

Des Sciences Analytiques au service de la santé et de la Société

Quelques aspects concernant la réglementation en matière de substances, d'impuretés, de traces et de contaminants.



Académie nationale
de Pharmacie

Marc André LEFEBVRE

Connaître les substances Aujourd'hui

- The REACH Regulation (Regulation (EC) No 1907/2006) sets up a system for the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals and established the European Chemicals Agency (ECHA) to implement the Regulation.¹
- The CLP Regulation (Regulation (EC) No 1272/2008) is the new European Regulation on Classification, Labelling and Packaging of chemical substances and mixtures.² The legislation introduces, throughout the EU, a new system for classifying and labelling chemicals, based on the United Nations' Globally Harmonised System (UN GHS).



Last updated 13 janvier 2017. Database contains 15199 unique substances and contains information from 57785 dossiers.

Connaître les substances ... Hier

- The Inventory list:

European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS).

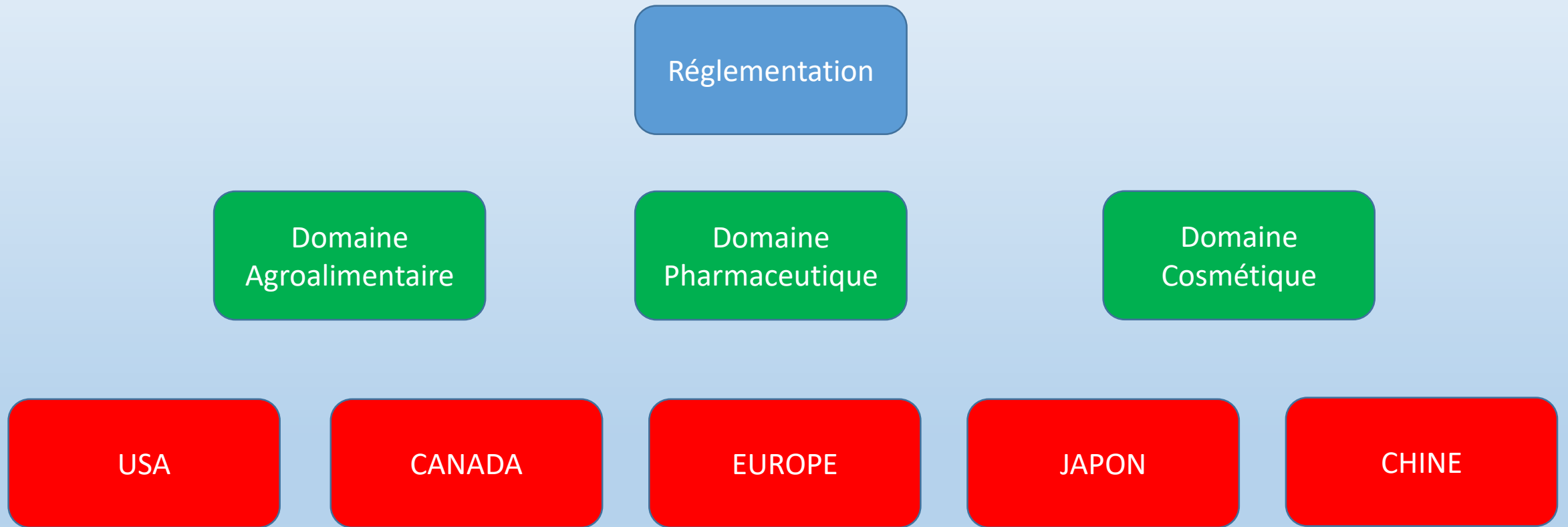
The inventory includes chemical substances deemed to be on the European Community market between January 1, 1971 and September 18, 1981.

