



07/2024:2619

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA PRÉPARATION DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES NON SOUMISES À AUTORISATION

Le principe qui sous-tend la législation applicable aux préparations pharmaceutiques est que, sauf exemption spécifique, aucune préparation pharmaceutique ne peut être mise sur le marché sans autorisation appropriée. Les exemptions prévues à cette exigence réglementaire permettent la délivrance de produits non soumis à autorisation, pour répondre aux besoins spécifiques de certains patients. Néanmoins, lorsqu'ils décident de recourir à une préparation non soumise à autorisation, tous les professionnels de santé impliqués (praticien prescripteur et/ou pharmacien assurant la préparation par exemple) ont, dans leur domaine de responsabilité, un devoir de suivi du patient à qui est dispensée la préparation.

Toute décision de recourir à une préparation pharmaceutique non soumise à autorisation s'accompagne d'une évaluation du risque appropriée.

Cette évaluation du risque identifie :

- le caractère critique des différents paramètres (par exemple : qualité des substances actives, des excipients et des récipients ; conception du procédé de préparation ; étendue et pertinence des contrôles ; stabilité de la préparation) pour la qualité de la préparation ;
- le risque que peut présenter la préparation pour un groupe de patients particulier.

Sur la base de cette évaluation du risque, la personne responsable de la préparation doit apporter l'assurance, au niveau approprié, que la préparation pharmaceutique reste, pendant toute sa durée de conservation, apte à l'usage qui en est prévu et de qualité appropriée. Dans le cas des préparations stockées, les conditions et la durée de conservation doivent être justifiées sur la base, par exemple, de données analytiques ou d'un avis professionnel, éventuellement fondé sur des références à la littérature.

PRODUCTION

La fabrication/préparation doit être conduite dans le cadre d'un système de qualité approprié et conformément aux normes applicables au type de produit concerné. Les produits soumis à autorisation doivent satisfaire aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché. Pour les produits non soumis à autorisation, il est particulièrement important de procéder à une évaluation du risque comme décrit dans la section « Considérations éthiques et recommandations relatives à la préparation de préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation », car ces produits ne font pas l'objet d'une évaluation préalable par l'Autorité compétente.

Les préparations pharmaceutiques dont la fabrication/préparation fait appel à du matériel biologique d'origine humaine ou animale sont soumises, lorsqu'il y a lieu, aux dispositions des chapitres généraux 5.1.7. *Sécurité virale* et 5.2.6. *Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires*, ainsi que de la monographie générale *Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales* (1483).

Formulation. Lors du développement pharmaceutique ou préalablement à la fabrication/préparation, il convient d'identifier, justification à l'appui, les ingrédients, procédés, essais et spécifications appropriés pour garantir l'aptitude du produit à l'usage prévu. Il convient notamment de prendre en considération les propriétés requises, afin d'établir si certaines propriétés spécifiques des ingrédients ou certaines étapes du procédé sont critiques du point de vue de la qualité requise de la préparation pharmaceutique.

Substances actives et excipients. Les substances actives et excipients entrant dans la formulation des préparations pharmaceutiques satisfont aux exigences des monographies générales qui leur sont applicables, par exemple : *Substances pour usage pharmaceutique* (2034), *Huiles essentielles* (2098),

PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Pharmaceutica

INTRODUCTION

Cette monographie est destinée à fournir une référence en matière de normes applicables dans la Pharmacopée Européenne aux substances actives, excipients et formes pharmaceutiques, qu'il y a lieu d'appliquer dans le cadre de la fabrication/préparation de produits pharmaceutiques ; elle ne constitue en aucune façon un guide sur les modalités de leur fabrication, laquelle fait l'objet de textes spécifiques couvrant les méthodes de fabrication et les contrôles associés.

Elle ne s'applique pas aux médicaments expérimentaux, mais les Autorités compétentes peuvent se référer aux spécifications de pharmacopée dans le cadre de l'autorisation d'essais cliniques effectués avec des médicaments expérimentaux.

DÉFINITION

Les préparations pharmaceutiques sont des médicaments, généralement constitués de substances actives éventuellement combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu, si nécessaire après reconstitution, et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté.

