. *Analyse des solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques*. 20 p. [En ligne]. Disponible sur <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/qualite-et-securite-au-laboratoire-ti620/analyse-des-solvants-residuels-dans-les-produits-pharmaceutiques-p3260/>. (Page consultée le 9 novembre 2010).

2.) Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé. *Guide technique pour l'élaboration de monographies*. 5<sup>e</sup> Ed. 2010. 76 p [En ligne]. Disponible sur [http://www.edqm.eu/site/NOUVEAU\\_Guide\\_technique\\_pour\\_lelaboration\\_des\\_mono2pdf-fr-23393-2.html](http://www.edqm.eu/site/NOUVEAU_Guide_technique_pour_lelaboration_des_mono2pdf-fr-23393-2.html) (Page consultée le 27 mars 2011).

3.) Direction Européenne de la Qualité du Médicament. *Pharmacopée Européenne*. 4<sup>ème</sup> éd., Nördlingen (Allemagne) : Druckerei C. H. Beck, 2001, 9 volumes, 5258 p.

4.) Direction Européenne de la Qualité du Médicament. *Pharmacopée Européenne*. 5<sup>ème</sup> éd. Ligugé (France) : Aubin, 2004, 10 volumes, 5770 p.

5.) Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé. *Pharmacopée Européenne*. 6<sup>ème</sup> éd. Nördlingen (Allemagne) : Druckerei C. H. Beck, 2007, 10 volumes, 6499 p.

6.) Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé. *Pharmacopée Européenne*. 7<sup>ème</sup> éd. Nördlingen (Allemagne) : Druckerei C. H. Beck, 2010, 4 volumes, 4038 p.

7.) HARMON R.C., KININGHAM K.K., VALENTOVIC M.A. *Pyruvate reduces 4-aminophénol in vitro toxicity*. [En ligne]. Disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). (Page consulté le 26 mars 2011)

8.) Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. *Saturnisme : Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant.* [En ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>. (Page consultée le 30 mars 2011).

9.) Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Dossier web : Les solvants.* (Mise à jour le 21/10/2010). [En ligne]. Disponible sur <http://www.inrs.fr>. (Page consultée le 27 mars 2011).

10.) Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Dossier web : Les hydrocarbures halogénés.* (Mise à jour le 25/08/2006). [En ligne]. Disponible sur <http://www.inrs.fr>. (Page consultée le 27 mars 2011).

11.) Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Dossier web : Les hydrocarbures aromatiques.* (Mise à jour le 25/08/2006). [En ligne]. Disponible sur <http://www.inrs.fr>. (Page consultée le 27 mars 2011).

12.) Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Fiche solvants ED 4220 : Les solvants.* 6 p. [En ligne]. Disponible sur [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01\\_search\\_view/E554626E96E4EBD1C1256E1B0057F4EB/\\$File/ed4220.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_search_view/E554626E96E4EBD1C1256E1B0057F4EB/$File/ed4220.pdf). (Page consultée le 27 mars 2011).

13.) Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Fiche solvants ED4223 : Les hydrocarbures halogénés.* 8 p. [En ligne]. Disponible sur [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01\\_search\\_view/BEE9B43E0A4A3A7FC1256EAF0047C413/\\$File/ed4223.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_search_view/BEE9B43E0A4A3A7FC1256EAF0047C413/$File/ed4223.pdf). (Page consultée le 27 mars 2011).

14.) Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Fiche solvants ED4226 : Les hydrocarbures aromatiques*. 6 p. [En ligne]. Disponible sur [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01\\_search\\_view/2C5EA0451FEF2B7FC1256EAF00482A40/\\$File/ed4226.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_search_view/2C5EA0451FEF2B7FC1256EAF00482A40/$File/ed4226.pdf). (Page consultée le 27 mars 2011).