- The Elincs List :

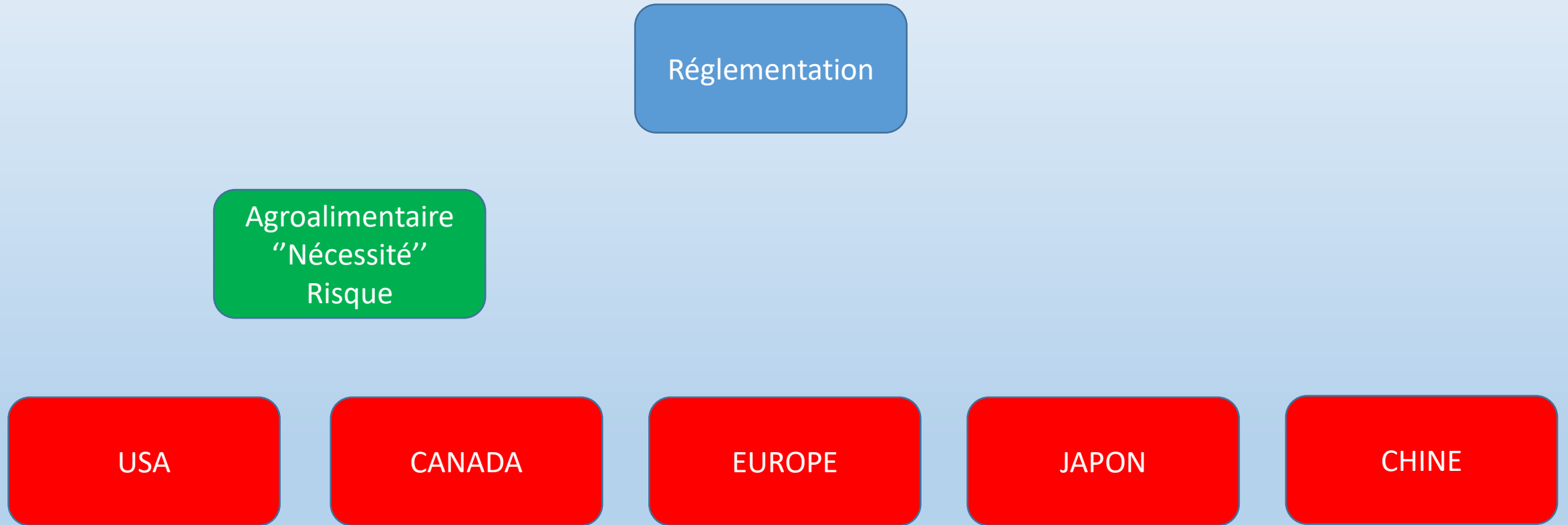
European List of Notified Chemical Substances (ELINCS). This inventory consists of all chemical substances notified within the European Community. The final edition of ELINCS (2009) is comprehensive of all notified substances, concluded by the Directive 67/548/EEC and representing 5,292 substances in total

- **No-longer Polymers.** The definition of a polymer in EU is different from the OECD definition before the 7th amendment of Directive 67/548/EEC was adopted in 1992. Some substances which were considered to be polymers under the reporting rules for EINECS are no longer considered to be polymers under the 7th amendment

Des Impuretés des substances... aux traces dans les produits finis



Des Impuretés des substances... aux traces dans les produits finis



Europe

- Le règlement (CEE) no 315/93 du Conseil a été adopté en vue de garantir qu'aucune denrée alimentaire qui contienne des quantités de contaminants non acceptables ne puisse être mise sur le marché. Les limites appliquées actuellement pour les principaux contaminants (dont les nitrates, les mycotoxines, les métaux lourds et les dioxines) sont fixées par le règlement (CE) no 1881/2006;
- Les résidus de pesticides dans les denrées alimentaires sont régis par le règlement (CE) no 396/2005 et leur présence dans les animaux est régie par le règlement (UE) no 37/2010 relatif aux substances pharmacologiquement actives;

Nitrates

Mycotoxines

- Aflatoxine
- Deoxynivalenol
- Zearalenone
- Fumonisine
- Toxine-2 et HT-2

Métaux

- Plomb
- Cadmium
- Mercure
- Etain



3-MCPD

Dioxines

Hydrocarbures aromatiques

Agro-Alimentaire

Etats-Unis

- Le texte principal qui régit le secteur est le Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFD&C Act) et notamment le Title 21 of the Code of Federal Regulations (21 CFR), qui comprend plusieurs parties relatives aux impuretés et traces présentes dans les aliments;

