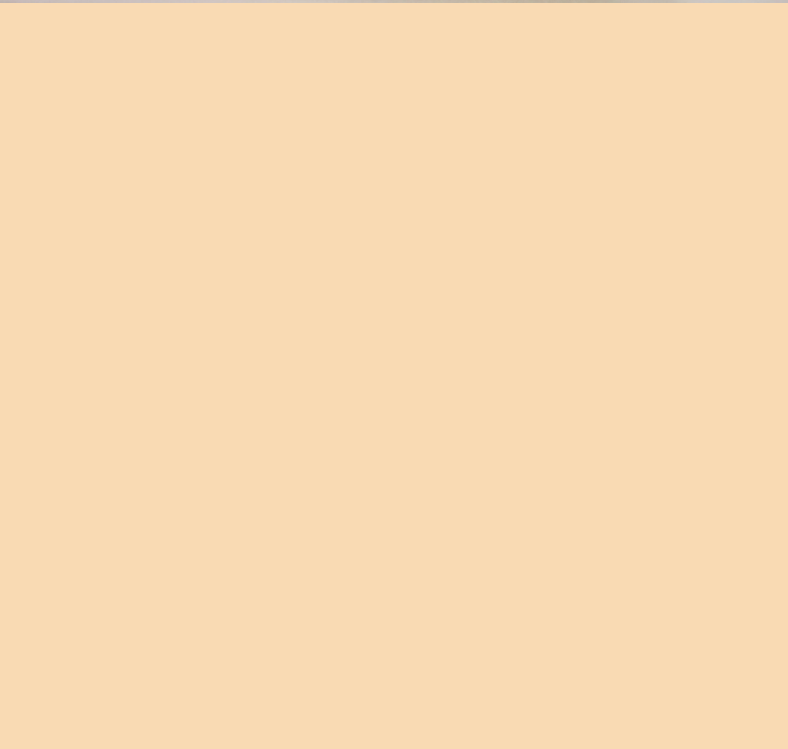


Guide technique pour
l'élaboration des
monographies de
**MÉDICAMENTS
CONTENANT DES
SUBSTANCES ACTIVES
CHIMIQUEMENT
DÉFINIES**



Pharmacopée Européenne

EDQM
2^e Édition
2022

Guide technique pour l'élaboration
des monographies de

**MÉDICAMENTS CONTENANT
DES SUBSTANCES ACTIVES
CHIMIQUEMENT DÉFINIES**

Pharmacopée Européenne

2^e Édition
2022

Version française

2022

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site internet payant est strictement interdite.

En cas de réutilisation de ce fichier, totale ou partielle, il est demandé d'indiquer clairement la source et d'informer l'EDQM (publications.info@edqm.eu).

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM)

Conseil de l'Europe

7, allée Kastner

CS 30026

F-67081 STRASBOURG

FRANCE

Directeur de la publication : **Dr P. Doerr**

Mise en page : **EDQM**

www.edqm.eu

© Conseil de l'Europe, 2022

Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	2
2. PRINCIPES GÉNÉRAUX	2
3. TITRE	2
4. DÉFINITION	3
5. PRODUCTION	4
6. IDENTIFICATION	4
7. ESSAIS	5
7.1 Substances apparentées	5
7.2 pH	6
7.3 Eau	6
7.4 Solvates (hors hydrates)	6
7.5 Autres essais	6
7.6 Dissolution/désagrégation	6
8. DOSAGE	8
9. CONSERVATION	9
10. ÉTIQUETAGE	9
11. IMPURETÉS	9

1. INTRODUCTION

Les monographies de médicaments sont rédigées selon le même schéma général que les monographies de substances chimiquement définies et relèvent des dispositions du *Guide technique pour l'élaboration des monographies* et du *Guide de rédaction de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.)*, dans leur version la plus récente.

Le présent guide développe les aspects spécifiques qui concernent les médicaments contenant des substances actives chimiquement définies et qui ne sont pas traités dans les deux guides généraux précités.

