



quanto possibile) e qualificazione delle impurezze sono egualmente validi per tali classi di sostanze.

### **Basi per la elaborazione delle monografie della Farmacopea Europea**

Le monografie della Farmacopea Europea sono elaborate per le sostanze presenti nei prodotti medicinali autorizzati dalle autorità competenti dei Paesi firmataridella *Convenzione relativa alla elaborazione di una Farmacopea Europea*. Conseguentemente queste monografie non coprono necessariamente tutte le fonti, delle sostanze per uso farmaceutico presenti sulmercato mondiale.

Le impurezze organiche e inorganiche presenti in quelle sostanze che sono state valutate dalle autorità competenti sono qualificate rispetto alla sicurezza d'uso al massimo contenuto autorizzato (per la dose massima giornaliera), a meno che nuovi dati posteriori alla valutazione sulla sicurezza d'uso ne giustifichino dei limiti più bassi.

Le monografie della Farmacopea Europea sulle sostanze per uso farmaceutico sono elaborate da gruppi di esperti e gruppi di lavoro in collaborazione con le autorità nazionali di farmacopea, le autorità competenti per l'autorizzazione all'immissione al commercio, con i laboratori nazionali di controllo e il laboratorio della Farmacopea Europea; sono anche assistiti dai produttori delle sostanze e/o dai fabbricanti di prodotti farmaceutici che utilizzano tali sostanze.

### **Controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico**

La qualità delle sostanze, per quel che riguarda le impurezze, è controllata da un insieme di saggi prescritti nelle monografie. Questi saggi riguardano le impurezze organiche e inorganiche rilevanti in connessione con la fonte di provenienza delle sostanze attive contenute nei prodotti medicinali autorizzati.

Il controllo dei solventi residui è l'oggetto delle disposizioni contenute nella monografia generale *Sostanze per uso farmaceutico (2034)* e nel capitolo generale *5.4 Solventi residui*. Il certificato di adeguatezza di una monografia della Farmacopea Europea indica, per una sostanza di una precisa fonte di provenienza, i solventi residui che sono controllati insieme ai criteri di accettazione specificati e il metodo di controllo convalidato qualora questo differisca da quelli descritti nel capitolo generale *2.4.24 Identificazione e controllo*

*dei solventi residui*.

Le monografie delle sostanze chimiche organiche di norma hanno un saggio dal titolo "Sostanze correlate" che riguarda impurezze organiche pertinenti.

A questo saggio possono essere aggiunti altri saggi specifici nel caso in cui il saggio generale non controlla una data impurezza o quando dei motivi particolari (per esempio ragioni connesse alla sicurezza d'uso) giustificano di prescrivere un controllo speciale.

Quando una monografia non contiene il saggio "Sostanze correlate" (o equivalente) ma solamente dei saggi specifici, l'utilizzatore di una sostanza deve comunque assicurarsi che il controllo delle impurezze organiche sia adeguato; quelle il cui tenore è superiore alla soglia di identificazione devono essere identificate (nella misura possibile) e quelle il cui tenore è superiore alla soglia di qualificazione debbono, salvo giustificazione, essere qualificate (vedi anche la sezione "Raccomandazioni agli utilizzatori delle monografie di sostanze attive").

Nel caso in cui una monografia controlli sostanze con profili di impurezze diversi, si può avere sia un singolo saggio per le sostanze correlate che copra tutte le impurezze menzionate nella sezione Impurezze, sia un insieme di saggi che permettano il controllo di tutti i profili di impurezze conosciute. È allora possibile verificare la conformità alla monografia applicando solamente quei saggi che sono pertinenti al profilo di impurezza noto per la fonte di provenienza della sostanza. Alcune istruzioni per il controllo delle impurezze possono essere incluse nella sezione Produzione di una monografia, per esempio quando il solo metodo analitico appropriato per il controllo di una data impurezza deve essere effettuato dal produttore in quanto il metodo è tecnicamente troppo complesso per essere di uso generale o non può essere applicato alla sostanza farmaceutica finale e/o quando la convalida del processo di produzione (inclusa la fase di purificazione) costituisce una garanzia di controllo sufficiente.

### **Sezione Impurezze nelle monografie sulle sostanze attive**

La sezione Impurezze di una monografia riporta la lista delle impurezze (con la struttura e la denominazione chimica quando possibile) generalmente organiche che sono rivelate dai saggi

prescritti nella monografia stessa. Questa informazione è basata sui dati disponibili al momento della elaborazione o della revisione della monografia e non è necessariamente esaustiva.