Contaminants microbiologiques

Esherichia Coli

Salmonella

Listeria

Toxines naturelles

Mycotoxines

Métaux Lourds

Arsenic

Lead

Chemical residues

Acrylamide

Dioxines/PCB

Melamine

Radionucléides

Hydrocarbures aromatiques

Pesticides



Canada

- La Loi sur les aliments et drogues (LAD) comporte les principales dispositions législatives relatives à l'innocuité et à la qualité nutritionnelle des aliments vendus sur le territoire canadien. Elle régit l'étiquetage, la publicité et les allégations relatives aux aliments, les normes en matière d'alimentation et exigences quant aux ingrédients, l'enrichissement, les critères relatifs aux aliments à usage diététique spécial, les additifs alimentaires, les risques d'ordre chimique et microbiologique, les résidus de médicaments pour usage vétérinaire, le matériel d'emballage et les pesticides;

- Phycotoxine amnestique (ASP) (acide domoïque)
- Désoxynivalénol (vomitoxine)
- Phycotoxine diarrhéique (somme de l'acide okadaïque et des dinophysistoxines [DTX-1, DTX-2 et DTX-3])
- Uréthane
- Glycoalkaloïdes totaux (somme de l'alpha-solanine et de l'alpha-chaconine)
- Histamines
- 3-MCPD (3-monochloropropane-1,2-diol)
- Mélatamine
- Mercure
- Patuline
- HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques)
- BPC (diphényles polychlorés)
- Toxines paralysantes des mollusques (TPM)(équivalent saxitoxine)
- Pecténotoxines (PTX) (la somme de PTX-1, PTX-2, PTX-3, PTX-4, PTX-6 et de PTX-11)



Japon

- Food Sanitation Act (révisé en 2009) – voir la traduction anglaise du document daté de 1947 dans le livrable et le lien vers la version originale révisée en 2009 via le document non-législatif (Requirements for Food Packaging and Legislation in Japan);
- Ordinance for Enforcement of the Food Sanitation Act (révisé en 2010) – voir la traduction anglaise du document daté de 1948 dans le livrable et le lien vers la version originale révisée en 2010 via le document non-législatif (Requirements for Food Packaging and Legislation in Japan);
- Food Safety Basic Act (May 23, 2003) - principes généraux de responsabilité pour les autorités et les professionnels;

Heavy Metals

- ARSENIC
- CADMIUM
- LEAD
- MERCURY

Mycotoxins

- AFLATOXIN B₁
- DEOXYNIVALENOL
- ZEARELENONE

Others

MELAMINE

Pesticides



Chine

- Food Safety Law (2009) – a été révisée le 24 avril 2015 et entrée en vigueur le 1^{er} octobre 2015. En raison de son statut de loi fondamentale, la nouvelle version contient des révisions importantes qui a la tendance de renforcer la sécurité sanitaire des aliments produits en Chine ou importés. Les additifs alimentaires semblent être d'une grande préoccupation dans la nouvelle loi sur la sécuritaire alimentaire, notamment dans l'article 60;

- *Des informations plus précises concernant les impuretés et les traces peuvent être trouvées dans les normes (standards) spécifiques : GB 16740-2014 National Food Safety Standard Health Food, Administrative Measures for Registration and Filing of Health Foods, National Food Safety Standard Determination of Impurities in Milk and Milk Products, etc ...*

Fruits :

GB/T 10470-2008 Quick Frozen Fruits and Vegetables-Determination of Mineral Impurities

Content

fruits and vegetables. This standard replaces **GB/T 10470-1989**. GBT **10470-2008** (Chinese) Wednesday, ... 1 October 2008 Sunday, 8 June 2008 ACSIQ **GB/T 10470-2008** 速冻水果和蔬菜矿物杂质测定方法 In Force ...

