

# CONTRÔLE DE QUALITE DES MÉDICAMENTS

Direction des laboratoires et des Contrôles

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



**Pr. Pierre-Antoine BONNET**

**Directeur scientifique Site Montpellier-Vendargues**

# LES CONTROLES DES GENERIQUES PAR LES LABORATOIRES DE L'AFSSAPS

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



→ **EVALUATION**

ETABLISSEMENT DES REPERTOIRES DES GENERIQUES

→ **INSPECTION**

CONTRÔLES B.P.F. DES GENERIQUES

→ **CONTRÔLE**

GENERIQUES INSCRITS AUX REPERTOIRES

- IDENTIFICATION / DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF
- QUALITE MICROBIOLOGIQUE
- TESTS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES EN FONCTION DE LA FORME PHARMACEUTIQUE

# LES GENERIQUES

## LES CONTROLES EN LABORATOIRE



- 1 GROUPE GENERIQUE
- LA REFERENCE ET SES GENERIQUES
- LES PRODUITS FINIS
- LE DOSSIER « LE PLUS ACTUALISE »

- - -

UNE SERIE D'ANALYSES AU MEME MOMENT – PAR LES MEMES AGENTS – AVEC LES MEMES EQUIPEMENTS – SUR LES MEMES PARAMETRES

- - -

VISION GLOBALE SUR LA QUALITE DES PRODUITS ET LES DIFFERENCES ENTRE LES PRODUITS

- - -

Nécessité de transfert de méthode

Adaptation pour les analyses d'une méthode validée

Procédure EDQM/OMCL: Validation restreinte



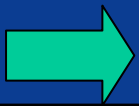
### Guideline PA/PH OMCL (05) 47 (actualisée en 2007)

#### Guideline ICH (Q2R1 – part 1 et part 2) « Validation of Analytical Procedures »

Données de validation pour dossier d'AMM.

Données de validation doivent démontrer que les critères des tests appliqués et les critères d'acceptation sont suffisants pour garantir une qualité reproductible du médicament à libération et un contrôle approprié de la stabilité

Nécessité d'adaptation pour un laboratoire officiel de contrôle



S'assurer de la pertinence et de la validité des résultats

**Nécessité de vérifier que la méthode d'analyse peut être transférée de façon adéquate dans les conditions de travail du lab. de contrôle.**

- Vérification des conditions d'essai: résolution dans une méthode chromatographique, répétabilité d'injections,...
- Vérification de la limite de quantification (LOQ)
- Vérification de l'extraction, de la dérivation, ...
- Vérification de la fidélité de la méthode.....

**Différentes approches selon les besoins d'analyse:**

- **Transfert de méthode validée**
- **Screening (Evaluation rapide ou restreinte de conformité)**
- **Développement d'une nouvelle procédure analytique**

### PRODUIT FINI

**Composition exacte du médicament non précisée (matrice excipient)**

**Identification** : Validation non exigée

**Substances apparentées**

⇒ **Spécificité** : non interférence avec les excipients

⇒ **Limite de Quantification (LOQ)**

**Dosage**

**Spécificité**

**Exactitude** : recouvrement: au moins 1 détermination

**Fidélité** :

**Répétabilité**: 2 déterminations au minimum

**Linéarité**: 3 points de mesure autour de la valeur nominale

## PRODUIT FINI

### Médicaments de formulations comparables

**Identification** : Validation non exigée

#### Substances apparentées

- ⇒ **Spécificité** : non interférence avec les excipients
- ⇒ **Limite de Quantification (LOQ)**
- ⇒ **Fidélité/exactitude** (dans la totalité de l'intervalle)

#### Dosage

**Spécificité**: non interférence avec les excipients

**Exactitude**: autour de la teneur nominale

**Fidélité** : **Répétabilité**: 2 déterminations au minimum

**Linéarité**: 3 points de mesure autour de la valeur nominale



# Transfert de méthode

## Principe actif → Produit fini



## Influence de la matrice (formulation/excipients) du produit fini

### Substances apparentées

**Spécificité**

**Limite de quantification**

**Fidélité et exactitude**

### Dosage

**Spécificité:** non interférence avec les excipients

**Exactitude:** autour de la teneur nominale

**Fidélité : Répétabilité:** 2 déterminations au minimum

**Linéarité:** 3 points de mesure autour de la valeur nominale

**Screening:** Analyse effectuée quand nécessité d'une réponse rapide (urgence) et/ou en absence de données de validation

