

SOSTANZE PER USO FARMACEUTICO*Corpora ad usum pharmaceuticum***DEFINIZIONE**

Le sostanze per uso farmaceutico sono sostanze organiche o inorganiche, utilizzate come sostanze attive o eccipienti per la produzione di prodotti medicinali per uso umano o veterinario. Possono essere ottenute da fonti naturali o prodotte per estrazione da materiali grezzi, per fermentazione o per sintesi.

Questa monografia generale non si applica alle droghe vegetali, alle droghe vegetali per preparazioni omeopatiche, alle preparazioni a base di droghe vegetali, agli estratti, alle tinture madri per preparazioni omeopatiche che sono oggetto di monografie generali separate (*Droghe vegetali (1433)*, *Droghe vegetali per preparazioni omeopatiche (2045)*, *Preparazioni a base di droghe vegetali (1434)*, *Estratti (0765)*, *Tinture madri per preparazioni omeopatiche (2029)*).

Non si applica alle materie prime per preparazioni omeopatiche tranne quando nella parte non omeopatica della Farmacopea, è presente la monografia individuale per la sostanza in questione.

Questa monografia generale non si applica ai precursori chimici per preparazioni radiofarmaceutiche che sono l'argomento di una monografia separata (*Precursori chimici per preparazioni radiofarmaceutiche (2902)*).

Quando una sostanza per uso farmaceutico non descritta in una monografia individuale della Farmacopea viene usata in un prodotto medicinale preparato per le speciali esigenze di singoli pazienti, l'osservanza di quanto previsto dalle specifiche della presente monografia generale viene decisa alla luce di una valutazione di rischio che prende in considerazione sia il tipo di qualità disponibile della sostanza che il suo uso previsto.

Quando i prodotti medicinali sono fabbricati utilizzando sostanze per uso farmaceutico di origine umana o animale, si applicano i requisiti del capitolo 5.1.7. *Sicurezza virale*.

Le sostanze per uso farmaceutico possono essere utilizzate sia come tali che come materie prime di una successiva formulazione per la preparazione di prodotti medicinali. In funzione del tipo di formulazione, alcune sostanze possono essere usate

sia come sostanze attive che come eccipienti. Le sostanze solide possono essere compattate, rivestite, granulate, polverizzate fino ad una certa finezza o possono essere sottoposte ad altri trattamenti.

Una monografia è applicabile ad una sostanza trattata con un eccipiente solo quando tale trattamento viene menzionato nella sezione Definizione della monografia.

Sostanza per uso farmaceutico di qualità speciale. Salvo indicazione diversa o limitazione specifica nelle monografie individuali, una sostanza per uso farmaceutico è destinata all'uso umano e veterinario, ed è di qualità appropriata per la produzione di tutte le forme farmaceutiche nelle quali può essere utilizzata.

Polimorfismo. Le monografie individuali generalmente non specificano forme cristalline o amorfe, a meno che non sia influenzata la biodisponibilità. Tutte le forme di una sostanza per uso farmaceutico soddisfano ai requisiti della monografia, se non diversamente indicato.

PRODUZIONE

Le sostanze per uso farmaceutico sono prodotte mediante procedure destinate ad assicurare una qualità riproducibile, e soddisfano ai requisiti della monografia individuale o alle specifiche approvate.

La produzione delle sostanze attive deve essere condotta in accordo alle norme di buona pratica di fabbricazione.

Per il controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico si applicano le disposizioni del capitolo generale 5.10.

Che sia o no specificato nella monografia individuale che la sostanza per uso farmaceutico:

- è una proteina ricombinante o un'altra sostanza ottenuta in seguito a modificazione genetica, la sostanza soddisfa, se del caso, anche ai requisiti della monografia generale sui *Prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (0784)*;
- è ottenuta da animali suscettibili alle encefalopatie spongiformi trasmissibili diverse dall'infezione sperimentale, la sostanza soddisfa, se del caso, anche ai requisiti della monografia generale sui *Prodotti aventi il rischio di trasmettere gli agenti delle encefalopatie spongiformi animali (1483)*;
- è una sostanza ottenuta mediante un processo di fermentazione, in cui i microrganismi interessati

siano o no modificati mediante procedimenti tradizionali o mediante la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA), la sostanza soddisfa, se del caso, ai requisiti della monografia generale *Prodotti di fermentazione (1468)*.

Se durante la produzione sono utilizzati solventi, essi devono essere di qualità appropriata. Inoltre, sono da prendere in considerazione la loro tossicità e il loro livello residuo (5.4). Se durante la produzione è usata acqua, essa deve essere di qualità appropriata.

L'identità delle impurezze elementari derivate dall'utilizzo di catalizzatori e reagenti aggiunti intenzionalmente è nota e devono essere stabilite strategie per il loro controllo, utilizzando i principi di gestione del rischio.

Se le sostanze sono prodotte o trattate per ottenere una certa forma o qualità, quella forma specifica o qualità della sostanza soddisfa ai requisiti della monografia. Alcuni saggi correlati con la funzionalità possono essere descritti per il controllo di proprietà suscettibili di influenzare l'idoneità della sostanza e conseguentemente le proprietà delle forme farmaceutiche preparate da essa.