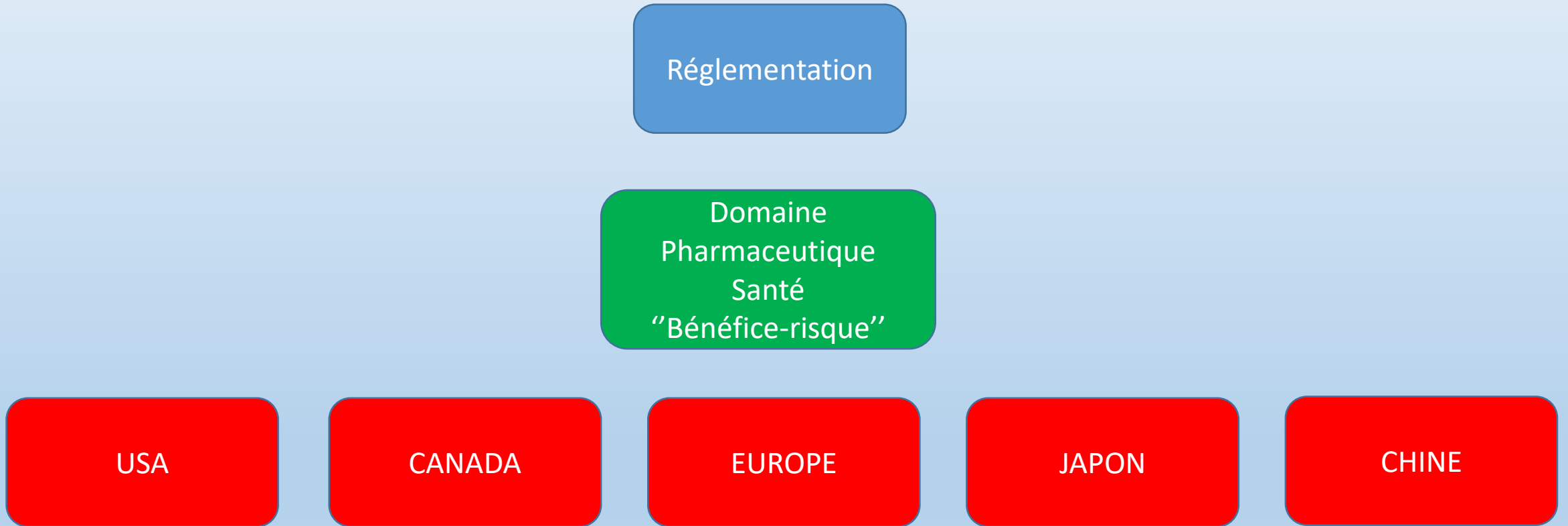
Milk :

GB 5413.30-2010 National Food Safety Standard Determination of Impurities in Milk and Milk

Products

standard replaces **GB/T 5413.30-1997**. This standard includes the information of application scope, ... in milk and milk products. **gb_5413.30-2010_national_food_safety_standard ... _determination_of_impurities_in_milk_and_milk_products.pdf** **GB 5413.30-2010** 食品安全国家标准 乳和乳制品杂质度的测定 NHFPC Tuesday, 1

Des Impuretés des substances... aux traces dans les produits finis



Pharmacie

Europe

- L'Agence européenne des médicaments (EMA) joue dans le système de réglementation des médicaments de l'UE un rôle de conseil et de coordination notamment de l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments avant leur mise sur le marché. Elle opère depuis 2004 sur la base du règlement (CE) n° 726/2004.

USA : Les règlements fédéraux:

- Federal Food, Drug and Cosmetic Act et notamment la Section 21 du Code of Federal Regulations (CFR);
- Les impuretés et les traces sont décrites dans la Section 21 – Partie 73 et 74;

Japon

- Le texte principal qui régit le secteur pharmaceutique est la Loi sur les Affaires Pharmaceutiques (PAL) – la nouvelle version est rentrée en vigueur en 2014. Elle couvre à la fois les DM et les médicaments.

Canada :

- Les médicaments au Canada sont régis par la Loi sur les aliments et drogues (et son Règlement d'application), qui est appliquée par Santé Canada. Santé Canada, en vertu de la Loi sur les aliments et drogues, réglemente l'innocuité, l'efficacité et la qualité de tous les médicaments destinés à la consommation humaine, avant et après leur mise en vente au Canada.

