



# FICHE D'INFORMATION Pharmacopée Européenne



Direction européenne de la  
qualité du médicament & soins de santé

# La Pharmacopée Européenne : assurer l'innocuité des médicaments

## Origines de la Pharmacopée Européenne

Une pharmacopée (du grec « φαρμακοποιία », littéralement « l'art de préparer les médicaments ») a pour objectif fondamental d'assurer l'innocuité et la qualité des médicaments. Alors que ces derniers étaient historiquement produits dans les pharmacies d'officine, ils sont pour la plupart, à l'heure actuelle, produits industriellement dans les pays développés.

Autrefois, tous les pays européens compilaient et révisaient leur propre pharmacopée nationale. Mais, après la Seconde Guerre mondiale, alors que les pays d'Europe cherchaient de nouvelles manières de coopérer, différents pays ont formé des groupes et ont commencé à travailler de concert pour remplacer leurs pharmacopées nationales par des pharmacopées supranationales.

En 1964, le Conseil de l'Europe a adopté un traité international, la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, qui donne un fondement juridique à l'élaboration et à l'application de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) sur tout le continent.

Au départ, un groupe de huit pays a participé à ces travaux. Aujourd'hui, ce sont 39 pays européens, plus l'Union européenne (UE) en tant que telle, qui collaborent, coordonnent leurs efforts et prennent les mesures nécessaires pour mettre la Ph. Eur. en application sur leurs territoires. Juridiquement contraignante, la Ph. Eur. est réputée, dans la réglementation pharmaceutique de l'UE, établir les normes qualité officielles.

Publiée et régulièrement mise à jour en anglais et en français (les deux langues officielles du Conseil de l'Europe), la Ph. Eur. s'est imposée comme un ouvrage de référence unique définissant les normes européennes officielles en matière de qualité. La conformité à ses textes compte parmi les exigences à satisfaire pour la mise sur le marché d'un médicament en Europe. Ses normes qualité restent applicables durant toute la vie du médicament.

Elles sont juridiquement contraignantes — ce qui est expressément stipulé dans la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, ainsi que dans la réglementation pharmaceutique de l'UE — et deviennent d'application obligatoire à la même date dans les 39 États signataires de la Convention.

Par le caractère obligatoire de ses normes et méthodes de contrôle qualité, la Ph. Eur. contribue à assurer l'accès de tous à des médicaments de qualité. Du simple comprimé pris avec un verre d'eau au plus complexe des traitements, tous les médicaments présents sur le marché européen doivent obéir à des normes strictes quant à leur composition, à leur fabrication et à leur qualité.

## Rôle de la Commission européenne de Pharmacopée en matière de contrôle qualité des médicaments

La Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») est l'organe directeur de la Ph. Eur., chargé de superviser les travaux pratiques d'environ 850 experts des sciences pharmaceutiques aux compétences variées — tous bénévoles — qui forment actuellement de nombreux d'experts et groupes de travail. Elle adopte tous les textes destinés à être publiés dans la Ph. Eur. et prend des décisions d'ordre technique par consensus.

En outre, la Commission évalue les propositions d'introduction, de révision ou de suppression de monographies et chapitres généraux, affecte les points retenus du programme de travail à un groupe d'experts/groupe de travail, effectue un examen annuel des avancées globales dans le programme de travail (y compris les travaux de révision), approuve les mandats des groupes d'experts/groupes de travail, définit des critères à appliquer lors de la sélection des experts et des spécialistes ad hoc et nomme ces mêmes experts ou spécialistes.

Les textes de la Ph. Eur. sont élaborés et mis à jour par les groupes d'experts et groupes de travail, qui se réunissent plusieurs fois par an, à Strasbourg.

La Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) du Conseil de l'Europe assure le secrétariat scientifique et apporte un soutien logistique aux travaux de la Commission, et rend possibles les activités des groupes d'experts et des groupes de travail.

## Contenu de la Pharmacopée Européenne

La Ph. Eur. est composée de près de 3000 textes qui couvrent tous les domaines thérapeutiques, notamment :

- des monographies décrivant des normes qualité juridiquement contraignantes portant sur des substances utilisées dans la fabrication de médicaments ou d'ingrédients entrant dans la composition des médicaments (notamment substances actives, excipients, drogues végétales, etc.) ;
- des monographies décrivant des normes qualité juridiquement contraignantes portant sur des produits finis ;
- des monographies générales décrivant des normes qualité juridiquement contraignantes portant sur des classes de substances (produits de fermentation ou substances pour usage pharmaceutique, par exemple) ou sur les formes pharmaceutiques des médicaments (comprimés, gélules, préparations injectables, etc.) ;
- des méthodes générales d'analyse des substances utilisées dans la fabrication de médicaments, qui ne sont pas juridiquement contraignantes en soi (uniquement si elles sont mentionnées dans une monographie) et peuvent également être utilisées pour des substances et médicaments non décrits dans la Ph. Eur.