**Validation minimale:**

**Identification**

Spécificité

**Substances apparentées**

Spécificité

Limite de Quantification (LOQ)

Fidélité: dans la totalité de l'intervalle

**Dosage**

Spécificité: non interférence avec excipients et impuretés

Fidélité : autour de la valeur nominale

# Contrôle des Génériques

## Transfert de méthodes



**TABLE**

Type of analytical procedure	IDENTIFICATION	TESTING FOR IMPURITIES		ASSAY
		quantitat. limit		- dissolution (measurement only) - content/potency
Accuracy	-	+	-	+
Precision				
Repeatability	-	+	-	+
Interm.Precision	-	+(1)	-	+(1)
Specificity (2)	+	+	+	+
Detection Limit	-	-(3)	+	-
Quantitation Limit	-	+	-	-
Linearity	-	+	-	+
Range	-	+	-	+

- signifies that this characteristic is not normally evaluated
- + signifies that this characteristic is normally evaluated
- (1) in cases where reproducibility (see glossary) has been performed, intermediate precision is not needed
- (2) lack of specificity of one analytical procedure could be compensated by other supporting analytical procedure(s)
- (3) may be needed in some cases

# BILAN DES CONTRÔLES DES GÉNÉRIQUES PAR L'AFSSAPS (1999 – 2006)



**1845 produits**  
**(2157 lots)**

	REFERENCES		GENÉRIQUES		Test statistique
	Nombre de spécialités	Nombre NC (% NC)	Nombre de spécialités	Nombre NC (% NC)	
<b>Contrôles systématiques (1999-2006)</b>	314	19 (6,05 %)	1136	102 (8,98 %)	NS
<b>Enquête Dissolution (2001-2003)</b>	17	0	30	3 (10 %)	NS
<b>Contrôles motivés (2000-2006)</b>	62	15 (24,19 %)	286	44 (15,38 %)	NS

# CAUSES DE NON CONFORMITE

## Tous types de programmes confondus



	Princeps (N=393 somme des 3 programmes)	Spécialités génériques (N=1452 somme des 3 programmes)
Teneur en Principe Actif	3 (0,8%)	20 (1,4%)
Contamination croisée	1 *	
Tests galéniques (hors sécabilité)	4	7
Sécabilité	18 (4,6%)	68 (5,2%)
Caractères organoleptiques	3 (0,8%)	37 (2,5%)
Masse moyenne/Uniformité de masse	3 (0,8%)	12 (0,8%)
pH		3
Essais de dissolution		6
Présence d'impuretés hors normes	2	4
Contamination microbiologique	1	2
Étiquetage		2
1 spécialité peut présenter plusieurs types de non-conformités		

\* Contamination d'un lot de Bromazepam par de l'Amitriptyline

## **ACTIONS ENTREPRISES PAR L' Afssaps**

Suivi des réunions non-conformités inter-directions



<b>Inspections</b>	<b>20</b>
<b>Retraits de lots</b>	<b>11</b>
<b>Modifications de méthode /dossier/fabrication</b>	<b>78</b>
<b>Re-contrôles, contrôles d'autres lots/spécialités</b>	<b>29</b>
<b>Modifications de conditionnement</b>	<b>4</b>
<b>Modifications de formule</b>	<b>2</b>
<b>Arrêts de fabrication</b>	<b>3</b>
<b>Informations Inspection Etrangère</b>	<b>3</b>
<b>En cours</b>	<b>17</b>

