

## II. INTRODUCTION

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) est élaborée sous l'égide du Conseil de l'Europe, conformément à la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne* (Série des Traités européens N° 50), amendée par un Protocole à la Convention (Série des Traités européens N° 134).

Sont signataires de la Convention les gouvernements de 39 Etats membres : Albanie, Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine du Nord, Malte, République de Moldova, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, République slovaque, Slovénie, Suède, Suisse, République tchèque, Türkiye, Ukraine, ainsi que l'Union Européenne.

L'élaboration de la Ph. Eur. relève de la responsabilité de la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») Eur., constituée conformément aux dispositions de l'article 5 de la Convention. Elle est composée de délégations nommées par les Parties Contractantes. Chaque délégation comprend au maximum trois membres choisis pour leurs compétences dans les matières relevant des fonctions de la Commission.

La Convention est ouverte à la signature des Etats membres du Conseil de l'Europe, et le statut d'observateur peut constituer pour eux un moyen de se familiariser avec les méthodes de travail de la Commission avant de devenir signataires. Par ailleurs, la Commission considère comme essentielles les interactions avec les pays situés au-delà des frontières européennes, en raison de la mondialisation de la fabrication et de la distribution des produits pharmaceutiques. L'ouverture à des observateurs non européens contribue à renforcer ces interactions en facilitant la coopération réglementaire, ainsi que l'échange d'informations et de documents de travail ; elle leur donne également la possibilité de participer aux travaux scientifiques de la Commission. Des observateurs d'Etats non signataires et d'organisations internationales peuvent assister aux sessions de la Commission, conformément au Règlement Intérieur. La liste des observateurs peut être consultée sur le site web de l'EDQM.

La 11<sup>e</sup> Edition de la Ph. Eur. contient près de 3000 monographies et chapitres généraux. Ce résultat est le fruit du travail d'un réseau de plus de 800 experts en sciences pharmaceutiques, venus du monde entier. La participation de ces experts et des différentes parties intéressées au processus d'élaboration et de révision des normes publiques qui constituent la Ph. Eur. est essentielle pour assurer leur pertinence et favoriser leur reconnaissance. Les attributions de la Commission sont fixées par les dispositions de l'article 6 de la Convention amendée par le Protocole :

### Article 6

« Sous réserve des dispositions de l'article 4 de la présente Convention, les attributions de la Commission consisteront :

- (a) à déterminer les principes généraux applicables à l'élaboration de la Pharmacopée Européenne,
- (b) à décider des méthodes d'analyse y afférentes,
- (c) à faire le nécessaire pour la préparation des monographies à inclure dans la Pharmacopée Européenne et à adopter ces monographies,
- (d) à recommander la fixation des délais dans lesquels ses décisions d'ordre technique relatives à la Pharmacopée Européenne devront être mises en application sur les territoires des Parties Contractantes. »

La Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) du Conseil de l'Europe assiste la Commission, dont elle assure le Secrétariat scientifique,

dans l'élaboration et la révision des textes de la Ph. Eur. Elle est également responsable de l'établissement, la production, la surveillance et la distribution des étalons de référence nécessaires à l'application des monographies et des chapitres généraux. L'EDQM est, en outre, active dans d'autres domaines ayant trait à la protection de la santé publique, par exemple la certification de la qualité des substances actives issues de sources spécifiques ou la standardisation biologique.

Aux termes de la Convention, les Parties Contractantes s'engagent à prendre les mesures nécessaires pour que les monographies de la Ph. Eur. deviennent des normes officielles applicables sur leurs territoires respectifs.

### RÔLE DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

La Ph. Eur. a pour rôle de protéger la santé publique en élaborant des normes communes et reconnues régissant la qualité des médicaments et de leurs composants. Ces normes permettent d'assurer que les médicaments disponibles sur le marché sont sans danger pour les patients, il est donc vital qu'elles soient adaptées aux besoins. Ces normes facilitent par ailleurs la libre circulation des médicaments en Europe et au-delà.

Les normes de la Ph. Eur. sont rédigées de façon à répondre aux besoins :

- des autorités réglementaires,
- des personnes chargées du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants,
- des fabricants de médicaments et de leurs différents composants.

La mondialisation pose des défis nouveaux en termes de qualité des substances pour usage pharmaceutique et des médicaments. Pour y répondre, la Ph. Eur. a étendu ses activités à l'échelle internationale et travaille, en étroite collaboration avec toutes les parties concernées, à élaborer des normes qualité de portée mondiale.

