



07/2024:51500

La connaissance des CLF peut faciliter le recours au contrôle analytique des procédés (ou PAT, pour *Process Analytical Technology*).

5.15. CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ DES EXCIPIENTS

Ce chapitre et la section *Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) des monographies spécifiques* n'ont pas de caractère obligatoire et sont publiés pour information.

PRÉAMBULE

La formulation des préparations pharmaceutiques fait appel à des excipients, dont l'innocuité doit être préalablement évaluée, pour conférer à la formulation sa fonctionnalité. La fonction attendue d'un excipient est de garantir que la préparation pharmaceutique présente les propriétés physicochimiques et biopharmaceutiques requises.

La fonctionnalité d'un excipient est déterminée par ses attributs physiques et chimiques ainsi que, dans certains cas, par sa teneur en sous-produits ou en additifs utilisés pour améliorer la fonctionnalité visée. La fonctionnalité peut, par ailleurs, dépendre d'interactions complexes entre constituants de la formulation et des contraintes liées au procédé. L'évaluation de la fonctionnalité d'un excipient n'est donc possible que dans le contexte d'une formulation et d'un procédé de fabrication particuliers, et fait souvent appel à un ensemble de méthodes analytiques.

Le développement pharmaceutique doit être fondé sur la science et garantir l'obtention d'un médicament de qualité. Il est défini dans le *Guideline ICH Q8* sur le développement pharmaceutique en vigueur. Il a pour objectif de justifier le type de forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative du médicament, le procédé de fabrication, les attributs qualité critiques (CQA) des composants et du médicament, et les paramètres critiques du procédé (CPP). Le concept de « qualité par conception » (QbD, pour *quality by design*) décrit dans le *Guideline ICH Q8* nécessite une compréhension étendue de la nature chimique et physique de la (des) substance(s) active(s) et des excipients pris séparément et de la façon dont leurs attributs interagissent dans la formulation et avec le procédé de fabrication.

Le développement pharmaceutique inclut l'identification des attributs qualité des excipients qui sont critiques.

Un attribut qualité critique est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique devant se trouver dans des limites appropriées afin de garantir la qualité souhaitée du médicament.

L'objectif des monographies d'excipients de la Pharmacopée Européenne est d'apporter aux utilisateurs la garantie d'une qualité acceptable. Les monographies spécifiques, ainsi que la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, comportent des informations sur les caractères de l'excipient, ainsi que des exigences relatives à son identité, à sa pureté chimique et microbiologique et à des caractéristiques physiques liées à la structure chimique, telles que le pouvoir rotatoire.

Certains attributs des excipients, comme la taille des particules pour un excipient destiné à une forme solide ou la masse moléculaire pour un polymère utilisé comme viscosifiant, peuvent se rapporter à la fonctionnalité dans un sens plus général. Ces attributs sont dénommés « caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) ». Lorsque les travaux de développement pharmaceutique d'un produit donné révèlent l'existence d'une ou plusieurs CLF critiques pour un excipient, celles-ci sont considérées comme des attributs qualité critiques pour l'excipient en question. Il convient de les contrôler en conséquence.

Les CLF ont été intégrées dans les monographies d'excipients pour aider les fabricants d'excipients et les utilisateurs à établir des spécifications fondées sur des méthodes analytiques normalisées. Elles constituent un langage commun qui facilite la fourniture d'excipients possédant des propriétés spécifiées. Le fabricant de l'excipient peut faire mention des CLF, par exemple sur le certificat d'analyse, par référence à la monographie de la Pharmacopée, indiquant ainsi la méthode utilisée pour tester les caractéristiques en question. La section CLF des monographies spécifiques mentionne les CLF ayant un impact reconnu sur la fonctionnalité de l'excipient, pour les utilisations indiquées. La liste de ces utilisations, ainsi que des CLF à considérer, n'est pas exhaustive en raison de la multiplicité des utilisations de nombreux excipients et du développement de nouvelles utilisations.

CADRE RÉGLEMENTAIRE

Aux termes des textes réglementaires en vigueur, par exemple le *Guideline ICH Q8* sur le développement pharmaceutique, les dossiers d'autorisation de mise sur le marché doivent traiter des excipients choisis et de leur concentration, et établir les attributs susceptibles d'influer sur la qualité du médicament ou la faisabilité des opérations pharmaceutiques en vue d'obtenir le médicament, au regard de la fonction respective de chaque excipient. L'aptitude des excipients à assurer la fonctionnalité prévue pendant toute la durée de vie attendue du médicament doit également être démontrée. Les informations relatives aux performances des excipients peuvent être utilisées, au besoin, pour justifier le choix et les attributs de qualité de l'excipient.

