



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

PRÉSENCE D'IMPURETÉS DANS LES NOUVELLES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES À USAGE VÉTÉRINAIRE VICH GL10

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01



Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

**PRÉSENCE D'IMPURETÉS DANS LES NOUVELLES SUBSTANCES
PHARMACEUTIQUES À USAGE VÉTÉRINAIRE**

TABLE DES MATIÈRES

1. PRÉAMBULE	4
2. CLASSIFICATION DES IMPURETÉS	4
3. CRITÈRES DE DÉCLARATION ET DE CONTRÔLE DES IMPURETÉS ...	5
3.2 Impuretés inorganiques	6
3.3 Solvants	6
4. MÉTHODES D'ANALYSE	6
5. DÉCLARATION DE LA TENEUR EN IMPURETÉS DES LOTS	7
6. LIMITES DES SPÉCIFICATIONS POUR LES IMPURETÉS	7
7. QUALIFICATION DES IMPURETÉS	9
8. NOUVELLES IMPURETÉS	9
9. GLOSSAIRE	10
10. ANNEXE I : RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTS SEUILS	13
11. ANNEXE II : ARBRE DÉCISIONNEL POUR LES ÉTUDES D'INNOCUITÉ	14

PRÉSENCE D'IMPURETÉS DANS LES NOUVELLES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES À USAGE VÉTÉRINAIRE

1. PRÉAMBULE

Le présent document est un guide indiquant la marche à suivre pour présenter une demande d'homologation de la teneur et de la qualification des impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses à usage vétérinaire, produites par synthèse chimique et non encore approuvées dans une région ou un État membre. Des approches différentes peuvent être adoptées si elles satisfont aux exigences d'application des lois, des règlements ou les deux. Cette ligne directrice ne concerne pas la réglementation des nouvelles substances médicamenteuses utilisées à l'étape des essais cliniques des médicaments en développement. Elle ne s'applique pas non plus aux substances biologiques et aux produits de la biotechnologie, aux peptides, aux oligonucléotides, aux substances radiopharmaceutiques, ni à leurs dérivés semi-synthétiques et aux produits de leur fermentation, aux produits à base d'herbes médicinales ni aux substances brutes d'origine animale ou végétale.

Les impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses sont traitées sous deux angles différents :

L'aspect *chimique*, comprenant la classification et la caractérisation des impuretés, la production de rapports, l'établissement de spécifications et un bref exposé des méthodes d'analyse; et,

L'aspect de *l'innocuité*, comprenant des lignes directrices spécifiques pour la qualification des impuretés qui n'étaient pas présentes, ou qui l'étaient, mais en concentrations notablement plus élevées, dans les lots de la nouvelle substance médicamenteuse utilisée dans les études d'innocuité et les essais cliniques. Des valeurs de seuil sont définies, au-dessous desquelles la qualification n'est pas nécessaire.

2. CLASSIFICATION DES IMPURETÉS

Les impuretés peuvent être classées dans les catégories suivantes :

- Impuretés organiques (liées à la nature du procédé et du médicament)
- Impuretés inorganiques
- Résidus de solvants

Les impuretés organiques peuvent apparaître au cours de la fabrication et (ou) de l'entreposage de la nouvelle substance médicamenteuse. Leurs caractéristiques peuvent être connues ou non, elles peuvent être volatiles ou non et elles comprennent :

- les matières premières;
- les sous-produits;
- les intermédiaires;
- les produits de dégradation;
- les réactifs, les ligands et les catalyseurs.

Les impuretés inorganiques peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles sont connues et comprennent :

- les réactifs, les ligands et les catalyseurs;
- les métaux lourds;
- les sels inorganiques;
- d'autres substances (p. ex. les adjuvants de filtration, le charbon de bois, etc.)

Les solvants sont des liquides organiques ou inorganiques utilisés au cours de la fabrication. Comme leur toxicité est généralement connue, il est facile de choisir les méthodes de vérification appropriées.

Sont exclus du présent document : les contaminants étrangers qui ne devraient pas apparaître dans les nouvelles substances médicamenteuses – ils concernent plutôt les bonnes pratiques de fabrication (BPF); les formes polymorphes, propriété de la nouvelle substance médicamenteuse à l'état solide; les impuretés énantiomorphes.

