

Décision du 19 AVR. 2017
portant additif n°112 à la Pharmacopée

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 4211-1, L. 5112-1, L. 5125-24, L. 5311-1 et R. 5112-1 à R. 5112-5 ;

Vu le décret n° 74-825 du 27 septembre 1974 portant publication de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964 ;

Vu le décret n° 94-250 du 23 mars 1994 portant publication du protocole à la convention du 22 juillet 1964 relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, fait à Strasbourg le 16 novembre 1989 ;

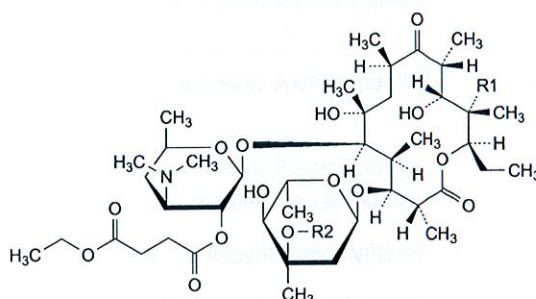
Décide :

Art. 1. – Le libellé corrigé de la monographie ci-dessous de la Pharmacopée européenne, neuvième édition, est rédigé comme suit :

05/2017:0274

ÉRYTHROMYCINE (ÉTHYLSUCCINATE D')

Erythromycini ethylsuccinas



Erythromycine (éthylsuccinate d')	Formule brute	M _r	R1	R2
A	C ₄₃ H ₇₅ NO ₁₆	862	OH	CH ₃
B	C ₄₃ H ₇₅ NO ₁₅	846	H	CH ₃
C	C ₄₂ H ₇₃ NO ₁₆	848	OH	H

DÉFINITION

Mélange d'esters d'éthylsuccinate de l'érythromycine.

Composant principal : (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-didésoxy-3- C-méthyl-3-O-méthyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy- 3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-2-O-(4-éthoxy- 4-oxobutanoyl)-β-D-xyl-o-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (2''-(succinate d'éthyle) d'érythromycine A).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation obtenu à l'aide d'une souche de *Streptomyces erythreus*.

Teneur :

- somme des érythromycines A, B et C, exprimées en éthylsuccinate : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
- éthylsuccinate d'érythromycine B : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre),
- éthylsuccinate d'érythromycine C : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : éthylsuccinate d'érythromycine SCR.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution d'hydrolyse. Solution de phosphate dipotassique R à 20 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'acide phosphorique R.

Solution à examiner. Dissolvez 0,115 g d'éthylsuccinate d'érythromycine dans 25 mL de méthanol R. Ajoutez 20 mL de solution d'hydrolyse, mélangez et laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h. Complétez à 50,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'érythromycine A SCR dans 10 mL de méthanol R et complétez à 20,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'érythromycine B SCR et 10,0 mg d'érythromycine C SCR dans 50 mL de méthanol R. Ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg de N-déméthylérythromycine A SCR dans 20 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de méthanol R et de solution d'hydrolyse.

Solution témoin (e). Dissolvez 40 mg d'érythromycine A SCR, préalablement chauffée à 130 °C pendant 3 h, dans 10 mL de méthanol R et complétez à 20 mL avec la solution d'hydrolyse.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : copolymère styrène-divinylbenzène R⁽¹⁾ (8 µm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
- température : 70 °C, en utilisant un bain-marie pour la colonne et au moins un tiers de la tubulure précédant la colonne.

¹ PLRP-S 1000 A convient.

Phase mobile : à 50 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, ajoutez 400 mL d'*eau pour chromatographie R*, 165 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et 30 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 200 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'érythromycine A ; commencez l'intégration après le pic d'hydrolyse.

Rétention relative par rapport à l'érythromycine A (temps de rétention = environ 15 min) : pic d'hydrolyse = inférieur à 0,3 ; impureté B = environ 0,45 ; érythromycine C = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; érythromycine B = environ 1,8 ; impureté E = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- résolution : au minimum 0,8 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine C et au minimum 5,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine A.

Limites :

- facteurs de correction : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,09 ; impureté F = 0,15 ; impureté G = 0,14 ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés E et F ;
- toute impureté : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (3,0 pour cent) ;
- total : au maximum 1,67 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (5,0 pour cent) ;
- limite d'exclusion : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,06 pour cent).