La sezione comprende le impurezze specificate e, quando indicato, le altre impurezze rivelabili.

Le *impurezze specificate* hanno un criterio di accettazione non più grande di quello autorizzato dalle autorità competenti.

Le *altre impurezze rivelabili* sono delle impurezze potenziali con una struttura definita ma normalmente non presenti, al di sopra della soglia di identificazione, nelle sostanze usate nei prodotti medicinali che sono stati autorizzati dalle autorità competenti dei Paesi firmatari della Convenzione. Vengono riportate nella sezione Impurezze per informazione.

Nel caso in cui in una sostanza attiva viene trovata una impurezza diversa dalle impurezze specificate è responsabilità dell'utilizzatore della sostanza verificare se tale impurezza deve essere identificata/qualificata tenendo conto del suo contenuto, natura, dose massima giornaliera, soglia di identificazione/qualificazione in accordo con la monografia generale *Sostanze per uso farmaceutico (2034)* sezione Sostanze correlate.

Da notare che, per le sostanze che hanno esclusivo uso veterinario, vengono applicate delle soglie specifiche.

### **Interpretazione del saggio per le sostanze correlate nelle monografie sulle sostanze attive**

Una monografia specifica su una sostanza per uso farmaceutico deve essere letta e interpretata congiuntamente con la monografia generale sulle *Sostanze per uso farmaceutico (2034)*.

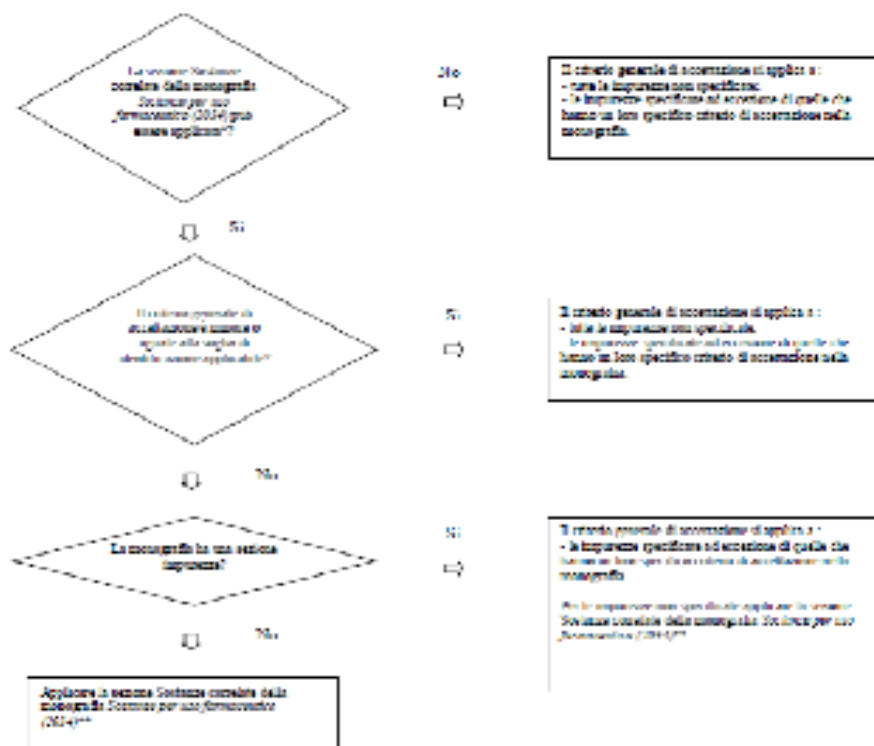
Quando per le impurezze (“qualunque altra impurezza”, “altre impurezze”, “qualunque impurezza”) è prescritto un criterio di accettazione

generale che equivale a un contenuto nominale superiore alla soglia di identificazione applicabile per la sostanza considerata (vedi *Sostanze per uso farmaceutico (2034)*), questo limite si applica unicamente alle impurezze specificate menzionate nella sezione Impurezze.

Se sono presenti altre impurezze è opportuno determinare, alla luce delle disposizioni della monografia generale, se è necessario identificarle (nella misura possibile), dichiararle, specificarle e qualificarle. L'utilizzatore della sostanza ha la responsabilità di determinare la validità dei criteri di accettazione per le impurezze non riportate nella sezione Impurezze e citate come “altre impurezze rivelabili”.