15.) Institut Universitaire de Médecine du Travail de Rennes. *Dangers toxiques de quelques solvants*. [En ligne]. Disponible sur <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/medtra/solvants.htm>. (Page consultée le 27 mars 2011).

16.) International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2 (R1)*. November 2005. 17 p. [En ligne]. Disponible sur [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf). (Page consultée le 25 Août 2010).

17.) KIRKACHARIAN S. *Chiralité et médicaments*. 16 p. [En ligne]. Disponible sur <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/qualite-et-securite-au-laboratoire-ti620/chiralite-et-medicaments-p3340/> (Page consultée le 28 février 2011).

18.) MIQUEL G. Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. *Rapport sur les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé*. [En ligne]. Disponible sur <http://www.senat.fr/rap/100-261/100-2611.pdf> (Page consultée le 27 mars 2011).

19.) PENNAFORTE S. *La contrefaçon des médicaments*. [En ligne]. Thèse d'état de docteur en pharmacie. Paris : Université de Paris V, 1999. 127 p. Disponible sur <http://www.chmp.org/pennaforte1.pdf>. (Page consultée le 1er novembre 2010)

20.) PICOT A. Congrès ADNO (29 Novembre 2003, Paris). *Intoxication de l'organisme par les métaux lourds et autres toxiques : le mercure, le plomb et le cadmium, trois métaux traces toxiques*. 14 p. [En ligne]. Disponible sur [http://www.amiesfrance.info/docs/donnees\\_scientifiques/Intox\\_organisme\\_métaux\\_lourds.pdf](http://www.amiesfrance.info/docs/donnees_scientifiques/Intox_organisme_métaux_lourds.pdf). (Page consultée le 27 mars 2011).

21.) Science Lab. *Material Safety Data Sheet benzoic acid*. Janvier 2010. 1 p. [En ligne]. Disponible sur [http://www.sciencelab.com/xMSDS-Benzoic\\_acid-9927096](http://www.sciencelab.com/xMSDS-Benzoic_acid-9927096). (Page consultée le 24 février 2011)

22.) Science Lab. *Material Safety Data Sheet para-aminophenol*. Janvier 2010. 1 p. [En ligne]. Disponible sur [www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9922896](http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9922896). (Page consultée le 24 février 2011)

# Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>Chapitre I : La Pharmacopée Européenne et ses prescriptions.....</b>	<b>11</b>
A. La Pharmacopée Européenne .....	12
B. Prescriptions réglementaires.....	13
1. Substances pour usage pharmaceutique (2034).....	13
2. Chapitre 5.10.Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique.....	14
3. Chapitre 5.4.Solvants résiduels .....	15
<b>Chapitre II : Les impuretés dans les produits pharmaceutiques et leurs dangers.....</b>	<b>22</b>
A. Notions de toxicité .....	23
B. Impuretés organiques .....	24
C. Impuretés inorganiques .....	26
D. Solvants résiduels .....	27
E. Cas des fraudes .....	29

<b>Chapitre III : Principe d'une monographie : évolution des connaissances d'une matière</b>	<b>32</b>
.....	
A. Essais qualitatifs .....	33
B. Essais semi-quantitatifs .....	34
1. Caractérisation générale .....	35
2. Détermination de la fraction inorganique .....	35
3. Détermination de l'eau .....	36
4. Evaluation des caractéristiques acido-basiques.....	36
5. Substances apparentées et autres substances décelables .....	37
C. Essais quantitatifs .....	38
<b>Chapitre IV : Evolution des techniques analytiques au cours des éditions de la Pharmacopée Européenne.....</b>	<b>40</b>
A. Identifications .....	41
B. Essais limites .....	42
1. Passage CCM à CLHP ou CPG.....	42
2. Conservation ou ajout d'une CCM.....	43
3. Modifications mineures.....	44
4. Modification des limites d'impuretés .....	45
C. Dosages .....	46
<b>Conclusion .....</b>	<b>47</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>50</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>56</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.