3. CRITÈRES DE DÉCLARATION ET DE CONTRÔLE DES IMPURETÉS

3.1 Impuretés organiques

Le demandeur doit faire un résumé des impuretés réelles et éventuelles qui sont le plus susceptibles d'apparaître pendant la synthèse, la purification et l'entreposage de la nouvelle substance médicamenteuse. Cette liste d'impuretés doit être établie d'après une appréciation scientifique solide des réactions chimiques nécessaires à la synthèse, des impuretés présentes dans les matières premières qui pourraient influencer sur le profil des impuretés de la nouvelle substance médicamenteuse et des produits de dégradation possibles. L'examen de la question peut se limiter aux impuretés que l'on peut raisonnablement s'attendre à voir apparaître, compte tenu des réactions chimiques et des conditions présentes.

De plus, le demandeur doit donner un aperçu des études en laboratoire menées pour détecter les impuretés dans la nouvelle substance médicamenteuse. Cet aperçu doit comprendre les résultats des tests réalisés sur des lots fabriqués pendant le développement et sur des lots fabriqués selon le procédé commercial proposé, ainsi que les résultats des études de dégradation intentionnelle ayant servi à déceler les impuretés éventuelles qui pourraient apparaître pendant l'entreposage. L'évaluation du procédé commercial proposé peut être reportée jusqu'à ce que le premier lot soit produit à des fins de commercialisation. Le profil des impuretés des lots de la substance médicamenteuse destinés à être commercialisés doit être comparé à celui des lots utilisés pour le développement, et tout écart doit être expliqué.

Les études visant à caractériser la structure des impuretés présentes dans la nouvelle substance médicamenteuse et dont le taux apparent est supérieur ou égal à 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I) (p. ex. calculé à l'aide du facteur de réponse à la nouvelle substance médicamenteuse) doivent être décrites. Il est important de noter que toutes les impuretés récurrentes présentes à un taux supérieur ou égal à 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I) dans les lots fabriqués selon le procédé commercial proposé doivent être caractérisées. Il en va de même pour les produits de dégradation mis en évidence dans les études de stabilité effectuées dans les conditions d'entreposage recommandées. Lorsqu'il est impossible d'établir les caractéristiques d'une impureté, il faut

joindre à la demande un résumé des essais en laboratoire prouvant que les tentatives ont été infructueuses. Si des essais ont été réalisés pour caractériser des impuretés dont le taux est inférieur ou égal à 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I), il est bon d'en faire état.

De façon générale, il n'est pas nécessaire de caractériser les impuretés dont le taux apparent est inférieur à 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I). Il faut toutefois tenter de caractériser les impuretés éventuelles que l'on croit particulièrement puissantes, produisant des effets toxiques ou pharmacologiques à un taux inférieur à 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I). Dans tous les cas, les impuretés doivent être qualifiées de la façon décrite ci-dessous. Habituellement, les résultats analytiques obtenus entre 0,05 % et 0,09 % sont arrondis au nombre le plus près, soit 0,1 %, mais pour les besoins des présentes lignes directrices, de telles valeurs ne seraient pas arrondies à 0,1 % et ces impuretés ne demanderaient aucune caractérisation. Le même principe s'applique lorsque le seuil de caractérisation est fixé à 0,2 %.

3.2 Impuretés inorganiques

Les impuretés inorganiques sont généralement décelées et quantifiées par des méthodes officinales ou d'autres méthodes appropriées. La contamination de la nouvelle substance médicamenteuse par des catalyseurs doit être évaluée en cours de développement. La nécessité d'inclure ou non des impuretés inorganiques dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse doit faire l'objet d'un examen. Les valeurs limites doivent être établies en fonction des normes officinales ou de données reconnues sur l'innocuité.

3.3 Solvants

La question du contrôle de résidus de solvants utilisés pour la fabrication de la nouvelle substance médicamenteuse doit être traitée. Tout solvant qui peut être présent dans la nouvelle substance doit être quantifié par des méthodes d'analyse offrant une sensibilité de détection adéquate, soit des méthodes officinales ou d'autres méthodes appropriées. Les valeurs limites doivent être établies en fonction des normes officinales ou de données reconnues sur l'innocuité en tenant compte de la dose, de la durée du traitement et de la voie d'administration. Il faut prêter une attention particulière au dosage des solvants toxiques utilisés pendant la fabrication.

