



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

Promoting the  
**QUALITY OF MEDICINES** Plus

# Aide-mémoire sur Chlorhexidine (7,1%) pour la préparation des dossiers

---

Janvier 2021



## Cordonnées

Promoting the Quality of Medicines Plus Program  
United States Pharmacopeia  
12601 Twinbrook Parkway  
Rockville, MD 20852 USA  
Tel: +1-301-816-8166  
Fax: +1-301-816-8374  
Email: [PQMplus@USP.org](mailto:PQMplus@USP.org)

Ce document est rendu possible grâce au généreux soutien du peuple américain par le biais de l'accord de coopération n° AID-7200AA19CA00025 de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Le contenu de ce document relève de la responsabilité de l'U.S. Pharmacopeial Convention (USP) et ne reflète pas nécessairement les points de vue de PQM+.

Le programme "Promoting the Quality of Medicines Plus" (PQM+) est un accord de coopération de cinq ans entre l'USAID et l'USP visant à renforcer durablement les systèmes d'assurance qualité des produits médicaux dans les pays à faibles et moyens revenus. Le programme vise à améliorer la qualité des produits médicaux grâce à des approches intersectorielles et de renforcement des systèmes et à l'application de normes internationales d'assurance qualité dans l'ensemble du système pharmaceutique. En partageant l'expertise scientifique et en fournissant un soutien technique et un leadership, PQM+ aide à créer des systèmes de santé locaux résilients et solides qui s'attaquent à des maladies telles que le VIH/SIDA, la tuberculose, le paludisme et les maladies tropicales négligées, ainsi qu'à améliorer la santé des mères, des nouveau-nés et des enfants.

## Citation suggérée

Ce document peut être reproduit si le crédit est accordé à PQM+. Veuillez utiliser la citation suivante:

PQM+. 2020. Chlorhexidine Gel 7.1%, Aide-mémoire pour la préparation des dossiers. Soumis à l'Agence américaine pour le développement international par le programme PQM+. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.

## Remerciements

Le rapport original (Rapport de transfert de technologie sur le gel de digluconate de Chlorhexidine (7,1%) - mai 2019), à partir duquel les informations contenues dans cet outil de travail ont été compilées, a été rédigé par USP en collaboration avec GSK. USP remercie chaleureusement la préparation de cet aide-mémoire par Frederick Meadows, conseiller technique principal, Gestion de l'approvisionnement des produits et CMC, PQM + sous la direction de Lawrence Evans, directeur principal, PQM + technique.

USP remercie également l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), qui a financé ce travail dans le cadre du programme Promoting the Quality of Medicines Plus (PQM+). Plus précisément, USP est reconnaissant pour les conseils et la supervision fournis par:

- Alison Collins, conseillère en système de santé
- Lisa Ludeman, conseillère principale en gestion pharmaceutique
- Tobey Busch, conseiller principal en gestion pharmaceutique
- Helen Petach, Conseillère scientifique principale de SMI, USAID.

## Table de matières

Acronymes.....	Er
<b>ror! Bookmark not defined.</b>	
Aide pour le Module CTD 2.3.A.1 - Installations et équipements.....	4
Aide pour le Module CTD 3.2.S.1.3 - Attributs physicochimiques de l'API.....	5
Aide pour le Module CTD 3.2.S.3.2 - Impuretés.....	6
Aide pour le Module CTD 3.2.P.2.3 - Développement des procédés de fabrication.....	8
Aide pour le Module CTD 3.2.P.3.2 - Formulation de gel API et CHX.....	8
Aide pour le Module CTD 3.2.P.3.3 - Stratégie de contrôle des impuretés.....	8
Aide pour le Module CTD 3.2.P.3.4 - Analyses et spécifications pour le Gel CHX .....	9
Aide pour le Module CTD 3.2.P.7 - Fabrication et emballage.....	10
References.....	12

## Acronymes

4CA	4-Chloroaniline
API	Principe actif pharmaceutique
CHX	Chlorhexidine
CTD	document technique commun
CQA	Attribut de qualité critique
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
Ph. Eur.	Pharmacopée européenne
PLC	Contrôleur logique programmable
PQM+	Promouvoir la qualité des médicaments Plus
USAID	Agence américaine pour le développement international
USP	Pharmacopée américaine

Ce document est un outil de travail permettant un accès rapide aux informations techniques par les personnes préparant des dossiers pour le gel de digluconate de Chlorhexidine (CHX) (7,1%). Les informations sont constituées d'installations, d'équipements, de recommandations de sécurité et de données analytiques pour la production. Les informations contenues dans ce document sont adaptées du rapport d'information sur le produit du gel de digluconate de Chlorhexidine (7,1%) du Programme de promotion des médicaments de qualité (mai 2019).