Chine :

- Drug Administration Law of the People's Republic of China and the Regulations for Implementation of the Drug Administration Law of the People's Republic of China sont les lois de base qui régissent l'industrie pharmaceutique en Chine

Pharmacie

Etats-Unis/Japon/ Europe (RM Health Canada, SwissMedic)



International Council for harmonisation

Q (Quality) S (Safety), E (Efficacy), M (Multidisciplinary)

Products

Q1A - Q1F Stability
Q2 Analytical Validation
Q3A - Q3D Impurities
Q4 - Q4B Pharmacopoeias
Q5A - Q5E Quality of Biotechnological

Q6A- Q6B Specifications
Q7 Good Manufacturing Practice
Q8 Pharmaceutical Development
Q9 Quality Risk Management
Q10 Pharmaceutical Quality System
Q11 Development and Manufacture of

Drug Substances

Q12 Lifecycle Management
Cross-cutting Topics

Pharmaceutique

EU

USA

JP

ICH

IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS

Solvents to Be Avoided

Solvents to Be Limited

Solvents with Low Toxic Potential

Solvents for which No Adequate Toxicological Data was Found



Benzene	2 ppm	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4 ppm	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5 ppm	Toxic
1,1-Dichloroethene	8 ppm	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500 ppm	Environmental hazard

Pharmaceutique

EU

USA

JP

ICH

IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS



Solvents to Be Avoided

Solvents to Be Limited

Solvents with Low Toxic Potential

Solvents for which No Adequate
Toxicological Data was Found

Solvent	PDE	ppm
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene1	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
1,2-Dichloroethene	18.7	1870
Dichloromethane	6.0	600
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1090
N,N-Dimethylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyethanol	1.6	160
Ethyleneglycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3000
2-Methoxyethanol	0.5	50
Methylbutyl ketone	0.5	50
Methylcyclohexane	11.8	1180
N-Methylpyrrolidone	2 5.3	530
Nitromethane	0.5	50
Pyridine	2.0	200
Sulfolane	1.6	160
Tetrahydrofuran	3 7.2	720
Tetralin	1.0	100
Toluene	8.9	890
1,1,2-Trichloroethene	0.8	80
Xylene*	21.7	2170

PDE : Permitted daily exposure

Pharmaceutique

EU

USA

JP

ICH

IMPURITIES :

GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES

Class 1: The elements, As, Cd, Hg, and Pb

Class 2: •Class 2A : Co, Ni and V.

•**Class 2B** : Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, and Sn.

•**Other elements:** Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W and Zn.



5.1 General Principles

For the purposes of this guideline, the risk assessment process can be described in three steps:

- Identify known and potential sources of elemental impurities that may find their way into the drug product.
- Evaluate the presence of a particular elemental impurity in the drug product by determining the observed or predicted level of the impurity and comparing with the established PDE.
- Summarize and document the risk assessment. Identify if controls built into the process are sufficient or identify additional controls to be considered to limit elemental impurities in the drug product.

IMPURITIES :

GUIDELINE FOR IMPURITIES IN NEW DRUGS

Pharmaceutique

EU

USA

JP

ICH

ICH Topic Q 6 B

Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

The determination of absolute, as well as relative purity presents considerable analytical challenges, and the results are highly method-dependent.

In addition to evaluating the purity of the drug substance and drug product, which may be composed of the desired product and multiple product-related substances, the manufacturer should also assess impurities, which may be present.

Process-related impurities encompass those that are derived from the manufacturing process, i.e., cell substrates (e.g., host cell proteins, host cell DNA), cell culture (e.g., inducers, antibiotics, or media components), or downstream processing (see “Appendix”, section 6.2.1). Product-related impurities (e.g., precursors, certain degradation products) are molecular variants arising during manufacture and/or storage, which do not have properties comparable to those of the desired product with respect to activity, efficacy, and safety.