Erythromycine libre. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'éthylsuccinate d'érythromycine dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 75,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R⁽²⁾ (5 µm),
- température : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 65 volumes d'une solution contenant 3,4 g/L de *phosphate monopotassique R* et 2,0 g/L de *triéthylamine R*, préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

² Nucleosil C8 convient.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 195 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'érythromycine A (temps de rétention = environ 8 min) pour la solution témoin et 2 fois le temps de rétention de l'éthylsuccinate d'érythromycine (temps de rétention = 24 min) pour la solution à examiner.

Limite :

- *érythromycine libre* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (6,0 pour cent).

Eau (2.5.12) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g d'éthylsuccinate d'érythromycine.

Utilisez comme solvant une solution d'*imidazole R* à 100 g/L dans du *méthanol anhydre R*.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éthylsuccinate d'érythromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29). *Préparez les solutions (autres que la solution à examiner) immédiatement avant l'emploi.*

Solution A (solution d'hydrolyse). Dissolvez 11,5 g de *phosphate dipotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Mélange de solvants : *méthanol R*, solution A (40:60 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 11,5 mg d'éthylsuccinate d'érythromycine dans 2,5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 2 mL de solution A, mélangez et laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h. Complétez à 5,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans 10,0 mL de *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*érythromycine B SCR* et 10,0 mg d'*érythromycine C SCR* dans 50,0 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- *phase stationnaire* : polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R⁽³⁾ (3,5 µm),
- *température* : 65 °C ; un préchauffage de la phase mobile peut être nécessaire, en plaçant, par exemple, 30 cm de la tubulure d'arrivée dans l'étuve.

³ XTerra RP18 convient.

Phase mobile :

- phase mobile A : solution tampon phosphate pH 7,0 R7, acétonitrile R1, eau pour chromatographie R (5:35:60 V/V/V),
- phase mobile B : solution tampon phosphate pH 7,0 R7, eau pour chromatographie R, acétonitrile R1 (5:45:50 V/V/V),

Intervalle ⁽⁴⁾ (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - t _R	100	0
t _R - (t _R + 2)	100 → 0	0 → 100
(t _R + 2) - (t _R + 15)	0	100

t_R = temps de rétention de l'érythromycine B, déterminé en injectant 20 µL de solution témoin (b) et en éluant avec la phase mobile A

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Echantillonneur automatique : réglé à 4 °C.

Injection : 200 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- facteur de symétrie : au maximum 2,0 pour le pic dû à l'érythromycine A,
- répétabilité : au maximum 1,0 pour cent pour l'écart type relatif déterminé sur 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en érythromycine A (C₃₇H₆₇NO₁₃) en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Calculez les teneurs pour cent en érythromycine B (C₃₇H₆₇NO₁₂) et en érythromycine C (C₃₆H₆₅NO₁₃) en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Exprimez les résultats en éthylsuccinate d'érythromycine A, éthylsuccinate d'érythromycine B et éthylsuccinate d'érythromycine C en multipliant la teneur pour cent en érythromycine A par 1,1744, la teneur pour cent en érythromycine B par 1,1783 et la teneur pour cent en érythromycine C par 1,1777.

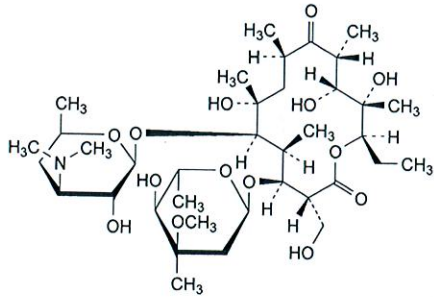
Pour le calcul de la teneur en éthylsuccinate d'érythromycine, utilisez la somme des érythromycines A, B et C exprimées en éthylsuccinate comme décrit ci-dessus.