4. MÉTHODES D'ANALYSE

La demande d'homologation doit comprendre des données prouvant que les méthodes d'analyse ont été validées et conviennent à la détection et au dosage des impuretés. Les différences entre les méthodes d'analyse utilisées au cours du développement et celles proposées pour le produit commercial doivent être expliquées dans la demande.

Les impuretés organiques peuvent être mesurées au moyen de différentes techniques, y compris celles qui permettent de comparer le résultat d'analyse d'une impureté à une norme de référence appropriée ou à la réponse de la nouvelle substance médicamenteuse elle-même. Les normes de référence utilisées dans les méthodes d'analyse de contrôle des impuretés doivent être évaluées et caractérisées en fonction de leur utilisation projetée. Il est acceptable d'utiliser la substance médicamenteuse pour estimer la teneur en impuretés. Même dans les cas où les facteurs de réponse ne sont pas semblables, cette méthode peut quand même être acceptable, à la condition qu'un facteur de correction soit appliqué ou que le taux d'impuretés soit, en fait, surestimé. Les spécifications et les méthodes d'analyse servant à estimer la teneur en impuretés, caractérisées ou non, sont souvent fondées sur des

hypothèses d'analyse (p. ex. une réaction semblable du détecteur, etc.), qui doivent être exposées dans la demande d'homologation.

5. DÉCLARATION DE LA TENEUR EN IMPURETÉS DES LOTS

Les résultats d'analyse doivent être fournis pour tous les lots de la nouvelle substance médicamenteuse utilisés dans les essais cliniques et les études sur l'innocuité et la stabilité, de même que pour les lots représentatifs du procédé commercial proposé. La teneur en une impureté donnée, caractérisée ou non, ou la teneur totale en impuretés de ces lots de la nouvelle substance médicamenteuse doit être déclarée et les méthodes d'analyse exposées. Il est recommandé de présenter les données sous forme de tableau (p. ex. tableau). Les impuretés doivent être désignées par un numéro de code ou par un descripteur approprié, par exemple le temps de rétention. Les teneurs en impuretés présentes mais au-dessous du seuil de dosage validé n'ont pas à être déclarées. Si les méthodes d'analyse changent au cours du développement, il faut préciser la méthode qui a permis d'obtenir les résultats déclarés. Il faut alors fournir les renseignements pertinents sur la validation ainsi que les chromatogrammes représentatifs. Les chromatogrammes de ces lots représentatifs, provenant d'études de validation des méthodes montrant la séparation et la détectabilité des impuretés (p. ex. des échantillons dopés) et d'autres analyses courantes des impuretés peuvent faire office de profils représentatifs des impuretés. Le demandeur doit s'assurer que les profils complets des impuretés, c'est-à-dire les chromatogrammes, de chaque lot sont disponibles sur demande.

Un tableau doit être joint montrant le lien entre un lot donné de la nouvelle substance médicamenteuse et toutes les études d'innocuité et les essais cliniques dans lesquels la substance a été utilisée.

Pour chaque lot de la nouvelle substance médicamenteuse, le rapport doit mentionner :

- le numéro et la taille du lot;
- la date de fabrication;
- le lieu de fabrication;
- le procédé de fabrication;
- la teneur en une impureté donnée et la teneur totale en impuretés;
- l'utilisation des lots;
- les renvois aux méthodes d'analyse utilisées.

6. LIMITES DES SPÉCIFICATIONS POUR LES IMPURETÉS

Les spécifications d'une nouvelle substance médicamenteuse doivent comprendre des valeurs limites pour les impuretés. Les études de stabilité, les études de mise au point du procédé chimique et les analyses systématiques des lots peuvent servir à prévoir quelles impuretés pourraient se retrouver dans le produit commercial. Le choix des impuretés qui figureront dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse doit être arrêté en fonction des impuretés décelées dans les lots fabriqués selon le procédé commercial proposé. Ces impuretés devant être incluses dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse sont appelées « impuretés spécifiées » dans les présentes lignes directrices. Elles peuvent être caractérisées ou non, et devraient être mentionnées individuellement dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse.

