

Note technique relative à la Monographie Préparation magistrale Quétiapine 50, 100 et 150 mg à libération immédiate

Gélules réalisées à partir de MPUP de Quétiapine fumarate

Cette note d'information du 31 juillet 2025 a pour objectif de préciser des choix effectués lors de l'élaboration de la monographie, en particulier les paramètres de validation de mélange (MPUP et équipement).

CHOIX DES DOSAGES

Le choix des dosages à 50, 100 et 150 mg s'est effectué afin de correspondre au [Tableau d'équivalence QUETIAPINE LP - QUETIAPINE LI](#) publié sur le site de l'ANSM et de limiter le nombre de prises quotidiennes pour les patients tout en réduisant la taille des gélules.

CHOIX DE LA FORME PHARMACEUTIQUE

La forme gélule a été privilégiée pour optimiser la production en officine, permettant une réponse rapide à la demande et limitant l'impact des ruptures de spécialités sur les patients.

CHOIX DU PROFIL DE LIBERATION

En France, seules des spécialités de quétiapine fumarate à libération prolongée (LP) sont commercialisées. Toutefois, la libération prolongée n'est pas réalisable en officine à ce jour. Dans d'autres pays européens, des spécialités à base de quétiapine fumarate sont disponibles sous forme de comprimés à libération immédiate (LI). Les données relatives au changement de profil de libération, de LP à LI, sont rassurantes, soutenues par les données de pharmacovigilance.

CHOIX DE LA TAILLE DES GÉLULES

Lors des premiers tests de formulation, la masse volumique et la densité frappée de la quétiapine chlorhydrate ont été évaluées.

Quantité équivalente de Quétiapine pout	Volume
100 Gélules de quétiapine 50 mg	21 mL
100 Gélules de quétiapine 100 mg	37 mL
100 Gélules de quétiapine 150 mg	50 mL

Afin d'assurer une production de qualité uniforme sur le territoire, la taille des gélules a été fixée pour les trois dosages :

Dosage	Taille des gélules
Gélules de quétiapine 50 mg à libération immédiate	4
Gélules de quétiapine 100 mg à libération immédiate	2
Gélules de quétiapine 150 mg à libération immédiate	1

CHOIX DE LA COMPOSITION

La composition a été mise au point de façon à garantir la sécurité et la qualité de la préparation tout en assurant une production uniforme sur le territoire et en facilitant son contrôle.

Lors des premiers tests de formulation, la MPUP de quétiapine fumarate a montré des propriétés collantes, rendant sa manipulation difficile. Par conséquent, l'ajout d'excipients lubrifiants a été nécessaire pour optimiser la mise en forme sous forme de gélule.

Les spécialités commerciales de quétiapine utilisent du talc et du stéarate de magnésium comme excipients lubrifiants. Ces excipients hydrophobes n'ont pas été retenus car ils peuvent modifier le profil de libération.

La silice colloïdale anhydre a été sélectionnée pour améliorer les propriétés d'écoulement de la poudre et pour ses effets anti-agglomérants. Contrairement à la silice colloïdale hydratée, la silice colloïdale anhydre possède une capacité d'absorption supérieure de l'humidité présente dans la poudre. En effet, comme l'humidité dans les officines sous-traitantes n'est pas un paramètre contrôlé et maîtrisé de l'environnement, elle peut varier dans une même officine et d'une officine à une autre. L'utilisation de silice colloïdale anhydre va donc permettre de faciliter la manipulation de la poudre de quétiapine et d'uniformiser le

remplissage des gélules dans toutes les officines sous-traitantes. Elle a également été choisie car elle est déjà utilisée dans les officines et disponible chez les fournisseurs de MPUP.

La quétiapine étant une molécule appartenant à la classe II du système BCS (faible solubilité, bonne perméabilité (1,2) pour éviter toute modification du profil de libération de la quétiapine, la quantité de silice colloïdale anhydre ne doit pas excéder 1 % de la composition totale. Ce paramètre a été vérifié par le CHUGA et le laboratoire de contrôle de l'ANSM.

Pour remplir le contenu des gélules de 50, 100 et 150 mg dans des gélules de taille 4, 2, et 1, aucun autre excipient n'est nécessaire, ce qui simplifie les pesées et optimise la production ainsi que les contrôles.

Du fait de sa composition avec 99% de quétiapine et 1% de silice colloïdale anhydre, un contrôle d'uniformité de masse (Ph. Eur. 2.9.5 Uniformité de masse des préparations unidoses) est suffisant pour réaliser la libération des lots.

POINT DE VIGILANCE

Un point de vigilance porte sur le facteur de conversion entre quétiapine et quétiapine fumarate car il y a un risque d'erreur important lors de la préparation et de confusion pour les patients. Ainsi, la composition des gélules à 50, 100 et 150 mg précisent la quantité en quétiapine et quétiapine fumarate et les éléments suivants ont été ajoutés dans la monographie :

1 g de quétiapine = 1,1512 g de fumarate de quétiapine
= 1,1512 g d'hémifumarate de quétiapine

Masse molaire du fumarate de quétiapine : 883 g/mol (cf. monographie Ph. Eur. (2541) correspondant à deux molécules de quétiapine associées à une molécule d'acide fumarique.

Masse molaire de l'hémifumarate de quétiapine : 441,45 g/mol correspondant à une molécule de quétiapine associée à une demi-molécule d'acide fumarique.