**167 Actions menées pour un total de 1845 spécialités analysées, soit en moyenne 1 action pour 11 produits contrôlés**

# LES MEDICAMENTS ANTI RETROVIRAUX

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



# Contrôle des Médicaments en Procédure Centralisée



Paramètres à contrôler  
par le laboratoire de contrôle

NAME OF MEDICINAL PRODUCT  .....	Application number: EMEA/ / /
	Authorisation number: EU/ /
Active substance  .....	<input type="checkbox"/> NCE <input type="checkbox"/> Other
<b>Active substance</b> (please see covering letter)	<b>Comments</b> (specification and test method, when appropriate)
<input type="checkbox"/> No control <input type="checkbox"/> Identity <input type="checkbox"/> Assay / activity <input type="checkbox"/> Purity (Main impurities - Manufacturing) <input type="checkbox"/> Other parameters	
<b>Products specifications should be critically reviewed to select the relevant quality test parameters to be carried out by the testing OMCLs as part of this post-authorisation control exercise</b>	
<b>Medicinal Product</b>	<b>Comments</b> (specification and test method, when appropriate)
<input type="checkbox"/> No control <input type="checkbox"/> Identity <input type="checkbox"/> Assay / activity <input type="checkbox"/> Purity (main impurities - stability) <input type="checkbox"/> Dissolution <input type="checkbox"/> Uniformity of content <input type="checkbox"/> Moisture Content <input type="checkbox"/> Other parameters	
<b>Recommendation, when applicable, on pharmaceutical form / strength / presentation to be tested</b>	

**Please record below the name, organisation and telephone number of a contact person**

Name: \_\_\_\_\_

Organisation: \_\_\_\_\_

Telephone Nr.: \_\_\_\_\_

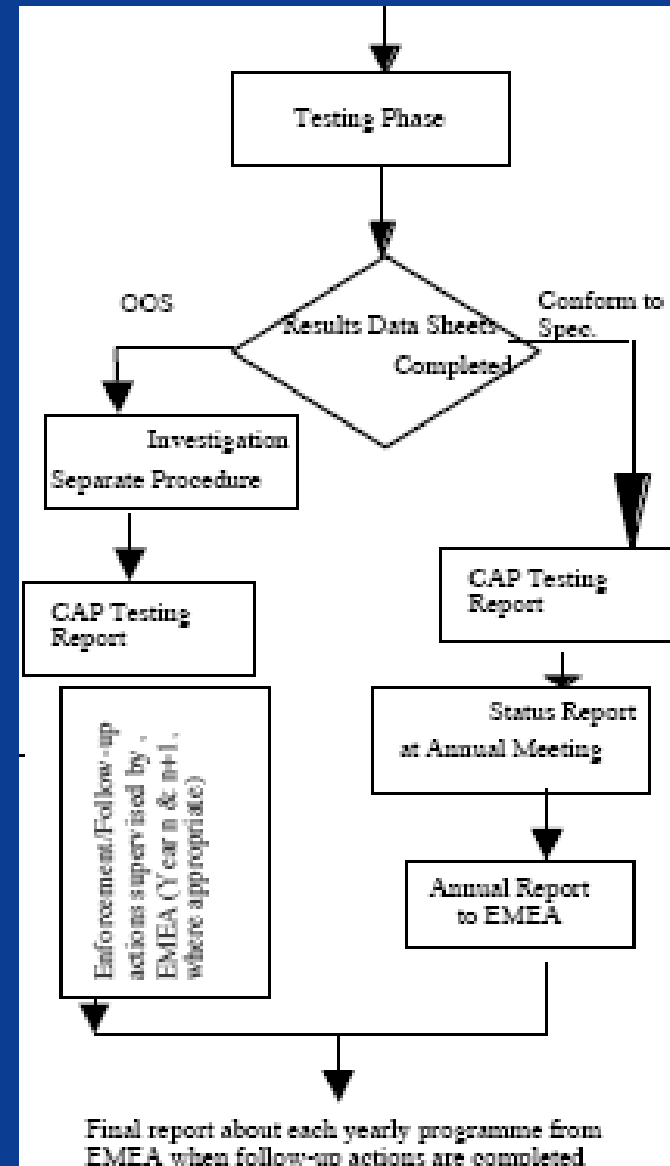


# Contrôle des Médicaments en Procédure Centralisée CAP



## Procédure Centralisée EDQM

[www.edqm.eu/medias/fichiers/CAP\\_Operational\\_Procedure.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/CAP_Operational_Procedure.pdf)



# Critères d'appartenance au réseau européen des OMCLs



The National Competent Authority must be assured that a laboratory which is appointed as OMCLs should fulfil the following criteria to enable the laboratory full access to the OMCL network and thus to confirm its status as OMCL within the network:

- The appointed control laboratory should be organised in such a way which confirms independence regarding the testing and control of medicinal products
- Scientific judgement and conclusions on results of control activities need to be independent
- The control activities of the appointed laboratory should be publicly funded. Where fees for official activities are received these arrangements should be organised such that the payments do not affect the independence of the laboratory
- Any possible conflicts of interest should be clearly stated and assessed and where necessary a register of interests should be prepared
- The member state for which the appointed control laboratory is performing testing shall have implemented the Ph.Eur. as a common standard in the national rules governing medicinal products
- The appointing Competent Authority should provide the appointed control laboratories within the OMCL network with a clear mandate as to their responsibilities and duties; in this context some Competent Authorities may wish to retain within the regulatory organisation certain specific duties
- Any testing activities, which are sub-contracted should be clearly defined and subject to technical, impartiality and confidentiality agreements (in line with the requirements of ISO/IEC 17025)
- Implementation of the ISO/IEC 17025 standard in relation to OMCL activities.

# Contrôle des ARV en France et en Europe:



- ARV: Médicaments en procédure européenne (CAP):
  - Evaluation centralisée par l'EMA
  - Inspections coordonnées par l'EMA
  - Contrôles en laboratoire coordonnés par l'EDQM

## CONTROLES EN LABORATOIRE

- prélèvements dans différents pays européens (3/4 lots)
- répartis entre laboratoires compétents du réseau
- sur la base des dossiers d'AMM et monographies PE
- suivi coordonné par l'EDQM / EMA

1999-2006: 22 ARV contrôlés dont 6 par l'AFSSAPS

# CAP ARV Code ATC J05:

Contrôles coordonnés européens 98 - 06



CRIXIVAN gel.	Indinavir	COMBIVIR comp	Lamivudine Zidovudine
EPIVIR comp	Lamivudine	VISTIDE Conc.Inj	Cidofovir
EPIVIR Sol orale	Lamivudine	STOCRIN Gélules	Efavirenz
INVIRASE gel.	Saquinavir	SUSTIVA Gélules	Efavirenz
FORTOVASE gel.	Saquinavir	ZEFFIX Comp.	Lamivudine
NORVIR Sol. oral	Ritonavir	ZIAGEN Comp.	Abacavir
NORVIR gélules	Ritonavir	AGENERASE Sol orale	Amprénavir
VIRACEPT comp.	Nelfinavir	AGENERASE Gel.	Amprénavir
VIRACEPT pdre	Nelfinavir	KALETRA	Lopinavir Ritonavir
VIRAMUNE comp.	Névirapine	KALETRA	Lopinavir Ritonavir
VIRAMUNE Susp. orale	Névirapine	TRIZIVIR	Abacavir Lamivudine Zidovudine

→ [www.emea.europa.eu/inspections/docs/STAnnualReports2005.pdf](http://www.emea.europa.eu/inspections/docs/STAnnualReports2005.pdf)

## **Report on the Sampling and Testing Programme for the year 2005**

A list of products to be tested in 2005, established by the EMEA Inspections Sector, was endorsed by the CHMP and CVMP at their February 2004 meetings. The parameters to be tested were selected on the basis of the Rapporteurs' advice.