Il faut expliquer les raisons pour lesquelles les impuretés figurent ou non dans les spécifications et joindre une analyse des profils d'impuretés obtenus pour les lots ayant servi aux études sur l'innocuité et aux essais cliniques, ainsi qu'une étude du profil des impuretés du produit fabriqué selon le procédé

commercial proposé. Les impuretés spécifiques caractérisées doivent être mentionnées, de même que les impuretés récurrentes non caractérisées dont le taux estimé est supérieur ou égal à 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I). Pour les impuretés particulièrement puissantes ou produisant des effets toxiques ou des effets pharmacologiques imprévus, la limite de détection/dosage des méthodes d'analyse doit correspondre aux concentrations auxquelles les impuretés doivent être contrôlées. Quant aux impuretés non caractérisées, le procédé et les hypothèses avancées pour établir leur concentration doivent être clairement indiqués. Les impuretés non caractérisées incluses dans les spécifications doivent être désignées par une expression descriptive référant à l'analyse qualitative appropriée (p. ex. « non caractérisée A », « non caractérisée avec rétention relative de 0,9, etc.) Enfin, il faut inclure une valeur limite de spécification générale d'au plus 0,1 % ou 0,2 % (voir l'annexe I) pour toutes les impuretés non caractérisées.

Les valeurs limites ne peuvent être établies à une valeur supérieure à la concentration en impuretés qui peut être justifiée par des données sur l'innocuité et, à moins que ces dernières n'indiquent le contraire, en deçà de la concentration que l'on peut obtenir par le procédé de fabrication et mesurer par les méthodes d'analyse. Autrement dit, lorsque l'innocuité ne pose pas de problèmes, les spécifications concernant les impuretés doivent être fondées sur les données obtenues pour les lots de la nouvelle substance médicamenteuse, ce qui permet d'avoir suffisamment de latitude pour tenir compte des écarts normaux de fabrication et d'analyse, ainsi que des caractéristiques de stabilité de la nouvelle substance médicamenteuse. Bien que l'on s'attende à des écarts normaux de fabrication, des variations importantes du taux d'impuretés d'un lot à l'autre peuvent être le signe que le procédé de fabrication de la nouvelle substance médicamenteuse n'est pas adéquatement contrôlé et validé.

Pour résumer, les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse doivent comprendre, s'il y a lieu, des valeurs limites pour les types d'impuretés suivants :

Impuretés organiques

- chaque impureté spécifiée caractérisée;
- chaque impureté spécifiée non caractérisée dont le taux est supérieur ou égal à 0,1 %* ou 0,2 % (voir l'annexe I);
- toute impureté non spécifiée dont la valeur limite est inférieure à 0,1 %* ou 0,2 % (voir l'annexe I); nota : voir également la partie 8 intitulée « nouvelles impuretés »;
- la teneur totale en impuretés.

Résidus de solvants

Impuretés inorganiques

En général, l'addition des valeurs d'analyse et des teneurs en impuretés peut servir à obtenir un bilan massique pour l'échantillon analysé. Il n'est pas nécessaire que le bilan massique totalise exactement 100 %, étant donné l'erreur analytique associée à chaque méthode d'analyse. L'addition des teneurs en impuretés et des valeurs d'analyse peut parfois être trompeuse, notamment lorsque la méthode d'analyse n'est pas spécifique (p. ex. le titrage potentiométrique) et la teneur en impuretés est assez élevée.

7. QUALIFICATION DES IMPURETÉS

On appelle qualification le processus de collecte et d'évaluation des données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un profil donné d'une impureté au(x) taux spécifié(s). Le demandeur doit justifier le choix des valeurs limites pour l'impureté en se fondant sur des principes d'innocuité. La concentration de toute impureté présente dans une nouvelle substance médicamenteuse qui a été correctement analysée au cours d'études sur l'innocuité et (ou) d'essais cliniques est considérée comme qualifiée. Les impuretés qui sont aussi des métabolites importants que l'on retrouve dans les essais sur l'animal et (ou) l'être humain ne nécessitent pas de qualification supplémentaire. Un taux d'une impureté qualifiée supérieur à celui que l'on trouve dans une nouvelle substance médicamenteuse peut également être justifié d'après une analyse de la quantité réelle d'impuretés administrée au cours d'études d'innocuité antérieures.