Pharmaceutique

EU

USA

JP

ICH

PART I: IMPURITIES:

GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS

3.4 Analytical Procedures

Residual solvents are typically determined using chromatographic techniques such as gas chromatography. Any harmonised procedures for determining levels of residual solvents as described in the pharmacopoeias should be used, if feasible. Otherwise, manufacturers would be free to select the most appropriate validated analytical procedure for a particular application. If only Class 3 solvents are present, a nonspecific method such as loss on drying may be used.

Validation of methods for residual solvents should conform to ICH guidelines Text on “Validation of Analytical Procedures and Extension of the ICH Text on Validation of Analytical Procedures”.

Des Impuretés des substances... aux traces dans les produits finis

Réglementation

Domaine
Cosmétique
"Bien-être"
Sans risque

USA

CANADA

EUROPE

JAPON

CHINE

Cosmetique

Europe

- Au niveau européen, les produits cosmétiques sont réglementés principalement par le Règlement Européen 1223/2009, relatif aux produits cosmétiques.

Etats-Unis :

- Aux Etats-Unis la FDA réglemente la sécurité des cosmétiques sous l'autorité de Federal Food, Drug and Cosmetics Act (FD&C Act);
- La FDA traite la présence des traces d'impuretés au cas par cas. Les exigences pour les cosmétiques spécifiques sont répertoriés dans le chapitre 21 CFR 700. Les spécifications pour les métaux lourds (mercure, Zirconium, Plomb, Arsenic) sont également décrites dans ce chapitre;

Canada :

- Le Canadian Food and Drugs Act (F&DA) et le Règlement sur les Cosmétiques sont les textes principaux qui réglementent la sécurité des cosmétiques au Canada;
- Les substances connues comme étant nocives ou qui ne sont pas appropriées pour l'utilisation dans les produits cosmétiques sont listées dans le "Health Canada's Cosmetic Ingredient Hotlist"

Japon :

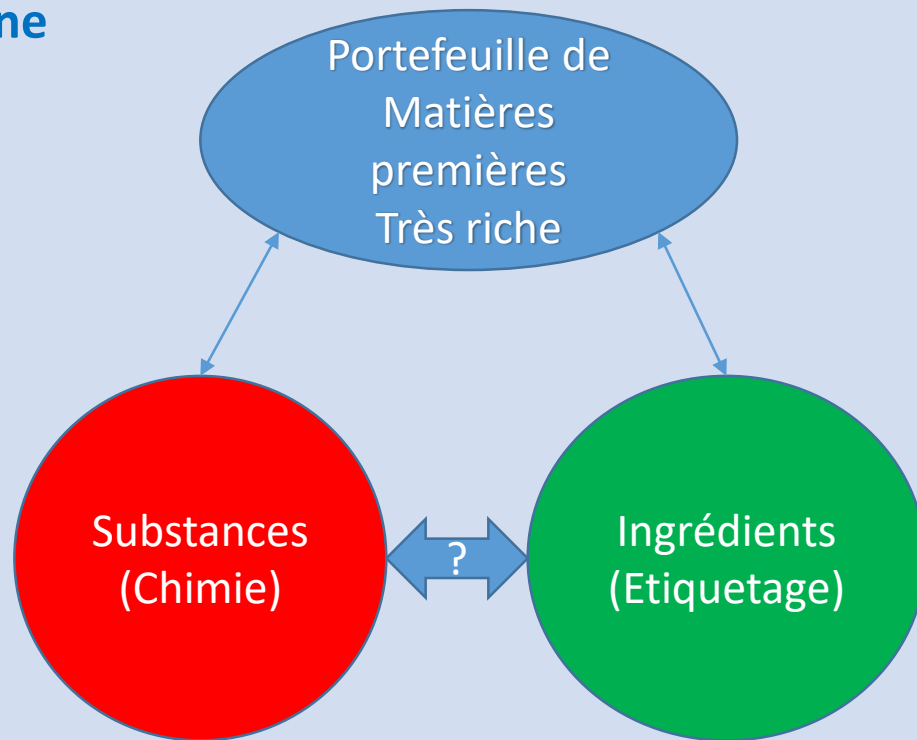
- Les produits cosmétiques au Japon sont réglementés par le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être en vertu de la Loi relatives aux affaires pharmaceutiques (PAL).