Le *sostanze polverizzate* possono essere trattate in modo da ottenere un certo grado di finezza (2.9.35).

Le *sostanze compattate* sono trattate al fine di aumentare le dimensioni delle particelle, di ottenere particelle di una forma specifica e/o di aumentare la massa della sostanza per unità di volume.

Le *sostanze attive rivestite* sono costituite da particelle della sostanza attiva rivestite con uno o più eccipienti appropriati.

Le *sostanze attive granulate* sono particelle con dimensione e/o forma specifica prodotte mediante granulazione a partire direttamente dalla sostanza attiva o mediante l'uso di uno o più appropriati eccipienti.

Se le sostanze sono trattate con eccipienti, questi soddisfano ai requisiti della loro monografia o, qualora non esista tale monografia, alle specifiche approvate.

Quando le sostanze attive sono state trattate con eccipienti per produrre, ad esempio, sostanze rivestite o granulate, il trattamento deve essere fatto nel rispetto della buona pratica di fabbricazione (GMP) e le sostanze trattate sono considerate come intermedi nella fabbricazione di un prodotto medicinale.

CARATTERI

Le indicazioni che figurano nella sezione Caratteri (per es. indicazioni circa la solubilità o una temperatura di decomposizione) non devono essere interpretate in senso stretto, e non costituiscono specifiche. Esse sono riportate come informazione.

Quando una sostanza può presentare polimorfismo, questo può essere segnalato nella sezione Caratteri al fine di attirare l'attenzione dell'utilizzatore su questa caratteristica di cui si deve tener conto durante la formulazione di una preparazione.

IDENTIFICAZIONE

Nel caso in cui la sezione Identificazione di una monografia individuale contenga le sottosezioni *Prima identificazione* e *Seconda identificazione*, il saggio o i saggi che costituiscono la *Prima identificazione* possono essere usati in qualunque circostanza.

Il saggio o i saggi che costituiscono la *Seconda identificazione* possono essere utilizzati nelle farmacie a condizione che possa essere dimostrato che la sostanza o la preparazione sia completamente tracciabile con un lotto per il quale sia certificata la conformità a tutti gli altri requisiti della monografia. Alcune monografie forniscono due o più serie di saggi come prima identificazione che sono equivalenti e possono essere utilizzati indipendentemente. Uno o più di queste serie contengono normalmente un riferimento incrociato a un saggio contenuto nella sezione *Saggi* della monografia. Ciò può essere utilizzato per semplificare il lavoro dell'analista che effettua l'identificazione e i saggi prescritti. Per esempio, una serie di saggi di identificazione presenta un riferimento ad un test di purezza enantiomerica mentre un'altra serie di saggi rinvia a un saggio di rotazione ottica specifica: lo scopo dei due è lo stesso, cioè la verifica che è presente l'enantiomero corretto.

SAGGI

Polimorfismo (5.9). Se la natura di una forma cristallina o amorfa impone certe restrizioni per essere usata nelle preparazioni, la natura della specifica forma cristallina o amorfa viene identificata, la sua morfologia è adeguatamente controllata e la sua identità è riportata in etichetta.

Sostanze correlate. Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le impurezze organiche presenti nelle sostanze attive devono essere dichiarate, identificate ogni volta che sia possibile, e qualificate così come indicato nella Tabella 2034.-1 o nella tabella 2034.-2 per i peptidi ottenuti per sintesi chimica.

Tabella 2034. -1. *Dichiarazione, identificazione e qualificazione delle impurezze organiche nelle sostanze attive.*

| Uso | Dose massima giornaliera | Soglia di dichiarazione | Soglia di identificazione | Soglia di qualificazione |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Uso umano o uso umano e veterinario | ≤ 2 g/giorno | > 0,05 per cento | > 0,10 per cento o assunzione quotidiana > 1,0 mg (la più bassa delle due) | > 0,15 per cento o assunzione quotidiana > 1,0 mg (la più bassa delle due) |
| Uso umano o uso umano e veterinario | > 2 g/giorno | > 0,03 per cento | > 0,05 per cento | > 0,05 per cento |
| Uso solo veterinario | Non applicabile | > 0,1 per cento | > 0,2 per cento | > 0,5 per cento |

Tabella 2034-2. *Dichiarazione, identificazione e qualificazione delle impurezze organiche nei peptidi ottenuti da sintesi chimica.*

| Limite di dichiarazione | Limite di identificazione | Limite di qualificazione |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| > 0,1 per cento | > 0,5 per cento | > 1,0 per cento |

Particolari limiti possono essere applicati per quelle impurezze che hanno una non comune attività, o che danno luogo a effetti farmacologici inaspettati o a effetti tossici.

Per impurezze reattive nei confronti del DNA devono essere soddisfatti i requisiti stabiliti dalla linea guida ICH M7 *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk* per le sostanze attive da utilizzare in prodotti medicinali per uso umano, nei casi definiti nello scopo della linea guida.