Les monographies de préparations radiopharmaceutiques sont hors champ d'application de ce guide.

Les monographies spécifiques de médicaments sont à lire en conjonction avec le chapitre 1. *Prescriptions générales* de la Ph. Eur. Sauf en cas d'exemption spécifique, les exigences des monographies générales applicables, par exemple celles traitant des formes pharmaceutiques ou la monographie *Préparations pharmaceutiques (2619)*, s'appliquent aux monographies spécifiques. Par souci de clarté, un renvoi à la monographie de forme pharmaceutique qui s'applique figure dans la section Définition de la monographie.

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les monographies élaborées couvrent des médicaments autorisés dans au moins un des États signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne et qui contiennent une substance active chimiquement définie couverte par une monographie de la Ph. Eur. (publiée ou inscrite au programme de travail).

Les spécifications des monographies reposent sur l'examen de médicaments approuvés dans les États membres. Sauf indication contraire, les monographies de médicaments sont destinées à couvrir les médicaments à usage humain uniquement et s'appliquent (dans les cas appropriés) à plusieurs formulations et dosages d'une même forme pharmaceutique contenant la même substance active.

Différentes formes (différents solvates, sels et/ou base/acide, par exemple) étant considérées comme différentes substances actives, une monographie de médicament est élaborée par forme (une pour le produit contenant le sel et une pour le produit contenant la base ou l'acide, par exemple). Lorsqu'il existe plusieurs formes d'hydratation de la substance active, elles sont couvertes par la même monographie de médicament (substance exempte d'eau et forme monohydratée, par exemple).

3. TITRE

Les titres des monographies de médicaments associent la dénomination de la substance active concernée et la forme pharmaceutique.

Il convient d'utiliser, lorsqu'elle existe, la Dénomination commune internationale (DCI) ou une Dénomination commune internationale modifiée (DCIM) dérivée. En l'absence de DCI ou de

DCIM, il est admis d'utiliser une dénomination non commerciale nationale (*British Approved Name* – BAN, par exemple) ou une autre dénomination établie appropriée. Dans les cas où la substance active est un sel et/ou un solvate (autre qu'un hydrate), la dénomination du sel et/ou du solvate est mentionnée dans le titre de la monographie, mais pas la forme d'hydratation.

La forme pharmaceutique est issue de la monographie de forme pharmaceutique qui s'applique (titre ou sous-titre). Autrement dit, si le titre indique « Comprimés », la monographie couvre à la fois les comprimés à libération immédiate enrobés et non enrobés. Si le titre indique « Capsules », la monographie couvre à la fois les capsules à libération immédiate à enveloppe dure (gélules) et à enveloppe molle. Dans le cas contraire, le sous-titre approprié de la monographie de forme pharmaceutique est utilisé.

Le titre latin de la monographie est fondé sur le titre anglais.

Exemples de préparations solides destinées à une administration par voie orale :

Comprimés / Comprimés à croquer de *raltégravir potassique*
Comprimés dispersibles de *déférasirox*
Capsules de *substance active*

Exemples de préparations liquides destinées à une administration par voie orale :

Solution buvable de *défériprone*

Exemples de préparations parentérales :

Préparation injectable de *fulvestrant*
Préparation pour perfusion de *lacosamide*
Poudre pour injection/pour perfusion de *substance active*
Préparation à diluer pour injection/perfusion de *substance active*

4. DÉFINITION

Dans la section Définition figurent la ou les formes pharmaceutiques couvertes par la monographie du médicament, son champ d'application (pour usage humain), ainsi qu'un renvoi vers la monographie de la substance active correspondante. Une monographie de médicament pouvant couvrir une ou plusieurs formes d'hydratation, elle contient un renvoi vers chaque monographie de substance active correspondante.

Exemples de préparations solides :

Comprimés contenant du *Phosphate de sitagliptine monohydraté (2778)*, pour usage humain.
Comprimés dispersibles contenant du *Déférasirox (2933)*, pour usage humain.
Capsules contenant du / de la *substance active (XXXX)*, pour usage humain.