Les préparations pharmaceutiques peuvent être soit soumises à autorisation de l'Autorité compétente, soit non soumises à autorisation et réalisées pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients conformément à la législation. Les préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation se divisent en 2 catégories :

- les préparations extemporanées, qui sont préparées individuellement pour un patient ou un groupe de patients spécifique et délivrées après leur préparation,
- les préparations stockées, qui sont préparées à l'avance et conservées jusqu'à réception d'une demande de délivrance.

Outre les exigences de la présente monographie, les préparations pharmaceutiques satisfont aux Prescriptions générales et aux chapitres généraux concernés de la Pharmacopée. Les chapitres généraux ont normalement valeur informative et deviennent d'application obligatoire lorsqu'ils sont cités en référence dans une monographie spécifique ou générale, cependant, il peut être indiqué dans le renvoi à ces textes qu'ils sont cités à titre informatif et non dans l'intention de rendre leur application obligatoire.

Les préparations pharmaceutiques satisfont également, le cas échéant, aux monographies de formes pharmaceutiques (*Capsules* (0016) ou *Comprimés* (0478), par exemple) et aux monographies générales relatives à des catégories de préparations pharmaceutiques (*Produits allergènes* (1063), *Plantes pour tisanes* (1435), *Préparations homéopathiques* (1038), *Granules homéopathiques enrobés* (2786), *Granules homéopathiques imprégnés* (2079), *Immunosérums d'origine animale pour usage humain* (0084), *Immunosérums pour usage vétérinaire* (0030), *Produits biothérapeutiques vivants pour usage humain* (3053), *Anticorps monoclonaux pour usage humain* (2031), *Préparations radiopharmaceutiques* (0125), *Vaccins pour usage humain* (0153), *Vaccins pour usage vétérinaire* (0062), par exemple).

Extraits de drogues végétales (0765), Drogues végétales (1433), Préparations à base de drogues végétales (1434), Drogues végétales pour préparations homéopathiques (2045), Teintures mères pour préparations homéopathiques (2029), Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371), Produits de fermentation (1468), Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant (0784), Huiles grasses végétales (1579).

En outre, lorsqu'ils sont couverts par une monographie spécifique, les substances actives et excipients utilisés sont de qualité conforme à cette monographie.

En l'absence de monographie spécifique, la qualité requise est à déterminer en tenant compte de l'usage prévu de la substance et du risque associé.

Lorsque certaines caractéristiques physicochimiques des substances actives ou certaines caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients (distribution granulométrique, viscosité, polymorphisme, par exemple) sont critiques en raison de leur rôle dans le procédé de fabrication ou de leur influence sur les attributs de qualité de la préparation pharmaceutique, elles doivent être identifiées et contrôlées.

Des informations détaillées sur les caractéristiques liées à la fonctionnalité figurent dans le chapitre général 5.15. *Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients.*

Qualité microbiologique. La formulation de la préparation pharmaceutique ainsi que le récipient utilisé doivent assurer une qualité microbiologique compatible avec l'usage prévu de la préparation.

Lors du développement, il doit être démontré que l'activité antimicrobienne de la préparation – soit en elle-même soit, si nécessaire, après addition d'un ou plusieurs conservateurs antimicrobiens ou sélection d'un récipient approprié – assure une protection adéquate vis-à-vis des effets indésirables pouvant résulter d'une contamination ou prolifération microbienne au cours de la conservation et de l'utilisation de la préparation. Le chapitre général 5.1.3. *Efficacité de la conservation antimicrobienne* décrit une méthode d'essai appropriée ainsi que des critères d'évaluation des propriétés de conservation de la formulation.

Les préparations qui ne possèdent pas des propriétés antimicrobiennes adéquates et ne contiennent pas de conservateur antimicrobien sont présentées en récipients unidoses, ou en récipients multidoses empêchant la contamination microbienne du contenu après ouverture.