Les attributs qui sont critiques pour le procédé de fabrication et la qualité du médicament sont identifiés lors du développement pharmaceutique. Une fois l'identification des attributs critiques des excipients réalisée, de préférence selon une approche fondée sur le risque, le développement pharmaceutique peut s'attacher à établir les intervalles de variation acceptables des attributs critiques du composé en prenant à la fois en considération les variations des propriétés chimiques et physiques. Les CLF concernées n'étant pas forcément des propriétés contrôlées par le fabricant de l'excipient, elles peuvent donc présenter une certaine variabilité. Il est préférable de recourir pour la fabrication du médicament à un procédé robuste, conçu pour limiter l'effet de la variabilité naturelle des excipients.

L'évaluation des différentes qualités physiques et chimiques existantes et, le cas échéant, l'établissement de spécifications pour les attributs critiques et donc les CLF critiques font par conséquent partie intégrante du développement pharmaceutique, indépendamment du caractère non obligatoire des CLF. Cette évaluation est en rapport avec les textes réglementaires sur le développement pharmaceutique, et il convient de fonder les critères d'acceptation appropriés sur la compréhension de l'impact possible de la variation des CLF critiques sur la qualité du médicament. Un intervalle de variation des CLF acceptable peut être défini dans les limites de l'espace de conception. L'espace de conception peut être décrit comme un espace dans lequel les attributs qualité des constituants et les paramètres du procédé peuvent varier sans que cela n'affecte la qualité du médicament.

DIFFÉRENTES QUALITÉS PHYSIQUES

Les excipients solides constitués de particules peuvent exister sous plusieurs qualités physiques, par exemple quant à la distribution granulométrique, qui est habituellement contrôlée par le fournisseur de l'excipient. Cependant, les CLF de ces excipients peuvent concerner des propriétés très diverses, relevant des propriétés du solide lui-même ou des propriétés de ses particules, que ne contrôle pas forcément le fournisseur de l'excipient.

Les propriétés des solides particuliers comprennent notamment la distribution granulométrique, la surface spécifique, la masse volumique vrac, l'aptitude à l'écoulement, la mouillabilité et la sorption d'eau. La distribution granulométrique peut, selon la gamme de taille des particules, être déterminée par tamisage analytique, comme décrit dans le chapitre général 2.9.38. *Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique*, ou par des méthodes instrumentales telles que celle du chapitre général 2.9.31. *Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser*. La méthode générale 2.9.26. *Surface spécifique par adsorption gazeuse* repose sur la technique dite de Brunauer-Emmett-Teller (BET). Des méthodes permettant de caractériser l'aptitude à l'écoulement et la masse volumique vrac des poudres sont décrites dans les chapitres généraux 2.9.36. *Aptitude à l'écoulement des poudres* et 2.9.34. *Masse volumique vrac des poudres*. Les propriétés du solide peuvent affecter la mouillabilité (voir le chapitre général 2.9.45. *Mouillabilité des solides poreux, notamment des poudres*) et les interactions eau-solide (voir le chapitre général 2.9.39. *Interactions eau-solide : détermination des isothermes de sorption-désorption et de l'activité de l'eau*) des solides particuliers.

Les propriétés du solide à considérer lors du développement de formes pharmaceutiques solides comprennent par exemple le polymorphisme, le pseudopolymorphisme, la cristallinité et la masse volumique. Des techniques permettant de les étudier sont décrites dans les chapitres généraux 5.9. *Polymorphisme*, 5.16. *Cristallinité* et 2.2.42. *Masse volumique d'un solide*.

DIFFÉRENTES QUALITÉS CHIMIQUES

Les excipients qui existent sous plusieurs qualités chimiques peuvent être d'origine naturelle, hémisynthétique ou synthétique. Les monographies spécifiques contrôlent généralement la composition chimique des excipients constitués d'un mélange de composés apparentés, par exemple la composition des acides gras constitutifs des huiles végétales ou des agents tensioactifs. La Pharmacopée comporte toutefois des monographies spécifiques décrivant une classe de composés polymères de composition variable quant à la structure des homopolymères, des polymères à blocs et des copolymères, au degré de polymérisation, à la masse moléculaire et à la distribution de masse moléculaire, au degré de substitution et même, dans certains cas, à la nature des substituants associés à la chaîne principale. Cette variabilité peut cependant avoir un effet considérable sur la fonctionnalité de l'excipient, et doit faire l'objet, lors du développement pharmaceutique, d'investigations visant de préférence à établir l'intervalle de variation acceptable de chaque attribut identifié comme critique pour le procédé de fabrication et la qualité du médicament.