Sauf indication contraire, les monographies dont la Définition contient le terme « comprimés » couvrent les comprimés enrobés et/ou non enrobés et les monographies dont la Définition contient le terme « capsules » couvrent les capsules à enveloppe molle ou dure.

S'il y a lieu, sont indiqués sous Définition la ou les formes pharmaceutiques précisément couvertes et le fait que la préparation est stérile.

Exemples de préparations parentérales :

Solution stérile pour perfusion de *Lacosamide* (2992), pour usage humain.

Poudre stérile pour injection de *substance active* (XXXX), pour usage humain.

Un renvoi à la monographie de forme pharmaceutique qui s'applique est inclus, par exemple :

Ils satisfont aux exigences de la monographie Comprimés (0478), ainsi qu'aux exigences supplémentaires suivantes.

5. PRODUCTION

Pour les solvates autres que des hydrates, la monographie comprend le libellé suivant :

PRODUCTION

Les fabricants sont tenus de déterminer si la présence de la substance active sous forme de solvate est critique pour la qualité, l'efficacité et/ou l'innocuité du médicament et, le cas échéant, d'appliquer une stratégie de contrôle du solvant correspondant dans le médicament, de manière à satisfaire les Autorités compétentes.

6. IDENTIFICATION

Cette section a pour objectif de confirmer l'identité de la substance active contenue dans le médicament en question et doit permettre de faire la distinction entre la substance active et des composés de structure voisine susceptibles d'être présents. Elle n'a pas pour objet d'évaluer la pureté ni de déterminer la teneur en substance active du médicament. Par ailleurs, aucun essai n'est inclus pour contrôler la présence d'un contre-ion spécifique ni pour déterminer la teneur en solvant ou en eau.

Exemples de procédures d'identification (détaillées dans le paragraphe II.4 du *Guide technique pour l'élaboration des monographies*) :

- analyse spectrophotométrique, par exemple enregistrement de spectres infrarouges (IR),
- examen chromatographique par chromatographie liquide (CL),
- spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (UV-Vis).

L'identification sur l'unique base des temps de rétention chromatographique n'est pas considérée comme suffisamment spécifique. Toutefois, l'utilisation de deux procédures chromatographiques, dans lesquelles la séparation est fondée sur différents principes ou sur différentes combinaisons d'essais au sein d'une seule procédure (CL + UV avec détecteur à barrette de diodes, CL/SM ou CG/SM, par exemple), est acceptable.

L'option recommandée pour confirmer l'identité des médicaments consiste à comparer, avec ceux obtenus avec un étalon de référence de la substance active (*substance active SCR*) :

- le temps de rétention et les dimensions du pic principal obtenu avec la CL utilisée pour le dosage,
- le spectre UV du pic principal obtenu avec la CL utilisée pour le dosage, à l'aide d'un détecteur à barrettes de diodes. S'il y a lieu, il convient d'enregistrer le spectre UV sur l'intervalle 210-400 nm.

Toutefois, s'il y a lieu, il est possible d'avoir recours à l'IR au lieu de l'UV, par mesure directe ou après extraction (cette procédure étant plus robuste au vu de l'interaction possible entre les différents excipients). Pour davantage de flexibilité, les monographies de médicaments peuvent indiquer les deux options (CL + UV avec barrette de diodes ou CL + IR).

Dans des cas particuliers, par exemple en l'absence de chromophore caractéristique, une CCM peut être prescrite au lieu de la comparaison au spectre UV.

7. ESSAIS

7.1 Substances apparentées

Conformément aux *guidelines* ICH Q6A, *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*, ICH Q3B (R2), *Impurities in New Drug Products*, et au document *Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics* de l'EMA, les monographies de médicaments limitent les produits de dégradation apparus au cours de la fabrication du médicament ou pendant sa période de conservation, y compris les impuretés de synthèse qui sont également des produits de dégradation.