Lors de la fabrication/préparation des préparations pharmaceutiques non obligatoirement stériles, des mesures appropriées sont prises pour assurer la qualité microbiologique de la préparation ; des recommandations sont fournies à cet égard dans les chapitres généraux 5.1.4. *Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles* et 5.1.8. *Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation.*

Les préparations stériles sont fabriquées/préparées à partir de produits et par des méthodes propres à assurer la stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes ; des recommandations sont fournies à cet égard dans le chapitre général 5.1.1. *Méthodes de préparation des produits stériles.*

N-Nitrosamines. De nombreuses N-nitrosamines étant classées comme cancérogènes probables pour l'homme, les fabricants de médicaments (à l'exception des produits pour usage exclusivement vétérinaire et des préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation) sont censés évaluer le risque potentiel de formation de N-nitrosamines et de contamination par des N-nitrosamines pouvant survenir tout au long de leur procédé de fabrication et pendant toute leur durée de conservation, conformément aux exigences des Autorités compétentes. Si le risque est confirmé, il convient que les fabricants réduisent autant que possible la présence

de N-nitrosamines – en modifiant, par exemple, le procédé de fabrication – et une stratégie de contrôle doit être mise en œuvre pour détecter et éliminer ces impuretés. Le chapitre général 2.5.42. *N-Nitrosamines dans les substances actives* est à la disposition des fabricants pour les aider.

Récipients. Un récipient approprié est sélectionné. Les critères pris en considération sont l'usage prévu de la préparation, les propriétés du récipient, la durée de conservation requise et les incompatibilités produit/récipient. Le cas échéant, les récipients pour préparations pharmaceutiques satisfont aux exigences applicables aux récipients (3.2 et sous-chapitres) et aux matériaux utilisés dans la fabrication des récipients (3.1 et sous-chapitres).

Stabilité. Les exigences de stabilité applicables à une préparation pharmaceutique sont fonction de son utilisation prévue et de la durée de conservation souhaitée.

La probabilité et le caractère critique de la formation de produits issus de la dégradation de la (des) substance(s) active(s) et/ou de la réaction de la (des) substance(s) active(s) avec un excipient ou avec le récipient primaire doivent faire l'objet d'une évaluation. Selon le résultat de cette évaluation, des limites de teneur en produits de dégradation et/ou de réaction sont établies, et font l'objet d'un suivi dans la préparation pharmaceutique. Les produits soumis à autorisation font l'objet d'un programme d'études de stabilité.

Les méthodes mises en œuvre aux fins du contrôle de stabilité, pour l'ensemble des caractéristiques pertinentes de la préparation, sont validées par rapport à leur valeur en tant qu'indicateurs de stabilité, c'est-à-dire leur capacité à permettre la quantification des produits de dégradation et des variations des caractéristiques physiques en cause.

ESSAI

Les essais à réaliser pour une forme pharmaceutique donnée, afin de s'assurer qu'elle est de qualité appropriée, sont décrits dans la monographie générale relative à cette forme pharmaceutique.

Lorsque, dans le cas de préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation, la réalisation des essais pose des problèmes pratiques (taille des lots, contraintes de temps, par exemple), il convient de mettre en œuvre d'autres méthodes appropriées pour s'assurer que la préparation est de la qualité requise au vu de l'évaluation du risque effectuée et des recommandations ou exigences légales en vigueur localement.

Les préparations stockées font normalement l'objet de contrôles plus approfondis que les préparations extemporanées.

Les essais suivants sont applicables à de nombreuses préparations et sont mentionnés ici à ce titre.

Aspect. L'aspect de la préparation pharmaceutique (caractéristiques de taille, forme et coloration par exemple) est contrôlé.

Essais d'identité et de pureté. Les essais suivants sont effectués, le cas échéant, sur la préparation pharmaceutique :

- identification de la (des) substance(s) active(s),
- identification d'excipient(s) spécifique(s) tels que les conservateurs,
- essais de pureté, portant par exemple sur les produits de dégradation, les solvants résiduels (2.4.24) ou autres impuretés apparentées, la stérilité (2.6.1),
- essais relatifs à la sécurité (par exemple essai d'innocuité dans le cas de produits biologiques).

Substances apparentées. Les médicaments contenant une ou plusieurs substances actives chimiquement définies satisfont à l'essai ou aux essais des substances apparentées figurant dans la monographie spécifique correspondante.

Dans des circonstances exceptionnelles et sous réserve de justification par le demandeur à la satisfaction de l'Autorité compétente, cette dernière peut approuver une limite plus large que celle décrite dans la monographie. Dans ces

rare cas, l'Autorité compétente portera cette situation à la connaissance de la Commission européenne de Pharmacopée pour évaluation de la monographie et, s'il y a lieu, sa révision.

