

Numéro unique de document : CP052015023

Date document : 02/07/2015

Direction : CTROL

Pôle : NORSTA

Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques – N° 6

Séance du jeudi 2 avril 2015 en salle 1

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pascal	ANGER	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique	ARNAUD	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie	BARGMANN-LEYDER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean	BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vania	BERNARDES-GENISSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Antoine	BONNET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Francine	DOZOLME	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	DUGUET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Séverine	DUTEIL	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jurgen	ENGLERT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucien	FOSSE	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe	GERVAIS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine	HERRENKNECHT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	MAURIER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESSÉLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	RIZZO-PADOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques	ROTGER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François	SIMONDET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean André Mathieu	TAFANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lore	VIGNOLI	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	ARMEL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte	BRENIER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis	CHAUVEY	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yanna	CHEVALME	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel	DURAN CORDOBES	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Olivier	GARINOT	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	GIMENO	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle	GUY	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renaud	KIESGEN DE RICHTER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'Ansm Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain	ROTIVAL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lama	SARGI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Simona	TEODOSIU	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Points</b>	<b>Sujets abordés lors de la séance</b>
---------------	---

10 h00	Début de la séance
<b>1</b>	<b>Introduction</b>
1.1	Compte rendu de la réunion n° 5 (15 janvier 2015) – approbation
1.2	Commission européenne de Pharmacopée – session de mars
<b>2</b>	<b>Sujet de discussion</b>
2.1	Facteur de réponse et Facteur de correction des impuretés dans les monographies
<b>3</b>	<b>Dossiers à examiner en séance</b>
3.1	Gestion des conflits d'intérêts
3.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 27.1 janvier 2015
	Bétiatide pour préparations radiopharmaceutiques (2551)
	Point de fusion - méthode au tube capillaire (2.2.14.)
	Chloramphénicol (0071) – révision
	Aprépitant (2757)
	Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté (1030) – révision
<b>4</b>	<b>Dates des prochaines réunions pour 2015</b>
	jeudi 2 juillet 2015
	octobre 2015 : définir
17h30	Fin de la séance
12h45	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance

## **1 Introduction**

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (6) permet de respecter le quorum (3) en début de séance.

Tous les participants ont reçu les documents envoyés.

La secrétaire de séance rappelle que, conformément au Règlement Intérieur, les débats font l'objet d'un enregistrement audio.

### **1.1 Compte rendu de la réunion n° 5 du 15 janvier 2015 - approbation**

Le compte rendu de la réunion n°5 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

### **1.2 Commission européenne de Pharmacopée - session de mars 2015**

Un représentant de l'Ansm présente les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors de la session de mars de la Commission européenne de Pharmacopée.

## **2 Sujet de discussion**

### **2.1 Facteur de réponse et Facteur de correction des impuretés dans les monographies**

Un résumé des informations contenues dans le texte de l'EDQM issu du groupe PCM est présenté, puis les différentes interventions des participants abordent les aspects suivants :

- la connaissance de la solubilité et de la stabilité des impuretés et de la substance active dans les conditions d'analyse;
- l'établissement de la pureté des échantillons des impuretés, y compris par analyse micro-élémentaire;
- le choix de la longueur d'onde de détection sur la base des spectres UV des impuretés comparativement à celui de la substance active;
- le risque de variation du facteur de réponse relatif d'une impureté par rapport à celui de la substance active à une longueur d'onde de détection entre 205 et 210 nm;
- l'utilisation de 2 longueurs d'onde de détection pour permettre une bonne sensibilité tout en évitant les risques d'erreur liés à la zone 205-210 nm;
- la préférence faite à enregistrer le chromatogramme à chacune de ces 2 longueurs d'onde plutôt que de changer ce paramètre en cours d'élution;
- la détermination des facteurs de réponse des impuretés dans les conditions d'analyse des substances apparentées, notamment en respectant les conditions de gradient de la phase mobile;

- le souhait d'introduire dans les méthodes générales 2.2.29 ou 2.2.46, une valeur standard de la largeur de la bande passante du détecteur, compte tenu de son influence sur la valeur du facteur de réponse relatif d'une impureté;
- la pertinence de spécifier ou non les impuretés présentant un facteur de réponse très différent de celui de la substance active, ces impuretés étant fréquemment des intermédiaires de synthèse dont la structure chimique ne comporte qu'une partie des chromophores de la substance active.

### 3 Dossiers à examiner en séance

#### 3.1 Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers de l'ordre du jour de la séance du 2 avril 2015, les conflits potentiels suivants sont signalés :  
M. Englert pour la monographie "Chloramphénicol (0071)".