En outre, pour les médicaments contenant une substance active chirale, le contrôle de l'autre énantiomère est jugé nécessaire, sauf s'il a été mis en évidence que la racémisation n'est pas significative pendant la fabrication et la conservation du médicament. Dans les cas où ce contrôle est nécessaire, un essai visant à confirmer la pureté énantiomérique, de préférence par chromatographie chirale, est inclus dans la monographie.

Procédure la plus courante de contrôle des impuretés organiques, la chromatographie liquide est également la procédure recommandée. La politique à suivre est décrite dans le *Guide technique pour l'élaboration des monographies* et dans les chapitres généraux de la Ph. Eur., notamment le chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*. Si possible, la même procédure est décrite dans la monographie de la substance active et dans la ou les monographies de médicaments correspondantes.

Dans certaines circonstances, il est également nécessaire d'identifier les impuretés de synthèse présentes dans le médicament, par exemple lorsqu'elles y sont détectées par l'essai des substances apparentées à une teneur supérieure au seuil de déclaration spécifié. À cette fin, la monographie indique comment identifier les impuretés de synthèse connues (par exemple à l'aide d'étalons de référence décrits dans les monographies des substances actives concernées ou d'un réactif), afin de ne pas les déclarer et de pouvoir les exclure de la somme des impuretés.

Exemple :

– *seuil de déclaration* : 0,1 pour cent ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté A.

Les monographies de médicaments n'ont pas pour objet de contrôler les impuretés de synthèse qui ne sont pas des produits de dégradation. Toutefois, les essais prescrits par la monographie peuvent être utilisés pour contrôler les impuretés de synthèse dont on sait qu'elles sont détectées par ces essais, s'ils ont été validés à cette fin par l'utilisateur.

La quantification nécessaire pour les impuretés spécifiées, les impuretés non spécifiées et la somme des impuretés est effectuée, de préférence, au moyen d'une dilution de la solution à examiner, sauf si la réponse du détecteur présente un écart important pour une impureté (pour en savoir plus, voir paragraphe II.5.8.2.b « Quantification » du *Guide technique pour l'élaboration des monographies*). Généralement, une concentration correspondant à la limite définie pour les impuretés non spécifiées est prescrite (par exemple, 0,2 pour cent). Pour le calcul des teneurs pour cent, contrairement aux monographies de substances actives, la concentration de l'entité active (dans la solution diluée) est habituellement prise en compte.

7.2 pH

Cet essai figure uniquement dans les monographies de formes pharmaceutiques liquides ou semi-solides, lorsqu'il est indicatif de stabilité.

7.3 Eau

Cet essai n'est pas inclus, car la teneur en eau est spécifique à chaque médicament.

7.4 Solvates (hors hydrates)

Aucun essai n'est inclus pour le solvant considéré, mais une section Production est introduite dans les monographies de médicaments contenant une substance active sous forme de solvate (voir point 5).

7.5 Autres essais

L'essai des endotoxines bactériennes, les contrôles microbiologiques, l'essai de stérilité, l'essai d'uniformité des préparations unidoses/de teneur et l'essai des solvants résiduels sont déjà référencés et couverts ailleurs dans la Ph. Eur. (chapitres généraux, monographies générales, monographies de formes pharmaceutiques, etc.). Ils ne figurent dans des monographies spécifiques que lorsqu'une procédure/préparation d'échantillon spécifique ou une limite individuelle spécifique doit être décrite.

7.6 Dissolution/désagrégation

Dans les cas appropriés, un essai de dissolution ou de désagrégation est décrit dans les monographies de médicaments. Comme l'indique le *guideline* ICH Q6A, et conformément aux monographies de formes pharmaceutiques, ces essais sont principalement applicables aux formes solides (comprimés, capsules et granulés), mais peuvent également convenir aux

suspensions orales et aux poudres sèches pour mise en suspension (par exemple dans le cas de substances insolubles).