Impuretés élémentaires. Le chapitre général 5.20. *Impuretés élémentaires* s'applique aux préparations pharmaceutiques à l'exception des médicaments à usage vétérinaire, des préparations non soumises à autorisation et des autres médicaments exclus du champ d'application du chapitre général 5.20.

Dans le cas des préparations pharmaceutiques ne relevant pas du champ d'application du chapitre général 5.20, il reste de la responsabilité du fabricant de la préparation d'assurer le contrôle des teneurs en impuretés élémentaires, en appliquant les principes de management du risque.

Le contrôle, s'il y a lieu, est réalisé par des procédures analytiques appropriées conformément au chapitre général 2.4.20. *Dosage des impuretés élémentaires.*

Uniformité (2.9.40 ou 2.9.5/2.9.6). Les préparations pharmaceutiques unidoses satisfont à l'essai ou aux essais prescrit(s) dans la monographie traitant de la forme pharmaceutique correspondante. Dans certains cas justifiés et autorisés, le chapitre général 2.9.40 peut n'être applicable qu'au moment de la libération de la préparation.

Des exigences d'uniformité particulières s'appliquent dans les cas suivants :

- pour les drogues végétales et préparations à base de drogues végétales, la conformité au chapitre général 2.9.40 n'est pas exigée,
- pour les préparations homéopathiques, les dispositions des chapitres généraux 2.9.6 et 2.9.40 ne sont normalement pas appropriées, mais la conformité à ces chapitres peut être exigée par l'Autorité compétente dans certaines circonstances,
- pour les préparations de monovitamines, de polyvitamines ou d'oligoéléments, la conformité aux chapitres généraux 2.9.6 et 2.9.40 (*uniformité de teneur uniquement*) n'est pas exigée,
- pour d'autres préparations, dans des cas justifiés et autorisés, la conformité aux chapitres généraux 2.9.6 et 2.9.40 peut ne pas être exigée par l'Autorité compétente.

Étalons de référence. Des étalons de référence peuvent être nécessaires à différents stades du contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. Leur établissement et leur monitoring sont réalisés conformément aux dispositions du chapitre général 5.12. *Étalons de référence.*

DOSAGE

Sauf exception justifiée et autorisée, il y a lieu de déterminer la teneur des préparations pharmaceutiques en substances actives et en certains excipients spécifiques tels que les conservateurs. Des limites doivent être définies et justifiées.

Des méthodes de dosage appropriées et validées sont mises en oeuvre. Si l'on utilise les méthodes prescrites dans les monographies des substances actives concernées, il faut démontrer qu'elles ne sont pas affectées par la présence des excipients et/ou par la formulation.

Étalons de référence. Voir Essai.

ÉTIQUETAGE ET CONSERVATION

L'étiquetage est conforme aux exigences spécifiées dans les monographies générales de formes pharmaceutiques qui sont applicables à la préparation, ainsi qu'à la réglementation de l'Union européenne ou toute autre réglementation applicable en la matière.

GLOSSAIRE

Évaluation du risque : identification des dangers potentiels, puis analyse et évaluation des risques associés à une exposition à ces dangers.

Fabrication : toutes les opérations d'achat de matières et produits, de production, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des médicaments ainsi que les contrôles associés.

Formulation : mise au point d'une formule appropriée (comprenant matières premières, procédé, etc.) apportant l'assurance que le patient recevra la préparation pharmaceutique adéquate, présentée sous une forme galénique convenable qui possède la qualité exigée et reste stable et efficace pendant la durée requise.

Préparation (d'une préparation pharmaceutique non soumise à autorisation) : « fabrication » par des pharmacies ou autres établissements de santé, ou à leur demande, de préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation (le terme « préparation » est dans ce cas préféré à « fabrication » pour bien distinguer ce processus de la fabrication industrielle de préparations soumises à autorisation).

Préparation pharmaceutique non soumise à autorisation : médicament qui est exempté d'autorisation de mise sur le marché par une Autorité compétente, la préparation étant réalisée pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients conformément à la législation.

Préparation pharmaceutique soumise à autorisation : médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est délivrée par une Autorité compétente.

Reconstitution : manipulation, destinée à permettre l'utilisation ou l'application d'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché, effectuée selon les instructions qui figurent dans le résumé des caractéristiques du produit ou sur la notice d'utilisation destinée au patient.