I criteri di accettazione per il saggio delle sostanze correlate sono presentati in modi differenti all'interno delle monografie esistenti; l'albero decisionale (Figura 5.10.1) può essere d'aiuto nell'interpretazione dei criteri generali di accettazione e della loro correlazione con la sezione Impurezze della monografia.

I criteri generali di accettazione per le “altre” impurezze sono espressi in vari modi all'interno delle monografie: “ogni altra impurezza”, “altre impurezze”, “ogni impurezza”, “ogni macchia”, “ogni banda”, etc. I criteri generali di accettazione si possono applicare solo a certe impurezze specificate oppure alle impurezze non specificate e a certe impurezze specificate, in relazione alla natura della sostanza attiva e alla soglia di identificazione applicabile. In attesa di un adattamento editoriale delle monografie già pubblicate che utilizzino una terminologia inequivocabile, può essere usato l'albero decisionale (Figura 5.10.-1) per determinare il criterio di accettazione che deve essere applicato.



\*I requisiti di questa sezione si applicano alle sostanze attive, ad eccezione di: prodotti biologici e biotecnologici; oligonucleotidi; prodotti radiofarmaceutici; prodotti di fermentazione e prodotti semisintetici da essi derivati; prodotti grezzi di origine animale o vegetale; prodotti a base di piante.

\*\*Per applicare la sezione Sostanze correlate della monografia *Sostanze per uso farmaceutico (2034)*:

- deve essere definito un criterio individuale di accettazione per ogni impurezza che può essere presente sopra la soglia di identificazione;
- deve essere possibile identificare ogni impurezza con un criterio di accettazione superiore alla soglia di identificazione;
- ogni impurezza con un criterio di accettazione superiore alla soglia di qualificazione deve essere qualificata.

Figura 5.10. -1. Albero decisionale per l'interpretazione dei criteri generali di accettazione per le "altre" impurezze all'interno delle monografie.

### Raccomandazioni agli utilizzatori delle monografie delle sostanze attive.

Le monografie danno delle specifiche atte a garantire un'adeguata qualità delle sostanze con profili di impurezze corrispondenti a quelli presi in considerazione durante l'elaborazione e/o revisione delle monografie stesse. E' responsabilità dell'utilizzatore di una sostanza verificare che la monografia permetta un controllo adeguato delle impurezze per una sostanza per uso farmaceutico da una data fonte, specialmente mediante l'uso della procedura di certificazione di adeguatezza delle monografie della Farmacopea Europea.

Una monografia con un saggio per le sostanze correlate basato su un metodo quantitativo (come cromatografia liquida, gas cromatografia ed elettroforesi capillare) garantisce un adeguato controllo delle impurezze, per una sostanza ottenuta da una data fonte, se le impurezze presenti in

quantità superiore alla soglia di identificazione applicabile sono impurezze specificate riportate nella sezione Impurezze.

Se la sostanza contiene impurezze diverse da quelle menzionate nella sezione Impurezze è necessario verificare che tali impurezze siano rivelabili mediante il metodo descritto nella monografia. In caso contrario, dovrà essere sviluppato un nuovo metodo e dovrà essere richiesta la revisione della monografia.

In base ai contenuti trovati e ai limiti proposti, dovrà essere considerata l'identificazione e/o la qualificazione di queste impurezze.

Quando un solo saggio sulle sostanze correlate copre diversi profili di impurezze, dovranno essere riportate nel certificato di analisi solo le impurezze per il profilo noto per una singola fonte della sostanza, a meno che il detentore della autorizzazione all'immissione in commercio non

utilizzi delle sostanze attive che hanno differenti profili di impurezze.

### **Identificazione delle impurezze (assegnazione dei picchi)**

Quando una monografia ha un limite singolo per una impurezza, è spesso necessario definire dei mezzi per l'identificazione di tale impurezza, per esempio mediante una sostanza di riferimento, un cromatogramma rappresentativo o la ritenzione relativa.

L'utilizzatore della sostanza può trovare necessario identificare delle impurezze diverse da quelle per le quali la monografia fornisce un mezzo di identificazione, come ad esempio nel caso in cui si vuole verificare l'applicabilità della specifica per un dato profilo di impurezze in confronto con la sezione Impurezze. La Farmacopea Europea non fornisce sostanze di riferimento, cromatogrammi rappresentativi o informazioni sulle ritenzioni relative oltre quanto riportato nella monografia. Gli utilizzatori dovranno perciò applicare le tecniche scientifiche di identificazione al momento disponibili.