Un renvoi à l'un des chapitres généraux suivants est inclus, notamment *Essai de dissolution des formes solides (2.9.3)*, *Essai de dissolution des patchs (2.9.4)*, *Essai de dissolution des gommages à mâcher médicamenteuses (2.9.25)*, *Essai de dissolution des formes solides lipophiles (2.9.42)*, *Désagrégation des comprimés et des capsules (2.9.1)* et *Essai de désagrégation des formes pharmaceutiques rectales et vaginales solides (2.9.2)*.

La portée d'un essai de ce genre est détaillée dans les *Prescriptions générales*, tout comme les conditions de son utilisation dans une demande de mise sur le marché.

Lorsqu'un essai de dissolution est décrit, les paramètres suivants doivent être précisés :

- *Type d'appareil* : les appareils 1 et 2 décrits dans le chapitre 2.9.3 sont couramment utilisés.

- *Milieu de dissolution* : généralement, un milieu aqueux dont le pH est compris dans les valeurs physiologiques et de volume 900-1000 mL est utilisé. Il est recommandé d'éviter d'ajouter un tensioactif. Si un tensioactif est tout de même utilisé, sa concentration est maintenue aussi faible que possible.

- *Vitesse de rotation* : généralement, 50 tr/min à 100 tr/min.

- *Dispositifs de maintien en immersion* : si nécessaire.

- *Temps* : les mesures en un point sont généralement considérées comme appropriées pour les formes pharmaceutiques à libération immédiate, alors qu'il convient d'établir des procédures d'échantillonnage adéquates pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée.

- *Procédure utilisée pour la quantification* : les procédures de CL et UV-Vis sont couramment utilisées pour l'essai de dissolution.

Lorsqu'une procédure UV-Vis est utilisée, l'absorbance spécifique est indiquée dans la monographie spécifique, ou un étalon de référence auquel est assignée une teneur est mis à disposition.

Si la procédure validée prescrit, par exemple, une cellule de 1 mm et qu'une cellule de 1 cm est utilisée pendant l'élaboration, la solution mesurée est alors une solution diluée (afin d'opérer dans le domaine de linéarité de la procédure). La linéarité de la procédure doit être vérifiée si la nouvelle concentration (solution diluée) n'est pas couverte par le domaine de linéarité de la procédure d'origine. Les informations suivantes figurent, en outre, dans la monographie :

Analyse. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25), en utilisant un parcours optique de 1 mm.

.....

Si le parcours optique utilisé diffère, les solutions peuvent être diluées en conséquence (par exemple pour un parcours optique de 1 cm, dilution au 1/10 pour des comprimés à 200 mg).

Lorsqu'une procédure de CL est utilisée, un critère de répétabilité est introduit dans la monographie spécifique et si nécessaire, un facteur de conversion stœchiométrique est appliqué pour calculer la teneur (voir « Dosage »).

Comme exposé dans le *guideline* ICH Q6A, il est admis de remplacer l'essai de dissolution par un essai de désagrégation dans le cas de médicaments à dissolution rapide contenant des substances actives de solubilité élevée sur l'ensemble de l'intervalle physiologique.

8. DOSAGE

Les monographies de médicaments doivent inclure un dosage spécifique, indicatif de stabilité, visant à déterminer la teneur. Si possible, la procédure décrite pour l'essai des substances apparentées est utilisée à nouveau. Il est également possible d'utiliser les résultats de l'essai d'uniformité de teneur appliqué au médicament pour quantifier la teneur, si la procédure convient à un dosage.

Le dosage a pour objectif de déterminer si la teneur en substance active est comprise dans les limites acceptables pour la valeur indiquée sur l'étiquette et si les limites sont, par conséquent, indiquées par référence à l'entité active déclarée sur l'étiquette. La limite standard pour la teneur est généralement comprise entre 95,0 pour cent et 105,0 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette.

De préférence, au moins 5 unités du médicament sont utilisées pour préparer la solution à examiner.