Si l'on ne dispose pas de données pour qualifier la spécification de la teneur en impureté que l'on propose, il peut être nécessaire de réaliser des essais en vue de les recueillir si le seuil de qualification habituellement reconnu dépasse 0,5 %.

Des seuils plus élevés ou plus bas pour la qualification des impuretés peuvent être justifiés pour des médicaments donnés, selon les données scientifiques et le risque potentiel, y compris les effets de classes de médicaments et l'expérience clinique. Par exemple, la qualification peut être particulièrement importante lorsqu'on possède des renseignements selon lesquels de telles impuretés dans certains médicaments ou classes thérapeutiques ont été associées antérieurement à des réactions indésirables chez les animaux. Dans de tels cas, un seuil de qualification plus faible peut être approprié. À l'inverse, un seuil de qualification plus élevé peut être approprié pour certains médicaments lorsque les craintes relatives à l'innocuité sont moindres que d'habitude pour des paramètres semblables (p. ex. espèces animales, effets liés à la classe de médicaments, aspects cliniques, etc.) Des facteurs techniques (capacité de fabrication et méthode de contrôle) peuvent être pris en compte dans le cadre de la justification du choix d'autres seuils. Les suggestions d'autres seuils seront étudiées au cas par cas.

L'arbre décisionnel pour les études d'innocuité (annexe II) fait état des éléments à prendre en considération pour la qualification des impuretés lorsque les seuils sont dépassés. Dans certains cas, il peut être plus simple de faire baisser le taux d'impuretés sous le seuil que de fournir des données sur l'innocuité. Ou bien, il peut exister dans les publications scientifiques des données pertinentes permettant la qualification d'une impureté. Si aucune de ces deux situations ne se présente, il faudra probablement procéder à des études supplémentaires sur l'innocuité. Les études nécessaires à la qualification d'une impureté dépendront de plusieurs facteurs dont l'espèce animale, la dose quotidienne, la voie d'administration et la durée du traitement. De façon générale, de telles études sont réalisées sur la nouvelle substance médicamenteuse contenant les impuretés à surveiller, bien que les études sur des impuretés isolées soient acceptables.

8. NOUVELLES IMPURETÉS

Au cours d'un programme de mise au point d'un médicament, le profil qualitatif d'une impureté dans la nouvelle substance médicamenteuse peut changer, ou une nouvelle impureté peut apparaître en

raison d'une modification dans la voie de synthèse, d'une optimisation du procédé, d'une mise à l'échelle, etc. De nouvelles impuretés peuvent être caractérisées ou non. Face à de tels changements, il faut se demander s'il est nécessaire de qualifier la teneur en impureté, à moins qu'elle soit inférieure aux valeurs de seuil susmentionnées. Il faut consulter l'arbre décisionnel pour les études d'innocuité (annexe II) lorsqu'une nouvelle impureté dépasse le seuil. Les études d'innocuité doivent comparer la nouvelle substance médicamenteuse contenant un taux représentatif de la nouvelle impureté avec un produit qualifié antérieurement, bien que les études sur des impuretés isolées soient également acceptables (ces études n'ont pas toujours une pertinence clinique). Une impureté non spécifiée présente à un taux supérieur à 0,1 % ou 0,2 % (voir annexe I) mais inférieure à 0,5 % (seuil de qualification) doit être caractérisée et spécifiée avant de libérer un lot destiné à l'usage commercial. Cette présence doit être communiquée correctement aux organismes de réglementation en fonction des exigences régionales.