### SIÈGE DE LA COMMISSION EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE

Comme le Conseil de l'Europe, la Commission siège à Strasbourg.

### PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les règles générales d'interprétation des textes de la Ph. Eur. sont exposées dans les *Prescriptions générales*. A ces règles s'ajoutent les principes énoncés ci-dessous.

Les principes généraux de travail régissant l'élaboration et la révision des textes de la Ph. Eur. sont définis dans un ensemble de procédures (*Règlement intérieur*, *Guide des travaux* et *Règles de déontologie*) et de guides techniques en accès libre sur le site internet de l'EDQM. Ils font l'objet de révisions régulières, en fonction des besoins, généralement sans rétroactivité, de sorte que les monographies déjà publiées ne sont pas toujours conformes aux dernières recommandations. Cependant, lorsqu'un point pouvant avoir un impact sur la santé publique est identifié, les monographies font l'objet d'une révision immédiate.

Les chapitres généraux sont également utilisés indépendamment des monographies de la Ph. Eur. Cette situation est reconnue et il est dans ce cas conseillé aux utilisateurs de consulter les guides techniques concernés, où se trouvent des informations détaillées sur l'application des procédures analytiques.

**Monographies générales et spécifiques.** Les normes de la Ph. Eur. sont publiées sous la forme de monographies générales ou spécifiques. Les monographies générales contiennent des normes qui permettent de répondre au mieux

aux objectifs rappelés plus haut et aux besoins des utilisateurs. L'application d'une monographie spécifique nécessite généralement de consulter en parallèle une ou plusieurs monographies générales. Lorsqu'une substance ou un médicament est visé par les dispositions d'une monographie générale et d'une monographie spécifique, les deux textes sont complémentaires. Une monographie spécifique peut, exceptionnellement, comporter une dérogation à une ou plusieurs des dispositions de la monographie générale.

Il est, en pratique, impossible d'inclure dans chaque monographie spécifique un renvoi à toutes les monographies générales applicables ou potentiellement applicables ; les monographies ne comportent donc pas de tels renvois, sauf s'ils sont nécessaires pour lever une ambiguïté. Dans chaque nouvelle édition et dans chaque supplément figure une liste des monographies générales, pour aider les utilisateurs à identifier celles qu'il faut consulter en complément d'une monographie spécifique.

**Monographies de médicaments.** La monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)* est destinée à servir de référence pour les normes de la Ph. Eur. relatives aux substances actives, aux excipients et aux formes pharmaceutiques applicables à la fabrication/préparation des médicaments. Elle ne constitue pas un guide sur les modalités de fabrication de produits concernés : des conseils spécifiques décrivant les méthodes de fabrication et les contrôles associés sont fournis ailleurs.

L'harmonisation et la standardisation des médicaments est traitée dans les monographies générales sur les formes pharmaceutiques, qui décrivent les éléments communs à tous les types de médicaments relevant du champ d'application de la monographie et via des procédures analytiques standardisées applicables aux médicaments. Les autorités compétentes et les fabricants disposent ainsi d'une base commune pour la préparation et l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché. En outre, des monographies spécifiques couvrant des médicaments contenant des substances actives chimiquement définies sont désormais élaborées de façon régulière.

Les étalons de référence établis pour le dosage des substances actives et des excipients peuvent convenir au dosage des médicaments lorsque les conditions spécifiées dans le chapitre général 5.12. *Etalons de référence sont satisfaites*.

**Expérimentations animales.** Conformément à la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (STE N° 123), élaborée sous l'égide du Conseil de l'Europe, la Commission s'est engagée à réduire, chaque fois que possible, le nombre d'animaux utilisés dans les essais de pharmacopée et elle encourage tous ceux qui contribuent à ses travaux à rechercher des procédures analytiques alternatives ne nécessitant pas l'utilisation d'animaux. Un essai sur animaux n'est introduit dans une monographie que lorsqu'il a clairement été démontré qu'il est indispensable pour assurer un contrôle de pharmacopée satisfaisant et qu'aucune alternative n'est disponible.

**Impuretés.** En association avec la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, le chapitre général 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique* décrit la politique suivie en matière de contrôle des impuretés dans les monographies spécifiques et précise comment interpréter les limites indiquées dans l'essai des substances apparentées.