Chine :

- La réglementation cosmétique en Chine est encadré par deux autorités principales : China Food & Drug Administration (CFDA) et Administration of Quality Supervision, Inspection & Quarantine (AQSIQ). Elle repose sur des règles initiales définies par Hygiene Supervision over Cosmetics, qui ont été élaborées en 1990;

Cosmetique

Europe
Etats-Unis
Canada
Japon
Chine



Substances (Ingrédients) réglementés et Concept de Traces inévitables (Europe)

Article 17

Traces de substances interdites

La présence non intentionnelle d'une petite quantité d'une substance interdite, provenant d'impuretés issues d'ingrédients naturels ou synthétiques, du processus de fabrication, du stockage, de la migration de l'emballage, qui est techniquement inévitable dans de bonnes pratiques de fabrication, est permise à condition qu'elle soit conforme à l'article 3 (*Article 3 Sécurité*).

- NDELA
- Heavy metals
- Acrylamide (discussion)
- Dioxane (discussion)

Des Approches spécifiques en fonction de la nature et de l'utilisation des substances dans les produits

	Agro-Alimentaire	Pharmacie	Cosmétique
Etats-Unis Canada Europe Japon Chine	<p>Contaminants</p> <p>Contaminants microbiologiques</p> <p>Nitrates</p> <p>Toxines naturelles Mycotoxines</p> <p>Métaux Lourds</p> <p>3-MCPD Dioxines Hydrocarbures aromatiques Pesticides Radionucléides</p>	<p>Impuretés Chimiques</p> <p>Solvants organiques</p> <p>Métaux lourds</p> <p>Autres impuretés</p>	<p>Traces Inévitables</p> <p>NDELA</p> <p>Métaux lourds</p> <p>Acrylamide</p> <p>Dioxane</p> <p>(Allergènes)</p>

Des Approches spécifiques en fonction de la nature et de l'utilisation des substances dans les produits

	Agro-Alimentaire Contaminants	Pharmacie Résidus, Impuretés	Cosmétique Traces
Europe Etats-Unis Canada Japon Chine	Normalisation ++++	Harmonisation ++++	Harmonisation (ICCR) et normalisation (ISO/CEN)

Les aspects analytiques

Agro-Alimentaire
Contaminants
Normalisation +++

Normalisation des Méthodes Analytiques en Agro-Alimentaire (ISO/CEN/AFNOR)



Pharmacie
Résidus & Impuretés
Harmonisation +++

ICH Q2 Analytical Validation
ICH Q3A-Q3D : Impurities
Monographies



Harmonisation des Pharmacopées (USP Pharmacopée Européenne,)

Cosmétique
Traces
Normalisation et
Harmonisation

Normalisation de traces dans les produits cosmétiques.

Harmonisation ICCR des réglementations cosmétiques (USA, Canada, Europ, Japon)



Connaître les substances



Guide pour l'identification et la désignation des substances 19 dans le cadre de REACH et du CLP **Version 1.4 – Juin 2016**

“un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition”.

Connaître les substances



Substance*	A chemical element and its compounds in the natural state or obtained by any manufacturing process, including any additive necessary to preserve its stability and any impurity deriving from the process used, but excluding any solvent which may be separated without affecting the stability of the substance or changing its composition.
Substance which occurs in nature*	A naturally occurring substance as such, unprocessed or processed only by manual, mechanical gravitational means; by dissolution in water, by flotation, by extraction with water, by steam distillation or by heating solely to remove water, or which is extracted from air by any means.

1. Thus, substances can be divided into two main groups:
 1. "Well defined substances": Substances with a defined qualitative and quantitative composition that can be sufficiently identified based on the identification parameters of REACH Annex VI section 2.
 2. UVCB substances": Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials. These substances cannot be sufficiently identified by the above parameters.