### **Nuove impurezze. Impurezze specificate al di sopra del limite specificato**

Quando un nuovo processo di fabbricazione o una modifica ad un processo consolidato dà luogo alla formazione di una nuova impurezza è necessario applicare quanto disposto dalla monografia *Sostanze per uso farmaceutico (2034)* in relazione alla identificazione e qualificazione e verificare l'adeguatezza della monografia al controllo della nuova impurezza.

Il certificato di adeguatezza costituisce uno strumento che conferma, per una sostanza di una data fonte, che la nuova impurezza è adeguatamente controllata o propone un metodo di controllo con un criterio di accettazione definito. In questo secondo caso dovrà essere iniziato il processo di revisione della monografia.

Qualora un nuovo processo di fabbricazione o una modifica ad un processo consolidato dia luogo alla formazione di una impurezza specificata in quantità superiore al limite specificato, è necessario applicare quanto previsto dalla monografia *Sostanze per uso farmaceutico (2034)* in relazione alla qualificazione.

### **Espressione dei criteri di accettazione**

Nelle monografie i criteri di accettazione per le sostanze correlate sono espressi in termini di confronto di area del picco (saggi comparativi) oppure come valori numerici.

### **Metodi cromatografici.**

Il capitolo generale 2.2.46 *Tecniche di separazione cromatografica* tratta i vari aspetti del controllo delle impurezze.

Sono comunque disponibili nel sito Web del EDQM informazioni, se considerate utili, sul nome commerciale delle colonne, altri reagenti e apparecchiature ritenute idonee durante la elaborazione delle monografie,

### **GLOSSARIO**

***Altre impurezze rivelabili:*** impurezze potenziali con struttura definita rivelabili mediante i saggi della monografia, ma che non sono normalmente presenti al di sopra della soglia di identificazione nelle sostanze usate per i prodotti medicinali autorizzati dalle competenti autorità dei Paesi firmatari della Convenzione.

Sono impurezze non specificate e vengono pertanto limitate mediante un criterio di accettazione generale.

***Concentrazione nominale:*** la concentrazione di una impurezza calcolata sulla base della concentrazione della soluzione di riferimento prescritta e tenendo conto del fattore di correzione prescritto.

***Impurezza:*** qualunque componente di una sostanza per uso farmaceutico diverso dalla entità chimica definita come sostanza.

***Impurezza identificata:*** una impurezza per la quale è stata ottenuta una caratterizzazione strutturale.

***Impurezza non identificata:*** impurezza le cui caratteristiche strutturali non sono state definite e che viene definita unicamente mediante proprietà analitiche qualitative (ad esempio, ritenzione relativa).

***Impurezza non specificata:*** impurezza limitata da un criterio di accettazione generale e non individualmente riportata con il suo criterio di accettazione specifico.

***Impurezza potenziale:*** una impurezza che teoricamente può formarsi nel processo di fabbricazione o durante la conservazione. Può o non può essere effettivamente presente nella sostanza.

Quando è noto che una impurezza potenziale sia

rilevata dai saggi della monografia ma non è noto che sia normalmente presente nelle sostanze usate nei prodotti medicinali autorizzati dalle autorità competenti dei Paesi firmatari della Convenzione, essa verrà inclusa, per informazione, nella sezione Impurezze sotto la voce *Altre impurezze rivelabili*.

**Impurezza specificata:** una impurezza che in una monografia è individualmente elencata e limitata con uno specifico criterio di accettazione. Una impurezza specificata può essere sia identificata che non identificata.

**Limite di esclusione:** contenuto nominale al quale o al di sotto del quale, nei saggi cromatografici, i picchi/segnali non sono presi in considerazione per il calcolo della somma delle impurezze. I valori numerici del limite di esclusione e della soglia di dichiarazione sono generalmente gli stessi.

**Qualificazione:** il processo di acquisizione e di valutazione dei dati che permettono di stabilire la “sicurezza biologica” di una singola impurezza, o di un profilo di impurezze, al livello(i) specificato(i).

**Soglia di dichiarazione:** il limite al di sopra del quale una impurezza deve essere dichiarata. Sinonimo: livello di dichiarazione.

**Soglia di identificazione:** il limite al di sopra del quale una impurezza deve essere identificata.

**Soglia di qualificazione:** il limite al di sopra del quale una impurezza deve essere qualificata.

**Sostanze correlate:** il titolo usato nelle monografie per i saggi generali relativi alle impurezze organiche.