### **Conclusions**

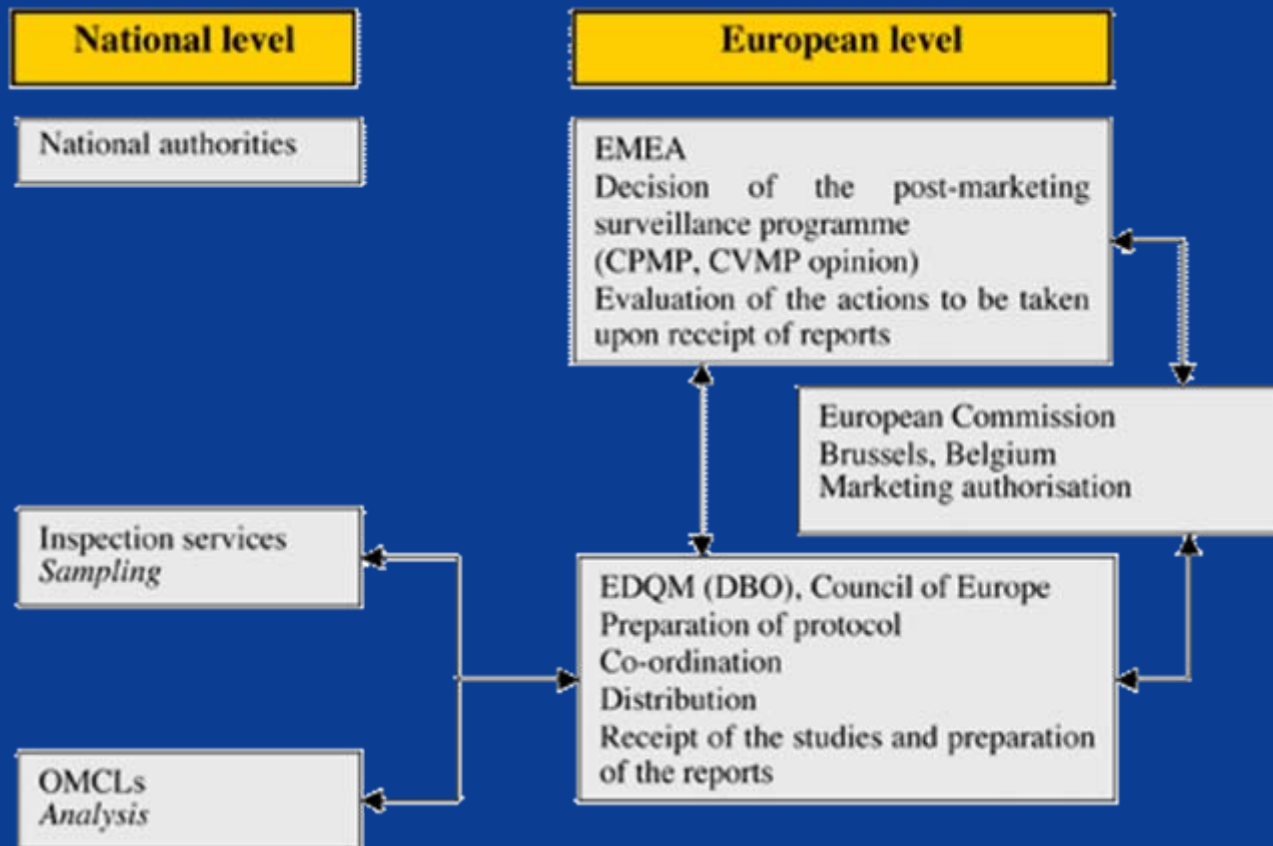
The results of the 2005 Programme showed that all the products tested were in compliance with the authorised specifications. No out of specification results were identified, and there were no concerns for the health of the patients and consumers.

# CAP Contrôles coordonnés: EMEA/EDQM



[www.edqm.eu/site/Centrally\\_Authorised\\_Products\\_Testing\\_CAP-613.html](http://www.edqm.eu/site/Centrally_Authorised_Products_Testing_CAP-613.html)

[www.edqm.eu/medias/fichiers/CAP\\_Operational\\_Procedure.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/CAP_Operational_Procedure.pdf)



→ **PHARMACOPEE EUROPEENNE:**  
**6 Monographies principes actifs:**

Didanosine (CRS + Imp. identifi)

Indinavir (CRS + Imp. identifi)

Lamivudine (CRS + Imp. identifi)

Névirapine (CRS + Imp. identifi))

Ritonavir (CRS + Imp. identifi)

Stavudine (CRS + Imp. identifi)

Saquinavir (en cours)

## → Pharmacopée Internationale

<http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia>

Abacavir tablets

Didanosine oral powder, liquid for oral use, tablets

Lamivudine tablets

Stavudine capsules

Zidovudine capsules, IV infusion,

Zidovudine & Lamivudine tablets

Zidovudine, Lamivudine & Abacavir tablets



# Médicaments ARV : Pré-qualification OMS



## → Programme de préqualification OMS

<http://www.who.int/prequal>

- Evaluation des dossiers
- Inspections des sites de production (rapports publics)
- Contrôles de qualité en laboratoire à la demande de l'OMS