CONSERVATION

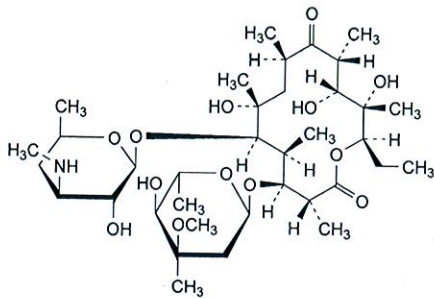
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

⁴ D₀ (volume de délai utilisé pour le développement de la méthode) = 2,5 mL

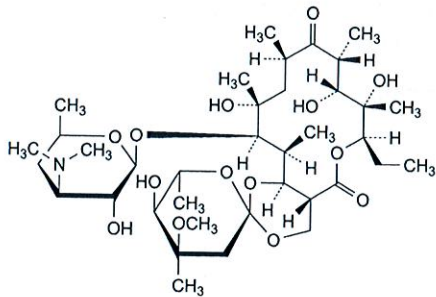
IMPURETÉS



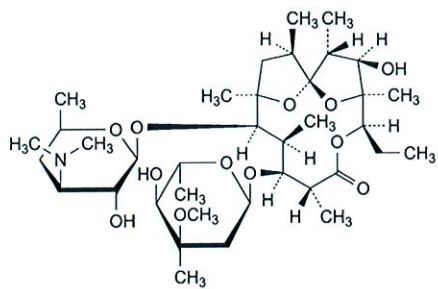
- A. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)-5,7,9,11,13-pentaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (érythromycine F),



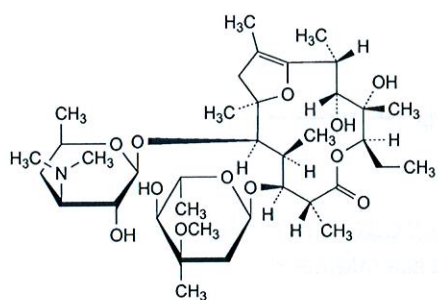
- B. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(méthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (3''-N-déméthylérythromycine A),



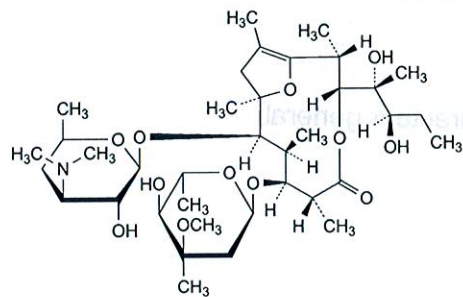
- C. (2*S*,4*aR*,4'*R*,5'*S*,6'*S*,7*R*,8*S*,9*R*,10*R*,12*R*,14*R*,15*R*,16*S*,16*aS*)-7-éthyl-5',8,9,14-tétrahydroxy-4'-méthoxy-4',6',8,10,12,14,16-heptaméthyl-15-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]hexadécahydrospiro[5H,11H-1,3-dioxino[5,4-c]oxacyclotétradécin-2,2'-pyrane]-5,11-dione (érythromycine E),



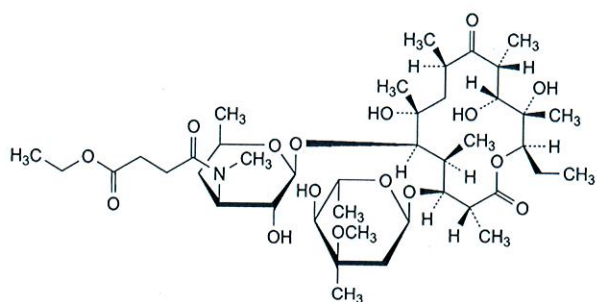
- D. (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*,14*R*)-9-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-éthyl-3-hydroxy-2,4,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-6,15,16-trioxatricyclo[10.2.1.11,4]hexadécan-7-one (anhydroérythromycine A),



- E. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*)-9-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5-éthyl-3,4-dihydroxy-2,4,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadéc-1(14)-én-7-one (éther énolique d'érythromycine A),



- F. (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*)-7-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-3-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-1-méthylbutyl]-2,6,8,10,12-pentaméthyl-9-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridéc-1(12)-én-5-one (éther énolique de pseudoérythromycine A),



G. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-*α*-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-[(4-éthoxy-4-oxobutanoyl)méthylamino]-*β*-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (3''-N-déméthyl-3''-N-(éthoxysuccinyl)érythromycine A).

Art. 2. – Les dispositions de la présente décision entrent en vigueur le 1^{er} mai 2017.

Art. 3 - Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le **19 AVR. 2017**

Dr Dominique MARTIN

Directeur général