En ce qui concerne les substances pour usage pharmaceutique, la politique actuelle de la Commission est de faire figurer dans les monographies des essais quantitatifs pour le contrôle des impuretés. La plupart des anciennes monographies élaborées avant l'adoption de cette politique ont été révisées et comportent désormais des méthodes quantitatives. Lorsqu'une monographie ne suit pas cette politique générale, la nécessaire

conformité à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* implique que l'utilisateur doit compléter en conséquence les exigences de la monographie spécifique, en utilisant l'arbre de décision qui figure dans le chapitre 5.10.

**Impuretés élémentaires.** Les principes régissant le contrôle des impuretés élémentaires ont été alignés sur ceux du guideline Q3D de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, qui sont repris dans le chapitre général 5.20.

**Impuretés élémentaires.** Les exigences relatives au contrôle des impuretés élémentaires, qui reposent largement sur la notion de management du risque, figurent dans les monographies générales *Préparations pharmaceutiques (2619)* et *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, les essais relatifs aux impuretés élémentaires ayant été dans une large mesure supprimés des monographies spécifiques (par exemple, 2.4.8. *Métaux lourds*).

**Solvants résiduels.** Les exigences relatives aux solvants résiduels figurent dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, ainsi que dans le chapitre général 5.4. *Solvants résiduels*. Les substances actives et excipients doivent donc tous faire l'objet d'un contrôle des solvants résiduels, que la monographie spécifique prescrive un essai ou non. Les exigences ont été harmonisées avec celles du guideline ICH Q3C, applicable en la matière.

**Endotoxines bactériennes.** En juin 2014, la Commission a approuvé l'adoption d'une nouvelle politique en matière d'endotoxines bactériennes dans les substances pour usage pharmaceutique. La monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* stipule qu'une substance doit satisfaire à l'essai des endotoxines bactériennes si elle est présentée comme « exempte d'endotoxines bactériennes » ou si elle est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de préparations pour irrigation sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. La monographie fait référence aux chapitres généraux 2.6.14. *Endotoxines bactériennes* et 5.1.10. *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes*. La monographie générale *Préparations parentérales (0520)* spécifie que les médicaments pour administration parentérale sont tenus de satisfaire à l'essai des endotoxines bactériennes.

Les monographies spécifiques de substances pour usage pharmaceutique qui ont été élaborées après la mise en place de cette politique ne comprennent donc pas d'essai des endotoxines bactériennes, cet aspect étant régi par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Seule exception : l'essai est maintenu dans les nouvelles monographies lorsqu'il est nécessaire de recourir, par exemple, à un mode de préparation des échantillons ou à une procédure analytique spécifique. Dans ce cas, toutefois, la monographie ne spécifie pas de limite. Dans les monographies publiées avant l'entrée en vigueur de la nouvelle politique, l'essai des endotoxines bactériennes est conservé ainsi que les limites, considérées comme bien établies.

**Préparations homéopathiques.** Tous les textes relevant de cette catégorie sont regroupés dans une section spécifique de la Ph. Eur., qui comprend une monographie sur les méthodes de préparation des souches homéopathiques et la déconcentration, des monographies générales sur les préparations homéopathiques, les teintures mères pour préparations homéopathiques et les drogues végétales pour préparations homéopathiques, ainsi que des monographies spécifiques sur des matières premières et des souches pour préparations homéopathiques. Il est entendu que, lorsqu'une même substance est utilisée pour des préparations homéopathiques et pour d'autres préparations, la monographie qui figure dans le corps principal de la Ph. Eur. est celle qui s'applique.

### **Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales (dont médicaments traditionnels chinois).**

Certaines monographies, notamment relatives à des drogues végétales, peuvent couvrir des substances obtenues à partir d'espèces protégées. L'existence de ces monographies est sans préjudice des dispositions visant la protection de ces espèces par le droit national et international.

**Espèces protégées.** Certaines monographies, notamment relatives à des drogues végétales, peuvent couvrir des substances obtenues à partir d'espèces protégées. L'existence de ces monographies est sans préjudice des dispositions visant la protection de ces espèces par le droit national et international.

**Brevets.** La description dans la Ph. Eur. d'un produit sous brevet ne confère en aucun cas à des tiers autres que le titulaire du brevet le droit d'exploiter ce dernier.