9. GLOSSAIRE

Contaminant étranger :	Impureté provenant d'une source autre que le procédé de fabrication.
Énantiomère :	Composé ayant la même formule moléculaire que la substance médicamenteuse, mais dont l'arrangement spatial des atomes dans la molécule est différent; ces composés sont l'image-miroir l'un de l'autre et ne sont pas superposables.
Études de mise au point du procédé chimique :	Études en vue de la mise à l'échelle, de l'optimisation et de la validation du procédé de fabrication d'une nouvelle substance médicamenteuse.
Impureté :	Tout constituant de la nouvelle substance médicamenteuse qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la nouvelle substance médicamenteuse.
Impureté caractérisée :	Impureté dont on connaît les caractéristiques structurales.
Impureté éventuelle :	Impureté qui pourrait, théoriquement, apparaître au cours du procédé de fabrication ou être générée par celui-ci; elle peut être présente ou non dans la nouvelle substance médicamenteuse.
Impureté non caractérisée :	Impureté qui est définie uniquement par les propriétés mises en évidence par l'analyse qualitative (p. ex. temps de rétention chromatographique).
Impureté spécifiée :	Impureté caractérisée ou non que l'on choisit d'inclure dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse, qui est spécifiquement mentionnée et assortie de valeurs limites pour assurer son innocuité et sa qualité.

Impureté toxique :	Impureté ayant une activité biologique indésirable importante.
Information sur l'innocuité :	Documentation prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un certain profil d'impuretés à la (aux) concentration(s) spécifiée(s).
Intermédiaire :	Substance produite au cours de la synthèse et qui doit subir d'autres modifications au niveau moléculaire pour devenir la nouvelle substance médicamenteuse.
Ligand :	Agent ayant une forte affinité pour un ion métallique.
Matière première :	Substance utilisée pour la synthèse de la nouvelle substance médicamenteuse et qui constitue l'un des éléments structuraux d'un intermédiaire et (ou) de la nouvelle substance médicamenteuse; généralement, les matières premières sont disponibles dans le commerce et ont une structure et des propriétés chimiques et physiques bien définies.
Nouvelle substance médicamenteuse :	Fragment de molécule désigné ayant des propriétés thérapeutiques et qui n'a jamais été approuvé dans une région donnée ou un État membre (on l'appelle aussi nouvelle entité moléculaire ou nouvelle entité chimique). Il peut s'agir d'un complexe, d'un ester simple ou d'un sel d'une substance médicamenteuse approuvée antérieurement.
Polymorphisme :	Présence de différentes formes cristallines de la même substance médicamenteuse.
Produit à base d'herbes médicinales :	Produit médical contenant exclusivement des ingrédients actifs d'origine végétale et (ou) une préparation médicamenteuse d'origine végétale. Dans certaines cultures, des substances inorganiques ou d'origine animale peuvent aussi être présentes.
Profil des impuretés :	Description des impuretés caractérisées et non caractérisées qui sont présentes dans une nouvelle substance médicamenteuse.
Qualification :	Collecte et évaluation de données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un certain profil d'impuretés à la (aux) concentration(s) spécifiée(s).
Réactif :	Substance autre qu'une matière première ou un solvant qui est utilisée pour fabriquer la nouvelle substance médicamenteuse.
Seuil de dosage	

- validé : Pour les impuretés dont le taux est de 0,1 %, le seuil de dosage validé doit être inférieur ou égal à 0,05 %. Les impuretés présentes à des concentrations plus élevées peuvent avoir des seuils de dosage plus élevés.
- Solvant : Liquide inorganique ou organique utilisé comme véhicule pour la préparation de solutions ou de suspensions au cours de la synthèse d'une nouvelle substance médicamenteuse.