## Aide pour le Module CTD 2.3.A.1 - Installations et équipements

Tableau 1. Installations de traitement du gel CHX

Paramètres	Observations
<b>Exposition quotidienne autorisée/ Contrôle des équipements et des installations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulter les informations toxicologiques et les autorités réglementaires.</li> </ul>
<b>Composition du Gel CHX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Récipient - A) dimensionné et enveloppé convenablement pour le chauffage et le refroidissement; B) acier inoxydable scellable; C) Système de contrôle PLC, par exemple, contrôleur Siemens PCS7</li> <li>• Homogénéisateur bidirectionnel à vitesse variable</li> <li>• Agitateur à vitesse variable</li> <li>• Vide et air comprimé pour le transfert de matière</li> <li>• Récipients coniques en acier inoxydable pour le stockage intermédiaire en vrac (capacité de 200 à 300 kg) pour le gel CHX</li> </ul>
<b>Équipement de produit en vrac de gel CHX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une géométrie appropriée pour 1) un mélange uniforme à travers le récipient, par exemple, sphérique ou conique qui évite les espaces morts; et 2) une bonne récupération du produit</li> <li>• Permet une désaération sous vide avec ajout contrôlé de liquides et de solides</li> <li>• Système de mélange pour un mélange uniforme sans vortex</li> <li>• Enveloppe extérieure de chauffage et de refroidissement</li> </ul>

## Aide pour le module CTD 3.2.S.1.3 - Attributs physicochimiques de l'API

Tableau 2. Propriétés physicochimiques de l'API

Essais	Observations
<b>Apparence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La solution de digluconate de CHX à 20% p/v est un liquide limpide à jaunâtre pâle conforme à la monographie de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) Monographie pour description.</li> </ul>
<b>Identité et analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identité et analyse par chromatographie liquide ultraviolette à haute performance (HPLC)</li> <li>Identité et analyse par HPLC selon Ph. Eur. Monographie pour description</li> </ul>
<b>pH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La solution de principe pharmaceutique actif (API) de digluconate de CHX doit être contrôlée entre 5,5 et 7,0 afin de minimiser la formation d'impuretés tels que 4CA et autres.</li> </ul>
<b>4CA (impureté la plus critique)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spécification du fournisseur d'impuretés <math>\leq 20</math> ppm dans une solution de digluconate de CHX (20% p/v)</li> <li>Reste en dessous de 150 ppm <math>\leq 6</math> mois en Zone II (25 ° C/60% HR)</li> <li>Doit être contrôlé entre 5,5 et 7,0</li> <li>Impacte sur le 4CA et autres formations d'impuretés et devrait être contrôlé pour la stabilité</li> <li>4CA formé par le pH et le stress thermique</li> <li>4CA est un CQA - génotoxique et cancérigène</li> </ul>
<b>Autres impuretés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se produisent par hydrolyse, condensation et autres mécanismes</li> <li>Contrôlées conformément aux niveaux autorisés dans la Ph. Eur. Monographie</li> </ul>
<b>Stabilité thermique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stable pendant 6 mois dans des conditions climatiques de Zone II (25 ° C/60% HR)</li> </ul>