Préqualification des produits: médicaments / producteur

Sept. 2007: 43 médicaments préqualifiés



## → Expertise spécifique de la DLC

- Bibliothèque de principes actifs: 22 ARV
- Développement et validation de 2 méthodes complémentaires d'identification et de dosage des ARV (HPLC UV)
- Contrôle de 111 médicaments ARV (origine Asie et Afrique) en collaboration avec l'OMS
- Possibilité d'identification de produits inconnus par HPLC/MS/MS



→ **Bibliothèque de principes actifs: 22 ARV**

Abacavir, amdoxovir, amprenavir, atazanavir, didanosine, efavirenz, emfuvirtide, emtricitabine, fosamprenavir, indinavir, lamivudine, lopinavir, nelfinavir, nevirapine anhydrous, nevirapine hemihydrate, ritonavir, saquinavir, stavudine, tenofovir, tripanavir, zalcitabine, zidovudine



## → Méthode de contrôle Contrefaçons

Mise au point par les laboratoires de l'AFSSAPS

Deux méthodes complémentaires permettant:

- l'identification des principes actifs ARV
- le dosage des ARV dans le produit fini
- Applicable pour la détermination et le dosage de 19 ARV:
  - 8 nucléosides inhibiteurs de la réverse transcriptase
  - 11 non-nucléosides IRT ou inhibiteurs de protéase
- Appliquée au contrôle de 111 produits différents (coll. OMS)



appliquée à une étude de performance 9 LNCQ africains

H. Rebiere et al, *J. Chromatog. B*, 850 (2007) 376-383.

## Determination of 19 antiretroviral agents in pharmaceuticals or suspected products with two methods using high-performance liquid chromatography

Hervé Rebiere\*, Bernard Mazel, Corinne Civade, Pierre-Antoine Bonnet

*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Direction des Laboratoires et des Contrôles,  
Unité Physico Chimie 2, 635 rue de la Garenne, 34740 Vendargues, France*

Received 17 May 2006; accepted 7 December 2006

---

### Abstract

Three classes of antiretroviral agents are usually available for the treatment of HIV infection: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (IN), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (INN) and protease inhibitors (IP). Two methods by reversed-phase liquid chromatography were developed for the analysis of 19 antiretroviral molecules belonging to these three therapeutic classes and used in medicinal products. Both of these HPLC techniques use a C18 column and UV detection. The first method is for IN family analysis and allows eight molecules to be separated: zalcitabine, lamivudine, amdoxovir, emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine and abacavir. The second method is for INN and IP family analysis and allows 11 molecules to be separated: fosamprenavir, nevirapine, indinavir, amprenavir, saquinavir, atazanavir, ritonavir, lopinavir, efavirenz, nelfinavir and tipranavir. The combination of these two methods makes possible the quality control of mono-, bi- or tri-therapy pharmaceutical products and the detection of illegal products sold particularly in developing countries.