10. ANNEXE I : RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTS SEUILS

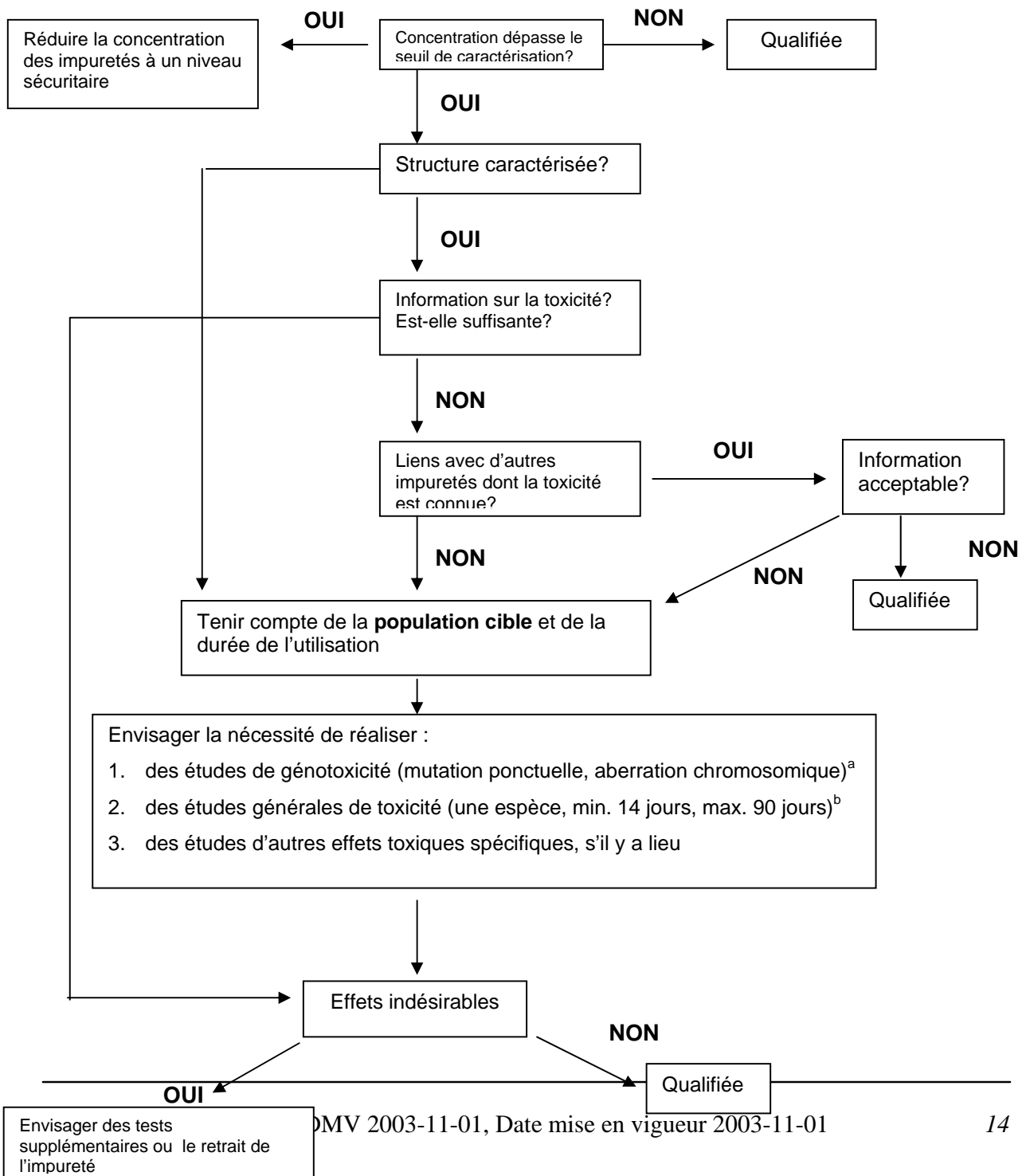
	Substance médicamenteuse
Caractérisation	0,1 %* 0,2 %**
Déclaration	selon l'ICH*
Qualification	0,5 %

* **substance médicamenteuse à usage vétérinaire et humain**

** **substance médicamenteuse à usage vétérinaire, non utilisée en médecine humaine**

Ces seuils ne s'appliquent pas aux substances médicamenteuses destinées à l'usage humain.

11. ANNEXE II : ARBRE DÉCISIONNEL POUR LES ÉTUDES D'INNOCUITÉ



Notes à propos de l'annexe II

- a) Si nécessaire, il faut procéder à une étude de base sur le potentiel génotoxique. Deux études *in vitro*, l'une visant à déceler les mutations ponctuelles et l'autre visant à détecter les aberrations chromosomiques, sont considérées comme un minimum acceptable.
- b) Si des études générales de toxicité sont souhaitables, elles devraient être conçues de façon à permettre la comparaison entre la substance qualifiée et la substance non qualifiée. La durée de l'étude devrait être établie en fonction de données pertinentes et l'étude devrait être réalisée sur l'espèce la plus susceptible de permettre la mise en évidence de la toxicité de l'impureté. En général, une durée minimale de 14 jours et maximale de 90 jours est acceptable.