## Aide pour le Module CTD 3.2.S.3.2 – Impuretés

**Tableau 3. Impuretés CHX**

Paramètres CQA	Spécification des impuretés (critères d'acceptation)	Spécifications de durée de vie (critères d'acceptation)
4CA (Impureté P)	NMT 0,08%	NMT 0,35%
1- (6-aminohexyl) -5- (4-chlorophényl) biguanide (impureté G)	NMT 0,3%	NMT 0,6%
1- [6- (carbamimidoylamino)hexyl] -5- (4-chlorophényl) biguanide (impureté N)	NMT 1,0%	NMT 2,0%
1- (4-chlorophényl) -5 [6 - [[4 - [(4-chlorophényl) amino] -6 [(1S, 2R, 3R, 4R) -1, 2, 3,4,5-pentahydroxypentyl] -1, 3,5-triazin-2-yl] amino] hexyl] biguanide (impureté J)	NMT 0,4%	NMT 0,7%
1,1- [iminobis (carbonimidoylimino)hexane-6,1-diyl] bis [5- (4-chlorophényl) biguanide] (impureté H)	NMT 0,5%	NMT 0,5%
1- (4-chlorophényl) -5 [6 [cyanocarbamidoyl] amino] hexyl] biguanide (impureté A)	NMT 0,4%	NMT 0,4%
Somme des impuretés (I + O), 5- (2-chlorophényl) -5' (4-chlorophényl) -1 & 1' - (hexane-1,6-diyl) dibiguanide	NMT 0,4%	NMT 0,4%
N- (4-chlorophényl) -N' [[6 [[[(4-chlorophényl) carbamidoyl] carbamidoyl] amino] hexyl] carbamidoyl] urée (impureté K)	NMT 0,4%	NMT 0,7%
N- (4-chlorophényl) urée (impureté F)	NMT 0,2%	NMT 0,3%
Toutes autres impuretés spécifiées *	NMT 0,2%	NMT 0,2%
Toutes autres impuretés non spécifiées	NMT 0,1%	NMT 0,2%
Total impuretés	NMT 2,0%	NMT 4,0%
Contenu microbien	Conforme à la pharmacopée harmonisée	
Compte microbien aérobie total	≤10 <sup>2</sup> cfu/g	≤10 <sup>2</sup> cfu/g
Nombre total de levures / moisissures combinées	≤10 <sup>1</sup> cfu/g	≤10 <sup>1</sup> cfu/g
Staphylococcus aureus	Absent in 1g	Absent in 1g
Pseudomonas aeruginosa	Absent in 1g	Absent in 1g

\* Toutes les autres impuretés spécifiées comprennent:

- 1 - [[6 - [[[(4-chlorophényl) carbamidoyl] carbamidoyl] amino] hexyl] carbamidoyl] urée (impureté B)
- (5R, 6S) -2 - [(4-chlorophényl) amino] -5-hydroxy-6 - [(1R, 2R) -1,2,3-trihydroxypropyl] -5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine 4-one (impureté L)
- Impureté Q

**Tableau 4. Impuretés élémentaires CHX**

Substance	Spécification
<b>Impuretés élémentaires (selon ICH Q3D)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une évaluation des risques doit être menée pour inclure: A) l'API d'entrée; B) excipients; C) auxiliaires technologiques (eau); D) équipement de fabrication; et E) contiennent des systèmes de fermeture. Le guide de la voie orale doit être utilisé pour le gel CHX.</li> <li>• L'évaluation des risques se concentre sur la classe 1 (cadmium, plomb, arsenic et mercure); Impuretés élémentaires de classe 2A (cobalt, vanadium et nickel).</li> <li>• La probabilité d'atteindre la dose finale doit être considérée comme faible.</li> <li>• De très faibles niveaux d'éléments pertinents, &lt;10% de la limite d'exposition quotidienne autorisée, peuvent être approuvés dans le produit final.</li> </ul>

## Aide pour le Module CTD 3.2.P.2.3 - Développement de processus de fabrication

Tableau 5. Fabrication, remplissage et scellage du CHX

Opération par unité	Observations
Fabrication de gel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disperser et hydrater la gomme de guar en la chauffant dans une solution aqueuse d'acétate de sodium trihydraté.</li> <li>• Ajouter la solution API CHX digluconate.</li> <li>• Mélanger.</li> </ul>
Remplissage/scellage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplit des sachets de papier d'aluminium laminé par un équipement de remplissage/scellage automatisé.</li> <li>• Le poids de remplissage cible pour les sachets est de 3,3 g (plage de 3,0 g à 3,6 g).</li> </ul>

## Aide pour le Module CTD 3.2.P.3.2 - Formulation de gel API et CHX



**Tableau 6. Composition de la formulation du gel CHX**

Substance	Contenu
API (formes de sel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dichlorhydrate (0,2% de solubilité aqueuse)</li> <li>diacétate (2% de solubilité aqueuse)</li> <li>digluconate (solubilité la plus élevée)</li> </ul>
Gel de digluconate de CHX (7,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solution aqueuse à 20% p / v (37,81% p / p)</li> <li>Se compose de trois excipients (gomme de guar (1,40% p / p) comme épaississant, acétate de sodium trihydraté (0,10% p / p) comme modificateur de pH, QS avec de l'eau purifiée comme solvant)</li> <li>4% w / w équivalent de CHX comme base libre</li> <li>Dose à usage unique de 3 g dans un sachet en aluminium laminé</li> </ul>