Masse molaire de la quétiapine : 383.5 g/mol (cf. Pubchem).

CHOIX DU FOURNISSEUR DE LA MPUP

Le fournisseur de la MPUP quétiapine (fumarate de) a été sélectionné par les officines sous-traitantes en raison de sa capacité à fournir des quantités importantes de cette MPUP, accompagnée d'un CEP, et ce, dans un délai de mise à disposition réduit.

CHOIX DES MODALITES DE VALIDATION DE PROCESS

Le process sera validé pour chaque officine par l'analyse des dossiers de lot pour un dosage par l'ANSM et par la réalisation d'un contrôle d'uniformité de teneur sur un dosage sur 11 officines sélectionnées (adaptée de la Ph. Eur. 2.9.6 Uniformité de teneur des préparations unidoses, essai A sur 10 unités) par la CTROL. Cette stratégie de contrôle est adaptée au

process de préparation. En cas de modification du process, celui-ci devra être revalidé.

CHOIX DES MODALITES DE CONTROLES

A l'issue de cette validation de process, la libération des lots se fera après les contrôles suivants :

- un contrôle organoleptique de l'aspect des gélules
- un contrôle d'uniformité de masse (Ph. Eur. 2.9.5 Uniformité de masse des préparations unidoses)
- la masse moyenne du contenu des gélules de 50, 100 et 150 mg, déterminée lors de l'essai d'uniformité de masse, est comprise :
 - pour les gélules de quétiapine 50 mg entre : 52,3 mg et 63,9 mg, ce qui correspond à $\pm 10,0$ % de la masse attendue du contenu des gélules.
 - pour les gélules de quétiapine 100 mg entre : 104,5 mg et 127,7 mg, ce qui correspond à $\pm 10,0$ % de la masse attendue du contenu des gélules.
 - pour les gélules de quétiapine 150 mg entre : 156,8 mg et 191,6 mg, ce qui correspond à $\pm 10,0$ % de la masse attendue du contenu des gélules.

CONSERVATION

Pour faciliter l'approvisionnement des patients par les officines sous-traitantes, la durée de péremption a été initialement fixée à 6 semaines à température ambiante. Les préparations magistrales contiennent 99% de quétiapine fumarate et la MPUP est stable plus de 60 mois à $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$), selon les données fournies par le fabricant. Cette durée de péremption permet de garantir aux patients, aux pharmacies donneuses d'ordre et aux sous-traitantes de disposer d'un traitement complet d'un mois, dans des conditions sécuritaires et compatibles avec les délais d'approvisionnement.

Sur la base d'études de stabilité réalisées sur des préparations fabriquées depuis la mise en place du dispositif (S7-2025), les durées de conservation des gélules de quétiapine (50, 100 et 150 mg LI) sont allongées de 6 semaines à 12 semaines selon les strictes conditions définies dans le tableau ci-dessous.

Protocole de stabilité :

Le suivi en stabilité des 2 dosages extrêmes (50 et 150 mg) a été retenu lors de la mise en place du programme de stabilité. En effet, la cohérence des résultats de stabilité obtenus avec ces deux dosages et les données de stabilité de la substance active, composant à 99% de la préparation, permettent de justifier le contrôle sur ces deux dosages et d'étendre les résultats de stabilité au dosage intermédiaire qui est de 100 mg.

Dosage	Fabricant MPUP	Type de gélule Fabricant	Type de conditionnement extérieur Fournisseur	Conditions et durée des études de stabilité	Durée de conservation
50 mg	MOEHS IBERICA SL (Espagne)	Gélule T 4 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PEBD Pharmachemical	25°C/60% HR En cours	12 semaines
50 mg	MOEHS IBERICA SL (Espagne)	Gélule T 4 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon en PEBD opaque 65 ml Bouchon PEBD La Cooper	25°C/60% HR En cours	12 semaines
150 mg	MOEHS IBERICA SL (Espagne)	Gélule T 1 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon PET cristal 65 ml Bouchon PEBD Pharmachemical	25°C/60% HR En cours	12 semaines
150 mg	MOEHS IBERICA SL (Espagne)	Gélule T 1 opaque (gélatine) Capsugel	Flacon en PEBD opaque 65 ml Bouchon PEBD La Cooper	25°C/60% HR En cours	12 semaines

CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la qualité et la sécurité de la préparation pendant 6 à 12 semaines, les préparations seront conditionnées dans des gélules opaques et des piluliers transparents, opaques ou ambrés (PEHD, PET, PEBD,) munis d'une capsule d'inviolabilité pour pilulier PEHD (ou autre article de conditionnement adapté (PEBD,...)).

ETIQUETAGE

Pour renforcer l'information de changement de profil de libération entre les spécialités LP et les préparations magistrales LI, les étiquettes portent la mention libération immédiate en plus des autres mentions obligatoires.

Références bibliographiques :

1. Garbacz G, Kandzi A, Koziolek M, Mazgalski J, Weitschies W. Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS PharmSciTech. 3 déc 2013;15(1):230-6.
2. Huang X, Zhang S, Ma Y, Yang H, He C, Tian R, et al. Bioequivalence of two quetiapine extended release tablets in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions and effects of food on pharmacokinetic profiles. Drug Des Devel Ther. 31 déc 2018;13:255-64.