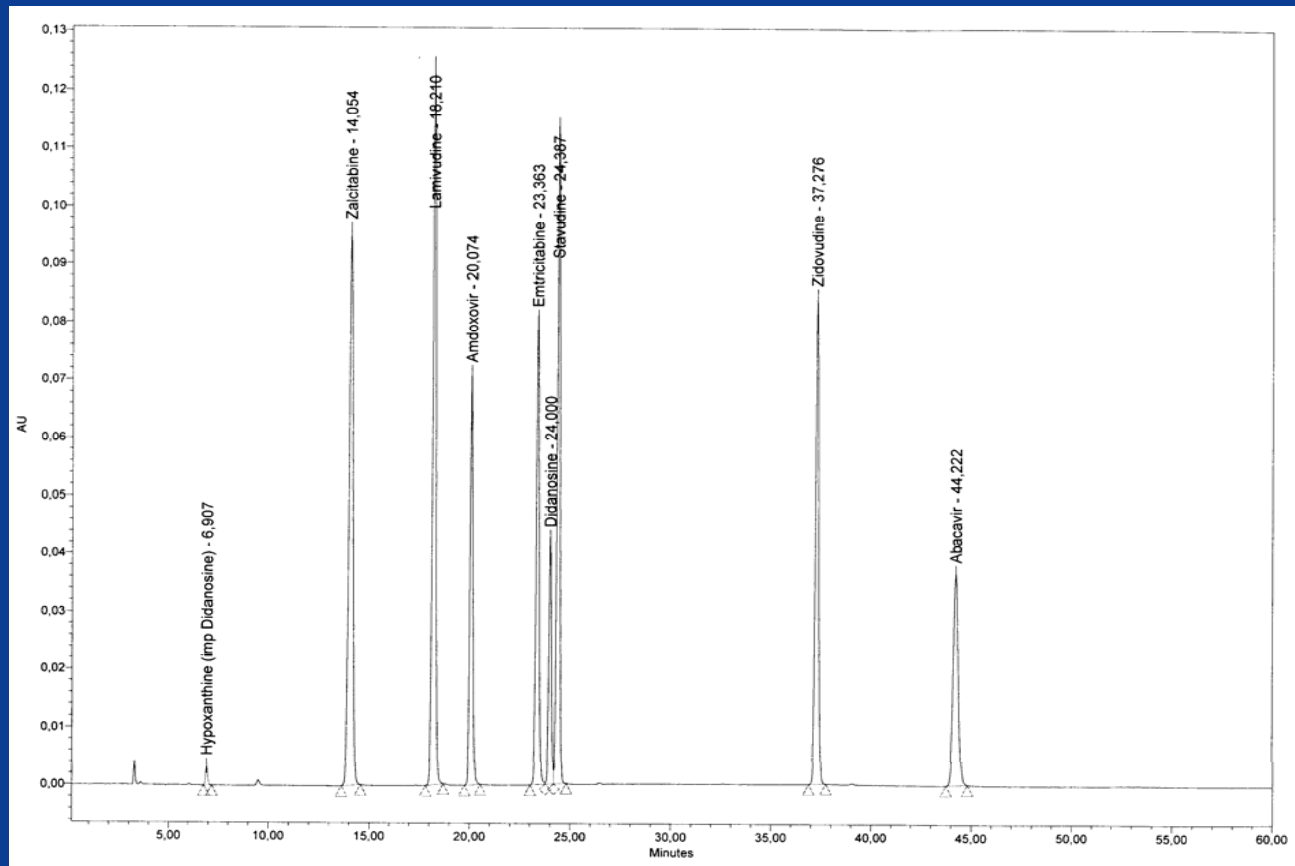
© 2006 Published by Elsevier B.V.

**Keywords:** HIV; Antiretroviral agent; Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; Protease inhibitors; HPLC-UV;