### PROGRAMME DE TRAVAIL

Le programme de travail (élaboration de nouveaux chapitres généraux et monographies ou révision de textes existants) est déterminé par la Commission lors de ses trois sessions annuelles. En général, si deux Etats membres expriment le souhait d'élaborer un texte, la Commission ajoute ce point au programme de travail. Les modifications apportées au programme de travail sont publiées sur les sites internet de l'EDQM et de Pharmeuropa. Ces informations sont également transmises aux associations représentant l'industrie inscrites auprès du Secrétariat et aux correspondants pharmacopée des fabricants, et figurent dans la base de données Knowledge de l'EDQM (avec les motifs de révision). Les parties intéressées sont invitées à contacter le Secrétariat pour les sujets auxquels elles souhaitent participer.

**Programme de révision.** Des propositions de révision de textes de la Ph. Eur. peuvent être soumises par une délégation, par le Président de la Commission, par un président de groupe d'experts ou de groupe de travail, par un utilisateur ou par le Secrétariat. Les demandes de révision peuvent être soumises par l'intermédiaire de l'autorité nationale de pharmacopée d'un Etat membre ou, en cas d'impossibilité, adressées à l'EDQM via le *HelpDesk*. Toute proposition de révision doit être étayée et justifiée par des données suffisantes. Les monographies et autres textes de la Ph. Eur. sont révisés chaque fois que nécessaire, sur décision de la Commission. Les projets de textes révisés sont publiés dans Pharmeuropa.

### PROCÉDURE DE CERTIFICATION

La procédure de certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (Résolution AP-CSP (07) 1 du Comité de Santé Publique [Accord partiel] ou toute révision ultérieure, consultable sur le site internet de l'EDQM) permet aux fournisseurs d'apporter la preuve que la qualité des substances qu'ils produisent est convenablement contrôlée par les monographies correspondantes. La procédure facilite l'utilisation des monographies — le cas échéant complétées par des essais additionnels figurant en annexe du certificat — dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Cette procédure s'applique également aux drogues végétales, aux préparations à base de drogues végétales et à toute substance présentant un risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes. L'EDQM ne délivre de certificat de conformité qu'à la condition que la substance soit produite dans le cadre d'un système qualité approprié. La délivrance des certificats s'effectue sur la base des monographies publiées. Des informations détaillées sur le déroulement de la procédure sont disponibles sur le site internet de l'EDQM. Une liste, mise à jour quotidiennement, des certificats délivrés ainsi que des certificats annulés ou suspendus est également disponible sur le site.

### PUBLICATIONS

La version officielle de la Ph. Eur. est disponible en anglais et en français en version papier et en version électronique. Une nouvelle édition est publiée tous les trois ans, suivie de huit suppléments publiés entre deux éditions, à raison de trois suppléments par année intermédiaire (suppléments 1 à 8).

**Mise en application.** La date d'entrée en vigueur des monographies est fixée, sur recommandation de la Commission, par voie de Résolution du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (Accord partiel) du Conseil de l'Europe. Cette entrée en vigueur intervient généralement 1 an après l'adoption des monographies et environ 6 mois après leur publication. Lorsqu'une monographie doit entrer en application avant la date la plus proche prévue pour la publication d'une édition ou d'un supplément de la Ph. Eur., une résolution spécifique du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques est publiée. La Résolution, qui reprend dans son intégralité le texte à mettre en application, est publiée sur le site web de l'EDQM et le texte est également publié sur le site Pharmeuropa à titre d'information.

**Pharmeuropa** est le forum de la Ph. Eur. Les textes publiés pour enquête publique sont disponibles en français et en anglais sur la plateforme Pharmeuropa en ligne. Quatre numéros sont publiés chaque année (en janvier, avril, juillet et octobre) et le délai minimal de réception des commentaires est fixé à trois mois. L'enquête publique est un outil précieux pour l'élaboration et la révision des textes concernés, et il est extrêmement important que les fabricants et les utilisateurs de la Ph. Eur. donnent leur avis sur les projets de textes proposés. Le site web de Pharmeuropa sert en outre de plateforme d'information sur les questions de pharmacopée et autres sujets connexes. Il comprend aussi Pharmeuropa Bio & Scientific Notes, une publication indexée par les services bibliographiques, qui rassemble des articles scientifiques concernant l'établissement des préparations biologiques de référence, la validation de procédures biologiques dans le cadre du programme de standardisation biologique de l'EDQM, mais aussi divers aspects de l'analyse pharmaceutique et d'autres sujets d'intérêt pour la Ph. Eur. L'ensemble du contenu de la plateforme est en libre accès.