Les monographies de la Ph. Eur. détaillent des méthodes d'analyse permettant d'identifier une substance (ou un produit), et de contrôler la qualité de la substance et la quantité de substance active délivrée.

Elles traitent également de la question des impuretés dans les médicaments, qui sont sans bénéfice thérapeutique pour le patient, voire potentiellement toxiques. Les impuretés sont présentes à tous les stades de fabrication des médicaments : matières premières, substances actives, réactifs, intermédiaires de fabrication, excipients et emballage primaire. Toutefois, la section Impuretés des monographies de la Ph. Eur. est peut-être la partie la plus importante d'une norme qualité de substance active.

Les substances actives entrant dans la composition des médicaments sont pharmacologiquement actives en raison de leur structure chimique moléculaire. Aucune substance ne peut être pure à 100 % et les impuretés peuvent être associées :

- au procédé de fabrication (manière dont la substance est produite ou synthétisée) ;
- à la dégradation de la substance (se fractionne-t-elle ?).

Les impuretés peuvent également être pharmacologiquement actives, d'une manière similaire à la substance active ou d'une autre manière.

Au cours du développement d'un nouveau médicament, l'analyse d'une substance visant à s'assurer de son innocuité et de son efficacité met au jour la présence simultanée de nombreuses impuretés. Autrement dit, elles font partie des essais toxicologiques et cliniques, tout comme la substance active. Ainsi, leur présence à ce stade est jugée sûre et, par conséquent, acceptable.

La Ph. Eur. établit, pour chaque substance, une liste précise de toutes les impuretés susceptibles d'être décelées par la méthode d'analyse prescrite dans la monographie et définit le taux admissible pour chacune d'elle sur la base de spécifications approuvées.

En outre, elle contient une monographie générale, intitulée Substances pour usage pharmaceutique, qui définit d'autres exigences en matière de contrôle des impuretés dans les substances actives et les excipients, qu'elles soient ou non couvertes par une monographie spécifique de la Ph. Eur.

Si le procédé de synthèse évolue ou si un autre fabricant produit la même substance une fois le brevet échu, des impuretés différentes ou supplémentaires peuvent être présentes. Il est important d'évaluer les conséquences potentielles de ces modifications sur la qualité du produit fabriqué. Plus particulièrement, il convient de se poser les questions suivantes :

### *Est-il possible que de nouvelles impuretés soient présentes ?*

Par exemple, il existe différentes voies de synthèse du valsartan, et, pour la même voie de synthèse, différents solvants et réactifs peuvent être utilisés. La formation d'impuretés est associée à des conditions de réaction spécifiques, à des voies de synthèse spécifiques. La modification d'une voie de synthèse peut donner lieu à de nouvelles impuretés.

### *Si oui, les méthodes décrites dans les monographies permettent-elles de les déceler ?*

Les méthodes d'analyse ne permettent de contrôler que ce pour quoi elles ont été conçues. Par conséquent, tout fabricant qui souhaite mettre sur le marché un nouveau médicament contenant une substance active couverte par une monographie de la Ph. Eur. ou modifier la voie de synthèse d'une substance active de ce type entrant dans la composition d'un médicament autorisé doit soumettre une demande aux autorités réglementaires, pour approbation, et démontrer que le ou les textes de la Ph. Eur. qui s'appliquent permettent de contrôler correctement la qualité de la substance et son profil d'impuretés. Dans ce contexte, il est parfois nécessaire que le fabricant développe des essais supplémentaires et propose des limites pertinentes pour les impuretés non contrôlées par la Ph. Eur.

Dans ce cas, en vertu de la réglementation pharmaceutique de l'UE, l'autorité réglementaire qui évalue la documentation fournie par le fabricant est tenue d'informer la Ph. Eur. qu'il est nécessaire de développer des contrôles d'impuretés supplémentaires. Le fabricant doit, quant à lui, fournir les données pertinentes à ces fins. Une demande de révision du texte de la Ph. Eur. applicable est ensuite déposée. Par ailleurs, une révision des textes de la Ph. Eur. peut également être déclenchée par d'autres circonstances, notamment dans le contexte d'évolutions réglementaires (règlement REACH de l'UE, par exemple) ou pour tenir compte de nouvelles technologies. Par conséquent, les textes de pharmacopée sont régulièrement révisés, en fonction des besoins.

### *Comment déterminer le taux d'impuretés admissible ?*

Précisés dans la Ph. Eur., les taux admissibles sont définis, pour chaque impureté, sur la base d'évaluations d'innocuité réalisées par les experts en toxicologie des autorités compétentes. En outre, il existe de nombreux documents d'orientation harmonisés, élaborés par des toxicologues, qui définissent les taux d'impuretés spécifiques admissibles (solvants résiduels ou impuretés élémentaires, par exemple).