#### 3.2 Monographies en enquête dans Pharmeuropa 27.1 janvier 2015

### BETIATIDE POUR PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES (2551)

*PA/PH/Exp. PRP/T (09) 15 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Ce précurseur chimique est destiné à être radiomarké avec du Technetium (<sup>99m</sup>Tc). Le produit radiomarké est utilisé pour la réalisation d'examens scintigraphiques permettant l'étude de la perfusion rénale, de la fonction rénale et de l'exploration des voies urinaires et du débit urinaire. La substance est enregistrée en France sous forme de trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

#### SUBSTANCES APPARENTEES

##### *Solution témoin (b)*

La préparation de la *solution témoin (b)* comporte une erreur :

Au lieu de "Dissolvez 5,0 mg d'impureté D de bétiatide SCR dans 5,0 mL du mélange de solvants."

Ecrire "Dissolvez 5,0 mg d'impureté D de bétiatide SCR dans 100,0 mL du mélange de solvants."

La *solution témoin (c)*, préparée avec la *solution témoin (b)* doit également être corrigée de la façon suivante :  
Au lieu de "Mélangez 1 mL de solution à examiner et 1 mL de *solution témoin (b)* et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants",

Ecrire "Mélangez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la *solution témoin (b)*".

### *Colonne - Température*

Il est mentionné l'utilisation d'un four à 20 °C dans le document détaillant la vérification de la méthode. Il sera demandé s'il est nécessaire d'opérer précisément à cette température et de préciser cette information dans la monographie le cas échéant.

### **EAU (2.5.12)**

Compte-tenu de la prise d'essai de bétiatide et de la teneur à rechercher, il sera suggéré de réaliser l'essai selon la méthode du microdosage de l'eau (2.5.32).

### **ETIQUETAGE**

Il sera suggéré d'ajouter, comme pour les autres monographies concernant les précurseurs, de faire figurer sur l'étiquetage la mention suivante :

L'étiquette recommande de tester la substance dans un essai de production avant de l'utiliser pour fabrication de la préparation radiopharmaceutique. Ceci permet de s'assurer que, dans des conditions bien déterminées, la substance permet de produire une préparation radiopharmaceutique de qualité et en quantité souhaitées.

## **POINT DE FUSION - METHODE AU TUBE CAPILLAIRE (2.2.14)**

*PA/PH/Exp. PCM/T (14) 32 ANP*

La révision du chapitre général 2.2.14 traite de sa fusion avec le chapitre général 2.2.60 *Point de fusion-méthode instrumentale* ; le texte 2.2.14 a été totalement remanié de façon à permettre l'utilisation des 2 types d'appareillage ; un test de conformité du système a notamment été ajouté.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

### *Appareillage*

Le schéma de l'appareillage figurant dans la méthode générale "2.2.60. POINT DE FUSION-METHODE INSTRUMENTALE" pourrait être conservé dans ce paragraphe (figures 2.2.60.-1 et 2.2.60.-2).

### *Procédé*

Conformité des 3 résultats obtenus avec la substance à examiner : soit les spécifications sont appliquées sur la moyenne des 3 résultats, soit elles sont appliquées sur les valeurs individuelles (et dans ce cas la moyenne devient inutile).

## *Etalonnage*

Remplacer "Etalonnage" par "Qualification de l'appareillage".

## *Conformité du système*

Déplacer la "Conformité du système" dans le paragraphe "Procédé", avant "Effectuez l'essai en triple,...".

## **CHLORAMPHENICOL (0074)**

*PA/PH/Exp. 7/T (14) 5 ANP*

La révision de cette monographie concerne :

- la **Teneur** : la limite inférieure a été abaissée de 98,0 % à 97,5 %;
- l'**Identification** :
  - dans la **première identification** : suppression de l'identification B (point de fusion) car utilisation spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge,
  - dans la **seconde identification** : remplacement des identifications A, D et E par une méthode par CCM et le point de fusion;
- l'essai **Pouvoir rotatoire spécifique** est supprimé du fait de la recherche des Substances apparentées par CLHP;
- l'essai des **Substances apparentées** : remplacement de la méthode par CCM par une méthode CLHP et introduction de limites pour les impuretés non spécifiées et le total en impuretés;
- **Dosage** : remplacement de la méthode par absorbance UV par la méthode CLHP des Substances apparentées;
- **Impuretés** : création de la liste de transparence.