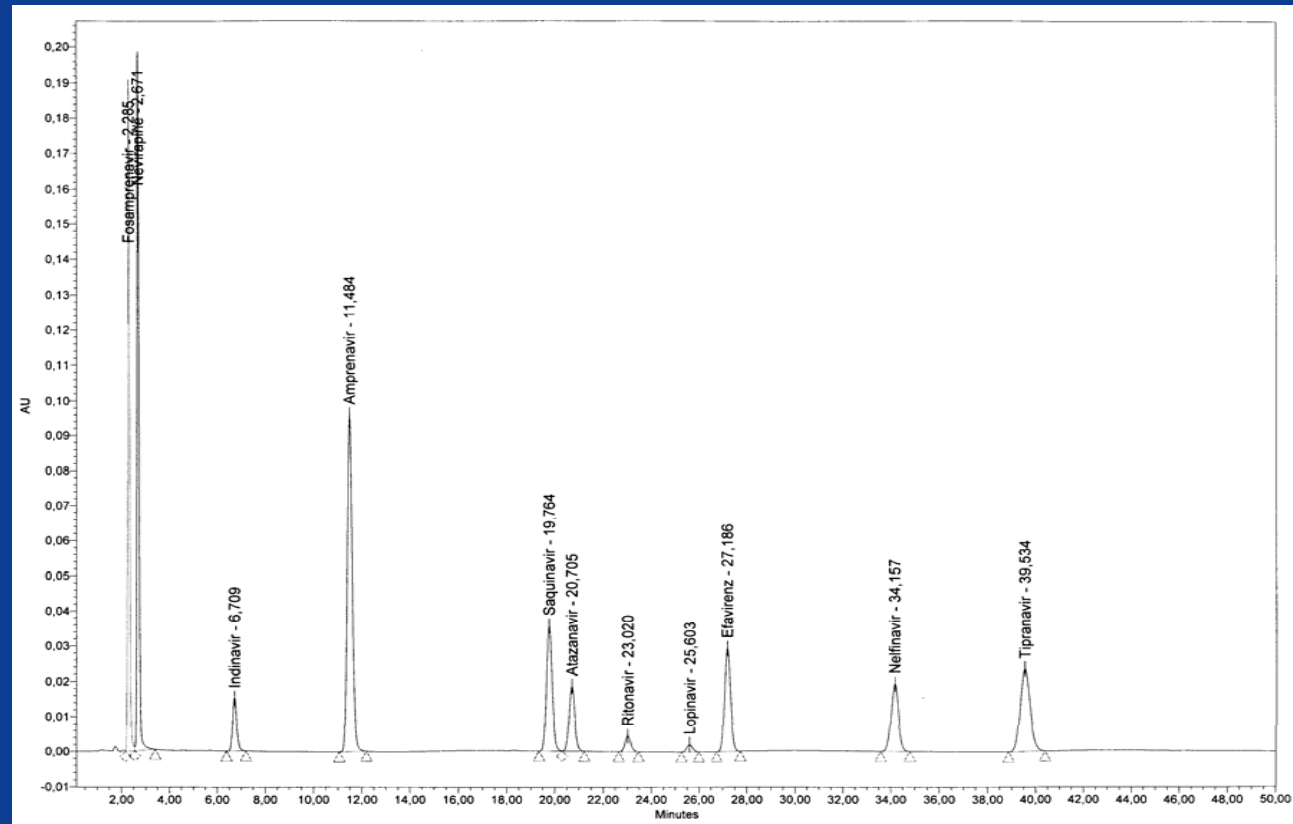
Table 1  
Summary of HPLC methods

	Method 1			Method 2		
Column	YMC pack ODS-AM, 250 × 4.6 mm, 5 μm			Symmetry C18 250 × 4.6, 5 μm		
Mobile phase A	Ammonium acetate buffer 0.025 M pH 4.0			Potassium phosphate buffer 50 mM pH 5.65		
Mobile phase B	Methanol			Acetonitrile		
Gradient	Time (min)	%A	%B	Time (min)	%A	%B
	0	95	5	0	60	40
	5	95	5	5	60	40
	30	70	30	40	40	60
	45	70	30	45	40	60
	50	95	5	46	60	40
	60	95	5	50	60	40
Flow rate	1.0 ml/min			1.5 ml/min		
UV detection	λ = 270 nm			λ = 260 nm		
Injection volume	10 μl			20 μl		
Column temperature	Ambient			30 °C		
Run time	60 min			50 min		
Dissolve solvent	Milli-Q water			Methanol		
Diluents	Milli-Q water 95%–methanol 5%			Initial mobile phase		

## ARV Nucléosides



## ARV Non Nucléosides, Antiprotéases





# Exemple: Ginovir



**GINOVIR** : (Echantillon pris sur le marché africain)

Producteur : SELCHI Pharmaceuticals, Namibie

Formule :	Zidovudine	200 mg
	Lamivudine	150 mg
	Indinavir	40 mg

<b>Contrôles AFSSAPS:</b>	Zidovudine	201 mg
	Stavudine	40 mg

- Absence de Lamivudine et Indinavir
- Présence d'un autre composé (non ARV)  
identifié par HPLC/MS: Guanosine

## → VIRACEPT: Nelfinavir mésilate Comprimés 250 mg, poudre orale

P.E.: Monographie sur les mésilates:

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles... Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésylates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

## → VIRACEPT: Nelfinavir mésilate

→ Problème: détermination dans le produit fini des taux d'EMS et MMS (méthane sulfonates)

Juin 2007: Mise au point et validation d'une méthode de dosage indépendamment par Lab. ROCHE et par DLC/AFSSAPS

DLC: Méthode sur la base d'une méthode mise au point sur différentes matières premières.

Difficulté d'adaptation au PF (pb d'extraction et de spécificité)

- Extraction liquide liquide (Acétate d'éthyle) + filtration

-Analyse par GC/MS: validation entre 5 et 1500 ppm



Méthode pour publication Pharmeuropa Sci. Notes

Etude collaborative inter-OMCLs Coordination EDQM/QWP

Merci de votre attention !

