

LA CIRCULAIRE CI-DESSOUS S'ADRESSE A TOUS LES TITULAIRES D'AUTORISATION DE PREPARATIONS QUI CONTIENNENT DES PRINCIPES ACTIFS SOUS FORME DE MESILATE, TOSILATE OU BESILATE.

Le 23 oct. 2007

Invitation a évaluer le risque de présence d'impuretés de type esters de mésilate et de composés apparentés dans les préparations pharmaceutiques

Madame, Monsieur,

Plusieurs études précliniques ayant porté sur les esters de mésilate ont montré que l'alkylation de l'ADN qu'ils entraînent peut induire des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes. Mais nous ne disposons d'aucune donnée correspondante sur les esters de mésilate chez l'homme. C'est pourquoi Swissmedic demande à tous les titulaires d'autorisation concernés de procéder à une évaluation des risques de présence de ces impuretés dans leurs préparations et d'informer l'institut de tout risque identifié nécessitant l'introduction de mesures correctives au niveau de la fabrication et du contrôle du médicament. Vous trouverez ci-dessous des informations complémentaires relatives à cette évaluation du risque.

(1) Quelles préparations peuvent contenir des esters de mésilate (ou mésilates d'alkyles) comme impuretés ?

Les mésilates d'alkyles, tels que l'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (mésilate éthylique) et l'ester méthylique de l'acide méthanesulfonique, sont des esters de l'acide méthanesulfonique liés à du méthanol, à de l'éthanol ou à d'autres alcools inférieurs. Les mésilates d'alkyles peuvent par conséquent être contenus en tant qu'impuretés potentielles en particulier dans les principes actifs qui se présentent sous forme de sels d'acide méthanesulfonique ou de mésilate ou dans les principes actifs dont la synthèse se fait à l'aide d'acide méthanesulfonique.

(2) Existe-t-il d'autres impuretés de type ester d'acide méthanesulfonique qui peuvent se retrouver dans les médicaments ?

Les principes actifs se présentant sous forme de bésilate (ester d'acide benzosulfonique) et de tosilate (ester d'acide paratoluolsulfonique) pourraient contenir les impuretés analogues: des esters d'acide arylsulfonique. Aussi ce risque doit-il être évalué.

(3) Existe-t-il une valeur-seuil pour ces impuretés en-dessous de laquelle le risque peut être considéré comme négligeable ? Quelles limites doivent être appliquées ?

Pour fixer ces limites, on peut appliquer le TTC (Threshold of Toxicological Concern) pour les impuretés génotoxiques (cf. directive de l'EMA « Limits for Genotoxic Impurities » EMA/CHMP/QWP/251334/2006). (calcul de la limite à appliquer : 1,5 microgramme divisé par la dose journalière maximale en g donne la limite en ppm pour le principe actif).

(4) Quelle base légale est applicable pour la limitation des mésilates d'alkyles dans les principes actifs pharmaceutiques ?

Dans la Pharmacopée Européenne, toutes les monographies de principes actifs se présentant sous forme de mésilate exigent les mesures de précaution suivantes dans le cadre de la production :

« La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final. »

(5) Comment ces exigences peuvent-elles être satisfaites dans la pratique ?

La fabrication et le stockage des principes actifs et produits finis concernés doivent faire l'objet d'une analyse des risques portant sur les points suivants (liste non exhaustive) :

- Au cours de la fabrication du principe actif, des alcools aliphatiques inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol sont-ils utilisés comme solvants en présence d'acide méthanesulfonique (ou d'acide benzolsulfonique, d'acide paratoluolsulfonique) ou des chlorures d'acides correspondants ? Dans l'affirmative, la formation de mésilates d'alkyles ou de bésilates et de tosilates d'alkyles analogues est-elle minimisée et un processus efficace de purification est-il prévu en aval ?
- Des spécifications appropriées et des méthodes d'analyse validées ont-elles été développées pour détecter des impuretés de type ester d'acide arylsulfonique ou ester d'acide alkylsulfonique dans le principe actif (au TTC) ?
- La qualité des matières premières que sont l'acide méthanesulfonique (acide benzolsulfonique, acide paratoluolsulfonique) est-elle contrôlée du point de vue des impuretés de type ester d'acide alkylsulfonique ou ester d'acide arylsulfonique (p. ex. ester éthylique de l'acide méthanesulfonique et ester méthylique de l'acide méthanesulfonique dans l'acide méthanesulfonique) ? Même question pour les chlorures d'acides correspondants. Des spécifications appropriées et des méthodes d'analyse validées ont-elles été définies pour ce faire ?
- Est-il garanti que l'utilisation en tant que matières premières d'acides sulfoniques contaminés par des esters d'acide sulfonique ou des composés apparentés lors de la fabrication du principe actif n'entraîne pas de dépassement du TTC pour les impuretés potentiellement génotoxiques contenues dans le principe actif ? Le risque cumulatif lié à la présence de plusieurs impuretés de type ester d'acide sulfonique alkylsubstitué ou arylsubstitué doit être pris en compte.

- Si un dérivé d'acide sulfonique est utilisé lors d'une des dernières étapes de la synthèse au cours de la fabrication du principe actif, il doit être inclus dans l'analyse des risques.
- La qualité des solvants recyclés en ce qui concerne l'accumulation et la contamination par des impuretés de type ester d'acide sulfonique (p. ex. ester éthylique de l'acide méthanesulfonique dans l'éthanol, ester méthylique de l'acide méthanesulfonique dans le méthanol, ester isopropylique de l'acide méthanesulfonique dans l'isopropanol) est-elle contrôlée ?
- La formation d'esters d'acide alkylsulfonique ou arylsulfonique pendant le stockage d'un principe actif se présentant sous forme de mésilate, de bésilate ou de tosilate et dans le produit fini correspondant peut-elle être exclue ?
- Lorsque les principes actifs se présentent sous forme des sels de mésilates, bésilates et tosillates, des esters d'acide alkylsulfonique ou arylsulfonique pourraient se former lors de la fabrication du médicament. Ceci est en particulier le cas quand de l'alcool est utilisé pour la granulation. Comment la formation de ces esters peut-elle être exclue? Une méthode suffisamment sensible de mise en évidence de ces impuretés dans la forme pharmaceutique (TTC) est-elle appliquée ?

(6) Dans quels cas les résultats de l'analyse des risques effectuée selon (5) et les analyses s'y rapportant doivent-ils être remis à Swissmedic ?

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit fini assume la responsabilité de la réalisation d'une analyse des risques liés à l'ester de mésilate et aux impuretés apparentées. Les informations nécessaires à l'évaluation des risques doivent être mises à la disposition du titulaire de l'AMM par les fabricants intervenants dans la production galénique et, en particulier par les fabricants de principes actifs.

Si un tel risque est identifié, qui doit être contrôlé en apportant des changements à la fabrication ou à l'aide de spécifications, les modifications de l'autorisation soumises à approbation correspondantes doivent être soumises dans les plus brefs délais à Swissmedic.

Nous vous prions de confirmer à Swissmedic d'ici au 30 avril 2008 que l'évaluation des risques a bien été effectuée et que les mesures qui se sont le cas échéant avérées nécessaires ont été prises.

Veuillez recevoir, Madame, Monsieur, nos salutations les meilleures.

Swissmedic

Division Contrôle du marché des médicaments