SECTION « CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ » DES MONOGRAPHIES

Les monographies d'excipients peuvent comporter une section intitulée « Caractéristiques liées à la fonctionnalité ». Elle y figure pour information des utilisateurs et n'est pas d'application obligatoire. Elle donne la liste des caractéristiques identifiées comme importantes pour certaines utilisations de l'excipient, et les utilisations concernées par chaque caractéristique sont indiquées. Pour d'autres utilisations, la caractéristique en question peut être sans importance. C'est pourquoi cette section n'est pas à considérer comme un simple supplément aux monographies. Il est de la responsabilité du fabricant de médicaments de décider comment répercuter dans le procédé de fabrication les informations concernant les CLF, à la lumière de l'utilisation prévue de l'excipient et des données issues du développement pharmaceutique.

Les informations fournies sur les CLF peuvent être de différents ordres :

- nom de la CLF,

- nom de la CLF et méthode recommandée pour sa détermination, avec référence chaque fois que possible à un chapitre général de la Pharmacopée,
- nom de la CLF, méthode recommandée pour sa détermination et valeurs généralement obtenues, pouvant se présenter sous la forme de tolérances par rapport à la valeur nominale.

Dans une monographie, une caractéristique donnée peut faire l'objet d'une exigence à caractère obligatoire. Si cette caractéristique est essentielle pour certaines utilisations, il y sera également fait référence dans la section CLF, et le fabricant de médicaments pourra décider de la spécifier pour la qualité particulière de substance utilisée pour une préparation pharmaceutique donnée.

La section CLF est supposée refléter l'état actuel des connaissances quant aux utilisations principales d'un excipient. Elle peut cependant ne pas être exhaustive étant donné la multiplicité des utilisations de certains excipients et le développement constant de nouvelles utilisations. Par ailleurs, les méthodes mentionnées pour la détermination d'une caractéristique donnée sont simplement citées à titre de recommandation parce qu'elles se sont avérées satisfaisantes pour l'utilisation considérée, mais l'emploi d'autres méthodes n'est pas exclu.

HARMONISATION DES PHARMACOPÉES

Plusieurs monographies d'excipients font l'objet de travaux d'harmonisation des pharmacopées (voir chapitre général 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*). L'introduction d'une section CLF dans les monographies de la Pharmacopée Européenne signifie qu'il existera des différences de présentation entre monographies harmonisées. Les essais portant sur des attributs physiques et chimiques considérés dans la Pharmacopée Européenne comme liés à la fois à la qualité et à la fonctionnalité seront intégrés uniquement au corps de la monographie dans les autres pharmacopées. Ces différences de format sont sans conséquence sur les spécifications établies par le fabricant de médicaments pour les caractéristiques de l'excipient. Les textes réglementaires en vigueur recommandent uniquement que soient identifiés et spécifiés les attributs critiques ayant un impact sur le procédé de fabrication et sur la qualité du médicament. Il existe entre les environnements législatifs des pharmacopées des différences qui expliquent que les monographies puissent présenter des différences de format sans que leur statut de monographies harmonisées n'en soit affecté.

GLOSSAIRE

Caractéristique critique ou attribut qualité critique (CQA) : toute propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique devant être conforme à des limites appropriées, se situer dans un intervalle ou se présenter selon une distribution appropriés, afin de garantir la qualité du médicament souhaitée.

Caractéristique liée à la fonctionnalité (CLF) : caractéristique physique ou chimique contrôlable d'un excipient qui exerce une influence reconnue sur sa fonctionnalité.

Contrôle (analytique) des procédés (PAT) : système de conception, d'analyse et de maîtrise des procédés de fabrication basé sur la mesure en temps opportun (c'est-à-dire en cours de processus) d'attributs critiques de la qualité et de la performance des matières premières, des en-cours et des processus, et dont l'objectif est d'assurer la qualité du produit fini.

Espace de conception : combinaison et interaction multidimensionnelles de variables d'entrée (par exemple, attributs des composés) et de paramètres du procédé, dont il a été établi qu'ils apportent l'assurance de la qualité.

Paramètre critique du procédé (CPP) : paramètre du procédé dont la variabilité influe sur un attribut qualité critique et doit, par conséquent, être surveillée ou contrôlée pour s'assurer que le procédé permet d'obtenir la qualité recherchée.

Qualité par conception (*quality by design* (QbD)) : approche systématique du développement qui, sur la base de données scientifiques fiables et de la gestion des risques liés à la

qualité, répond à des objectifs prédéfinis et met en avant la compréhension du produit et du procédé, ainsi que le contrôle du procédé.