

Informations générales

Nouvelle expression des critères d'acceptation pour l'essai des substances apparentées

Pour information des parties concernées

Jusqu'à présent, dans les monographies de la Pharmacopée Européenne, les critères d'acceptation spécifiés pour les substances apparentées étaient en règle générale exprimés en termes de comparaison de pics (« ... au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin ... »), ce qui, à strictement parler, revient à une simple décision de type oui/non et non à un véritable résultat quantitatif.

Or, les exigences figurant dans les monographies de la Ph. Eur. pour les substances apparentées ayant été adaptées aux principes du guideline ICH Q3A(R2) et du guideline VICH 10, de nombreux utilisateurs ont demandé l'application d'un format similaire pour l'expression des critères d'acceptation dans les monographies de la Ph. Eur. Une enquête a été publiée dans Pharmeuropa 22.2.

Sur la base des commentaires reçus, il a été décidé :

- d'appliquer la nouvelle expression des critères d'acceptation par des valeurs numériques pour les nouvelles monographies et les projets de révision majeure, dans la mesure du possible,
- de maintenir les monographies existantes dans le style « comparatif », dans l'attente d'une révision majeure.

La manière d'exprimer les critères sera sans incidence sur la validité de l'essai en tant que tel. Les déclarations correspondantes seront donc ajoutées aux Prescriptions générales et au chapitre 5.10. Contrôle des impuretés.

Les intervenants et groupes d'experts seront invités à appliquer le modèle de style suivant quand ils rédigeront ou soumettront des propositions de texte.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).
Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.

Mélange de solvants : eau R, méthanol R (10:90 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de modélone dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de modélone pour identification des pics SCR (contenant les impuretés C, D et F) dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'impureté B de modélone SCR dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,10$ m, $\varnothing = 4,0$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 μ m).

Phase mobile :

- phase mobile A : mélangez 10 volumes d'acétonitrile R et 90 volumes d'une solution de dihydrogénophosphate de potassium R à 0,68 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'hydroxyde de potassium 0,5 M,
- phase mobile B : mélangez des volumes égaux d'acétonitrile R et d'une solution de dihydrogénophosphate

de potassium R à 0,68 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'hydroxyde de potassium 0,5 M,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 – 3	60	40
3 – 16	60 → 49	40 → 51

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 10 μ L.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la modélone pour identification des pics SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et F ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport à la modélone (temps de rétention = environ 6 min) : impureté C = environ 0,4 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- résolution : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté D et à la modélone ; au minimum 1,5 entre les pics dus à la modélone et à l'impureté F.

Calcul des teneurs pour cent :

- pour l'impureté B, utilisez la concentration de l'impureté B dans la solution témoin (c),
- pour l'impureté C, multipliez la surface du pic par un facteur de correction de 1,5,
- pour les impuretés autres que B, utilisez la concentration de la modélone dans la solution témoin (a).

Limites :

- *impureté B* : au maximum 0,3 pour cent,
- *impureté C* : au maximum 0,2 pour cent,
- *impureté D* : au maximum 0,15 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- *total* : au maximum 0,6 pour cent,
- *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : E, F, G, H, I.