Qualora una monografia individuale non preveda un adeguato controllo per una nuova impurezza, deve essere sviluppato un saggio adeguato per tale controllo e incluso nelle specifiche della sostanza.

Questi requisiti non si applicano ai prodotti biologici e biotecnologici, agli oligonucleotidi, ai prodotti di fermentazione e ai prodotti semisintetici da questi derivati, ai prodotti grezzi di derivazione animale o vegetale, o ai prodotti medicinali di origine vegetale.

Impurezze elementali. La dose giornaliera permessa

per le impurezze elementali (p.es. come inclusa nella linea guida ICH Q3D, i cui principi sono riportati nel capitolo generale 5.20 *Impurezze elementali*) si applica al prodotto medicinale formulato. Le monografie individuali delle sostanze per uso farmaceutico non riportano pertanto le specifiche per le impurezze elementali, se non prescritto in modo diverso.

Solventi residui. Il contenuto di solventi residui è limitato secondo i principi definiti nel capitolo generale (5.4), usando il metodo generale (2.4.24) o un altro metodo appropriato.

Nel caso in cui viene effettuata la determinazione quantitativa di un solvente residuo, ma non viene eseguito un saggio per la perdita all'essiccamento, il contenuto di solvente residuo deve essere preso in considerazione per il calcolo del contenuto della sostanza attiva, del potere rotatorio specifico e della assorbanza specifica.

Qualità microbiologica. Le monografie individuali riportano i criteri di accettabilità della qualità microbiologica quando tale controllo è necessario. La tabella 5.1.4-2. *Criteri di accettabilità della qualità microbiologica delle sostanze per uso farmaceutico non sterili* nel capitolo 5.1.4. *Qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche* fornisce raccomandazioni sulla qualità microbiologica che sono di rilevanza generale per le sostanze soggette a contaminazione microbica. A seconda della natura della sostanza e dell'uso previsto, possono essere giustificati differenti criteri di accettazione.

Sterilità (2.6.1). Le sostanze per uso farmaceutico destinate alla preparazione di forme farmaceutiche sterili senza essere sottoposte ad un ulteriore appropriato procedimento di sterilizzazione, o presentate come sostanze sterili, soddisfano al saggio di sterilità.

Endotossine batteriche (2.6.14). Le sostanze per uso farmaceutico soddisfano al saggio per le endotossine batteriche se sono etichettate come sostanze esenti da endotossine batteriche o se sono destinate all'uso nella produzione di preparazioni parenterali o di preparazioni per irrigazione che non prevedono una ulteriore adeguata procedura per la rimozione delle endotossine batteriche. Il limite, se non indicato nella monografia individuale, è determinato in

accordo con le raccomandazioni del capitolo generale 5.1.10 Linee guida per il saggio delle endotossine batteriche.

Pirogeni (2.6.8). Le sostanze per uso farmaceutico per le quali è giustificato l'utilizzo del saggio per i pirogeni al posto del saggio per le endotossine batteriche e che sono presentate come sostanze esenti da pirogeni, soddisfano al saggio per i pirogeni. Il limite e il metodo di saggio da utilizzare sono indicati nella monografia individuale o approvati dall'autorità competente. Il saggio per le endotossine batteriche può sostituire quello per i pirogeni sulla base di un'appropriata convalida dei saggi per le endotossine batteriche e i pirogeni.

Proprietà supplementari. Il controllo di proprietà supplementari (per es. le caratteristiche fisiche, le caratteristiche correlate con la funzionalità) può essere necessario per alcuni singoli processi di fabbricazione o per alcune formulazioni. Gradi di qualità particolari di una sostanza (come sterile, esente da endotossine, apirogena ecc.) possono essere ottenute con processi di produzione quali quelli utilizzati per la produzione di preparazioni per uso parenterale o di altre forme farmaceutiche, e i requisiti appropriati possono essere specificati nella monografia individuale.

DOSAGGIO

Se non diversamente giustificato e autorizzato, il titolo delle sostanze per uso farmaceutico viene determinato mediante metodi appropriati.

ETICHETTE

In generale, l'etichetta è disciplinata da accordi internazionali e da regolamenti sovranazionali e nazionali. Le indicazioni che figurano sotto la voce Etichette non sono dunque complete e, inoltre, sono obbligatorie ai fini della Farmacopea solo le specifiche necessarie a dimostrare la conformità o meno ai requisiti della monografia. Tutte le altre informazioni sono indicate a titolo di raccomandazione. Quando nella Farmacopea è usato il termine "etichetta", le indicazioni possono apparire sul contenitore, sulla confezione, su un foglietto che accompagna la confezione o sul certificato di analisi allegato al prodotto come deciso dall'autorità competente.

Se del caso, l'etichetta prevede le indicazioni che la sostanza è:

- destinata a un uso specifico,
- di una forma cristallina distinta,
- di uno specifico grado di finezza,
- compattata,
- rivestita,
- granulata,
- sterile,
- esente da endotossine batteriche,
- esente da pirogeni,
- contenente agenti di scorrimento.

Se del caso, l'etichetta riporta:

- il grado di idratazione,
- il nome e la concentrazione di ogni eccipiente.