## Aide au CTD Module 3.2.P.3.3 - Stratégie de contrôle des impuretés

**Tableau 7. Contrôle des impuretés CHX**

Paramètres CQA	Spécification pour le contrôle
pH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le produit médicamenteux à la libération est contrôlé à pH 5,5–6,5.</li> </ul>
4CA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le produit médicamenteux à la libération contient &lt;150 ppm.</li> </ul>

## Aide pour le Module CTD 3.2.P.3.4 - Analyse et spécifications pour le Gel CHX

**Tableau 8. Tests et spécifications**

Paramètres CQA	Spécification en cours de fabrication	Spécification des impuretés	Spécification de durée de vie (critères d'acceptation)
<b>Description</b>		Un gel translucide incolore à jaune essentiellement exempt de particules visibles	Un gel translucide incolore à jaune essentiellement exempt de particules visibles
<b>Identification du digluconate de CHX par:</b>  <b>HPLC</b>  <b>Ultra-violet</b>		a. Le temps de rétention du pic de CHX dans la solution échantillon doit se situer à $\pm 3\%$ du temps de rétention du pic de CHX dans la préparation de la solution de référence.  a. Les maxima ultraviolets de CHX doivent être à $\pm 3$ nm par rapport à l'étalon de référence.	
<b>pH</b>		5,5–6,5	5,5–7,0
<b>Viscosité apparente par viscosimètre (cPs)</b>		3000–8000 cPs	3000–8000 cPs
<b>Remplissage minimum</b>	Cible: 3,3 g  Plage: 3,0 à 3,6 g	Selon le Remplissage minimum d'USP <755>	
<b>Contenu en digluconate de CHX par HPLC (% p/p)</b>		6,75–7,45% p/p  (95,0% -105,0% du libellé d'étiquette)	6.39-7.45% p/p  (90.0%–105.0% of label claim)
<b>Intégrité du sceau</b>	Confirmer l'intégrale du sachet (réussite/échec)		
<b>Apparence du sachet</b>	Confirmer l'apparence satisfaisante du sachet		

## Aide pour le Module CTD 3.2.P.7 - Fabrication et emballage

Tableau 9. Emballage et composition

Opération par unité	Observations							
<p><b>Structure stratifiée en sachet conforme à la directive européenne n° 10/2011 pour le contact alimentaire et Ph. Eur. 3.3.3 Polyoléfines</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="440 432 1395 506" style="background-color: #4F81BD; color: white;">Couche extérieure</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="440 506 1395 569">Polyéthylène téréphtalate (12 µm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 569 1395 632">Stratifié d'extrusion pigmenté blanc polyéthylène de basse densité</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 632 1395 695">Feuille d'aluminium polyéthylène de basse densité (9 µm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 695 1395 758">Stratifié d'extrusion de polyéthylène de basse densité</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 758 1395 821">Film polyéthylène de basse densité (40 µm)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="440 821 1395 905" style="background-color: #4F81BD; color: white;">Couche en contact avec le produit</th> </tr> </tbody> </table> <p>Exemple de structure stratifiée de sachet GSK</p>	Couche extérieure	Polyéthylène téréphtalate (12 µm)	Stratifié d'extrusion pigmenté blanc polyéthylène de basse densité	Feuille d'aluminium polyéthylène de basse densité (9 µm)	Stratifié d'extrusion de polyéthylène de basse densité	Film polyéthylène de basse densité (40 µm)	Couche en contact avec le produit
Couche extérieure								
Polyéthylène téréphtalate (12 µm)								
Stratifié d'extrusion pigmenté blanc polyéthylène de basse densité								
Feuille d'aluminium polyéthylène de basse densité (9 µm)								
Stratifié d'extrusion de polyéthylène de basse densité								
Film polyéthylène de basse densité (40 µm)								
Couche en contact avec le produit								
<p><b>Extractibles/lixiviables</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faire l'objet d'une évaluation des risques: matériau laminé en feuille, traitement de remplissage et de scellage du laminé en feuille et fabrication en vrac de gel.</li> </ul>							

## References

### Site Internet

usp-pqm.org. Rapport de transfert de technologie sur la promotion de la qualité des médicaments - Gel digluconate de Chlorhexidine (7,1%) [mai 2019] Disponible sur: <https://www.usp-pqm.org/sites/default/files/pqms/article/gsk-chx-gel-tech-transfer-report-6-20-2019.pdf>