Connaître les substances



Table 4.1: Grouping of main identifiers for examples that represent various types of well defined similar substances

Common features	Examples or representatives	Main identifiers
Well defined substances by chemical composition [Chapter 4.2.]	Mono-constituent substances, e.g. - benzene (95%) - nickel (99%) [Chapter 4.2.1]	Chemical composition: one main constituent $\geq 80\%$: - Chemical identity of the main constituent (chemical name, CAS- number, EC-number, etcetera) - Typical concentration and upper and lower limit
	Multi-constituent substances, e.g. defined reaction products such as Reaction mass of 2-, 3-, and 4-chlorotoluene (30% each) [Chapter 4.2.2]	Chemical composition: a mixture (reaction mass) of main constituents each between $\geq 10 - < 80\%$: - Chemical identity of each main constituent - Typical concentrations and upper and lower limit for each constituent and for the reaction mass itself
	Substances defined by more than the chemical composition, e.g. Graphite and diamond [Chapter 4.2.3]	Chemical composition as mono- or multi-constituent substance AND Other physical or characterisation parameters: e.g. crystallomorphology, (geological) mineral composition, etc.

Connaître les substances



UVCB substances (Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials) [Chapter 4.3]	Biological materials (B)	Extracts of biological <input type="checkbox"/> materials e.g. natural fragrances, natural oils, <input type="checkbox"/> natural dyes and pigments	- Plant or animal <input type="checkbox"/> species and family <input type="checkbox"/> - Part of plant/animal <input type="checkbox"/>	- Extraction <input type="checkbox"/> - Fractioning, concentrating, isolation, <input type="checkbox"/> purification, etc. - Derivation* <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	- Known or generic composition - Chromatographic and other fingerprints - Reference to standards Colour index
		Complex biological macromolecules e.g. enzymes, proteins, DNA or RNA-fragments, hormones, antibiotics			- Standard enzyme index - Genetic code - Stereo configuration - Physical properties - Function/activity - Structure - Amino acid sequence
	Fermentation products <input type="checkbox"/> antibiotics, biopolymers, <input type="checkbox"/> enzyme mixtures, vinasses (products of sugar fermentation) etc.	- Culture medium <input type="checkbox"/> - Micro-organism <input type="checkbox"/> applied <input type="checkbox"/>	- Fermentation <input type="checkbox"/> - Isolation of products - Purification steps <input type="checkbox"/>	- Type of products: e.g. antibiotics, biopolymers, proteins etc - Known composition	
	Chemical and mineral substances with <input type="checkbox"/> poorly defined, <input type="checkbox"/> complex or <input type="checkbox"/>	Reaction mixtures with poorly predictable and/or variable composition	Starting materials <input type="checkbox"/>	Chemical reaction type, <input type="checkbox"/> e.g. esterification, <input type="checkbox"/> alkylation, hydrogenation <input type="checkbox"/>	- Known composition - Chromatographic and other fingerprints - Reference to standards
		- Fractions or distillates, e.g. <input type="checkbox"/> petroleum substances <input type="checkbox"/> - Clay e.g. bentonite <input type="checkbox"/> - Tars <input type="checkbox"/>	- Crude oils <input type="checkbox"/> - Coal/peat <input type="checkbox"/> - Mineral gases <input type="checkbox"/> - Minerals <input type="checkbox"/>	- Fractionation, distillation <input type="checkbox"/> - Conversion of fractions <input type="checkbox"/> - Physical processing <input type="checkbox"/> - Residues <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Connaître les substances



- Normally, impurities present in a concentration 1% should be specified. However, impurities that are relevant for the classification and/or for PBT assessment shall always be specified, irrespective of the concentration. As a general rule, the compositional information should be completed up to 100%.

PBT : persistent, Bioaccumulative, Toxic
vPvB : very persistent very accumulative
SVHC : Substance of very high concern

Connaître les substances



- Avec quels moyens analytiques ?
 - Les Laboratoires industriels
 - Les Laboratoires officiels de contrôle
 - Les Laboratoires sous-traitants
- Avec quelles méthodes ?
 - Les méthodes propriétaires
 - Les méthodes “officielles”
 - Les méthodes Standardisées

Des Sciences Analytiques au service de la santé et de la Société