Concernant la répétabilité, les critères indiqués dans le chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* ne s'appliquent pas aux médicaments. Par conséquent, un critère individuel est introduit dans chaque monographie de médicament :

Conformité du système : solution témoin (a).

– *répétabilité* : au maximum X pour cent pour l'écart type relatif, déterminé sur 6 injections.

Lorsque l'étalon de référence de la substance active est utilisé pour déterminer la teneur, il peut s'avérer nécessaire d'appliquer un facteur de conversion stœchiométrique pour le calcul. Par exemple, les limites de teneur définies dans la monographie *Comprimés de sitagliptine* (2927) sont exprimées par rapport à la sitagliptine, alors que la teneur assignée du *phosphate de sitagliptine monohydraté SCR* est exprimée en pourcentage *m/m* de phosphate de sitagliptine. Dans ce cas, les informations suivantes sont indiquées :

Calculez la teneur pour cent en sitagliptine ($C_{16}H_{15}F_6N_5O$) en tenant compte de la teneur assignée du *phosphate de sitagliptine monohydraté SCR* et en appliquant un facteur de conversion de 0,806.

Un dosage non spécifique peut également être appliqué, à condition qu'il soit justifié et couplé à des procédures analytiques complémentaires permettant d'assurer la spécificité globale (par exemple combiner un titrage volumétrique et un essai de pureté sélectif approprié).

En outre, pour les médicaments contenant une substance active chirale, un dosage ne tenant pas compte des énantiomères peut suffire s'il a été mis en évidence que la racémisation n'est pas significative pendant la fabrication et la conservation du médicament. Dans le cas contraire, il convient de procéder à un dosage tenant compte des énantiomères ou de coupler un dosage n'en

tenant pas compte à une procédure validée pour contrôler la présence de l'autre énantiomère (essai de pureté énantiomérique).

9. CONSERVATION

Les informations relatives à la conservation figurent dans les *Prescriptions générales* et dans la monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)*. Elles peuvent également être indiquées dans la monographie de la forme pharmaceutique considérée. Aucune information complémentaire ne figure généralement dans les monographies de médicaments, sauf si le groupe d'experts concerné le recommande et sous réserve d'adoption ultérieure du texte par la Commission.

10. ÉTIQUETAGE

Les informations relatives à l'étiquetage figurent dans les *Prescriptions générales* et dans la monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)*. Elles peuvent également être indiquées dans la monographie de la forme pharmaceutique considérée. Aucune information complémentaire ne figure généralement dans les monographies de médicaments, sauf si le groupe d'experts concerné le recommande et la Commission l'autorise.

11. IMPURETÉS

Cette section liste toutes les impuretés, quelle qu'en soit la nature (produits de dégradation ou impuretés de synthèse), dont on sait qu'elles sont détectées par les essais de la monographie.

Ce gain de transparence concernant les spécifications de pharmacopée est utile notamment aux Autorités compétentes lorsqu'il s'agit de s'assurer que les spécifications définies dans la monographie sont adaptées à une nouvelle source. Il est précisé que ces listes n'ont pas vocation à être exclusives et que d'autres impuretés, sans dénomination, peuvent également être contrôlées par la ou les procédures.

La dénomination des impuretés déjà répertoriées dans la monographie de la substance active et désignées par une lettre capitale (A, B, C, D, etc.) reste inchangée.

Les impuretés spécifiquement associées au médicament sont désignées par la mention « FP- » suivie d'une lettre de l'alphabet (FP-A, FP-B, etc.) pour éviter toute confusion avec les impuretés mentionnées dans la monographie de la substance active.

Exemple :

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie) : B, C, D, E, F, FP-A, FP-B, FP-C.

www.edqm.eu

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Il comprend 46 États membres, dont tous les membres de l'Union européenne. La Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) est une direction du Conseil de l'Europe qui a pour mission de contribuer au droit essentiel des êtres humains d'avoir accès à des médicaments et des soins de santé de bonne qualité, ainsi que de promouvoir et de protéger la santé publique.