**Base de données Knowledge.** Cette base de données contient des informations relatives aux monographies et autres textes, destinées à en faciliter l'utilisation. Une icône spécifique permet d'y accéder directement à partir de la version en ligne d'un texte de la Ph. Eur. Les informations fournies peuvent être de différente nature :

- statut du texte (par exemple s'il s'agit d'un texte en cours d'élaboration, ou si une révision est en cours, auquel cas il est en donné une brève description si nécessaire),
- chromatogrammes types (ou autres données brutes) obtenus pour certaines séparations chromatographiques,
- conseils utiles pour l'application de certaines des procédures analytiques,
- fournisseurs de réactifs, comme par exemple les noms commerciaux des colonnes chromatographiques utilisées lors de la validation de la procédure analytique correspondante ou l'équipement utilisé, lorsque ces informations sont jugées utiles, REMARQUE : Ces informations sont données à titre informatif et ne signifient pas que des colonnes, équipements ou réactifs autres que ceux indiqués ne conviennent pas.
- historique des révisions du texte, à partir de la 5<sup>e</sup> édition,
- statut de texte harmonisé,
- liste des étalons de référence correspondants,
- toute autre information utile.

**Archives en ligne.** Les archives en ligne de la Ph. Eur. contiennent les éditions précédentes, au format PDF. Elles sont accessibles à tous les abonnés de la Ph. Eur. qui sont à jour de leur abonnement et disposent d'un code EPID enregistré.

**Site internet.** Le site internet de l'EDQM est une source d'information sur les activités de la Ph. Eur., entre autres ([www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)).

**HelpDesk.** Les demandes d'informations techniques, ou autres, doivent être soumises à l'EDQM via son service HelpDesk en ligne. Le Secrétariat de la Ph. Eur. y traite les questions relatives à l'utilisation des monographies et autres textes de Ph. Eur. Avant d'envoyer une question via le *HelpDesk*, les utilisateurs sont invités à consulter les FAQ.

#### COMBISTATS

Certaines procédures analytiques prescrites dans les monographies, notamment les titrages biologiques, nécessitent une analyse statistique des résultats. L'EDQM a développé un programme informatique, CombiStats, qui peut servir à l'analyse statistique des résultats de titrages biologiques par dilution. Des informations sur le programme et les conditions d'accès et d'utilisation sont disponibles sur le site internet de l'EDQM.

#### HARMONISATION INTERNATIONALE

La mondialisation impose de développer des normes qualité de portée mondiale, normes qui constituent un instrument primordial pour les autorisations de mise sur le marché, la surveillance du marché, la libre circulation et le libre-échange des médicaments d'un pays ou d'une région à l'autre. Entre autres initiatives visant à l'harmonisation de ces normes, la Ph. Eur. s'est engagée, avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des Etats-Unis, dans un processus

d'harmonisation de certains chapitres généraux et de monographies d'excipients conduit au sein d'une structure informelle, le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP). Le chapitre général 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* fournit aux utilisateurs des informations générales sur le travail de l'EDQM dans ce domaine et des détails sur les éléments inclus dans les monographies et chapitres généraux harmonisés de la Ph. Eur.

L'harmonisation des chapitres généraux vise à parvenir à des procédures analytiques ou des normes interchangeables ; ceci implique que la conformité établie à l'aide de l'une des pharmacopées le serait tout autant si le chapitre correspondant de l'une des autres pharmacopées avait été utilisé. Pour faciliter la reconnaissance, par les autorités réglementaires et les autres utilisateurs, de l'interchangeabilité de certains chapitres généraux harmonisés, l'ICH a publié des annexes spécifiques contenant des informations relatives à certains de ces textes afin de faciliter leur mise en œuvre. De plus amples informations sont disponibles sur le site internet de l'ICH ([ich.org](http://ich.org)). Depuis novembre 2018, le GDP a pris le relais et assume le maintien à jour des annexes du guideline ICH Q4B. Dans le cas de l'harmonisation de monographies, l'objectif est de convenir d'exigences identiques pour l'ensemble des attributs attachés à une substance. Les éventuels éléments non harmonisés et exigences locales, c'est-à-dire les éléments uniquement présents que dans le texte de la Ph. Eur., sont indiqués dans les chapitres généraux et monographies concernés de la Ph. Eur.

Des informations sur l'harmonisation de chaque texte de pharmacopée sont disponibles sur le site web de l'EDQM. Des informations sur les dispositions et attributs individuels non harmonisés ou sur les exigences locales spécifiques de l'une des pharmacopées du GDP peuvent également y figurer.