Il existe une monographie de cette substance dans la JP XVI (2011) et dans l'USP 37 (2014).

Cette substance antibiotique de la famille des phénicolés n'est plus enregistrée en France en médecine humaine à cause de sa toxicité médullaire.

En médecine vétérinaire, la substance est enregistrée dans trois spécialités sous forme de pommade auriculaire ou cutanée ou de pommade ophtalmique pour les chats et chiens ou en solution buvable pour les oiseaux.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

## **CARACTERES**

### *Aspect*

L'association des termes "blanc" "gris" et "blanc" "jaune" n'est pas pertinente.

Lire plutôt "... cristaux plats allongés, blancs, grisâtres ou jaunâtres".

## IDENTIFICATION C

### *Phase mobile*

Remplacer le chloroforme par le dichlorométhane, moins toxique, comme proposé dans le document PA/PH/Exp. 7 (14) 99.

## POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE

La substance étant produite par synthèse, la présence de l'isomère 1S, 2S est potentiellement possible. Dans la mesure où la chromatographie liquide de l'essai Substances apparentées ne permet pas de séparation chirale, l'essai Pouvoir rotatoire spécifique ne doit pas être supprimé. En effet, il faut conserver un test indicateur de la pureté énantiomérique. Le chloramphénicol 1S, 2S pourrait être conforme à la monographie alors qu'il ne sera pas conforme à la définition (confère la problématique de la phytoménadione).

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Solution A*

Selon le document PA/PH/Exp. 7/T (13) 47 page 5 (annexe page 1/4), les conditions chromatographiques mentionnent l'utilisation d'une solution à 0,01 mol/l d'heptanesulfonate de sodium. Compte tenu de la masse moléculaire d'environ 202 g de cette substance, il faut dissoudre 1,0 g d'*heptanesulfonate de sodium R* et non pas 2,0 g.

### *Solutions à examiner (a) et (b)*

D'après le document PA/PH/Exp. 7/T (13) 47 page 4, les solutions à examiner sont à préparer extemporanément car instables. Cette mention n'apparaît pas dans le projet de monographie. Confirmer qu'il n'est pas nécessaire de préparer les solutions à examiner de façon extemporanée.

### *Phase mobile – Tableau de gradient*

Comme suggéré en conclusion du document PA/PH/Exp. 7/T (13) 123, page 5, prolonger l'analyse en phase isocratique jusqu'à 33 minutes au lieu de 30 pour permettre l'élution d'une impureté inconnue (RR 2,1) qui élué à 29 minutes.

## DOSAGE

Lire "Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes". Il n'y a en effet aucune modification.

### *Phase mobile*

Décrire la composition des phases mobiles et indiquer s'il faut un gradient ou une étape isocratique. Si étape isocratique, préciser le temps d'enregistrement.

## IMPURETES

S'est-on assuré que l'énantiomère S,S de l'impureté A n'est pas elle aussi une impureté potentielle ?

**APREPITANT (2757)**  
*PA/PH/Exp. P4/T (12) 3 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée selon la procédure P4 avec le producteur, Laboratoires MERCK SHARP & DOHME.

Il n'existe de monographie de cette substance ni dans l'USP 37 (2014) ni dans la JP XVI (2011).

Cette substance, utilisée comme antiémétique, est enregistrée en France dans plusieurs spécialités du titulaire princeps.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

### **CARACTERES**

#### *Solubilité*

Compte tenu du résultat trouvé par le laboratoire de l'EDQM (pratiquement insoluble dans l'eau), le caractère de solubilité dans l'eau (très peu soluble dans le projet de monographie) est à confirmer par le producteur.

### **POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE**

Il est bien noté que cet essai est en accord avec les données du dossier d'AMM du titulaire princeps compte tenu de sa stratégie de contrôle de la pureté énantiomérique de la substance active.

Toutefois en prévision des spécialités génériques à venir, il serait souhaitable de le remplacer par un essai de Pureté énantiomérique afin de quantifier explicitement l'énantiomère S,R,S.

La méthode proposée dans le projet de monographie de l'USP (Pharmacopeial Forum 40(6)) pourrait être retenue comme base de travail.

### **SUBSTANCES APPARENTEES**

En général, le procédé de normalisation est source de plus grande imprécision pour la quantification des impuretés.

Dans le cas de cette monographie, pour laquelle la séparation entre l'impureté A et la substance active est particulièrement critique (elle n'a pu être obtenue qu'avec la colonne mentionnée en note de bas de page, les 2 autres colonnes testées n'ont pas donné de résultats satisfaisants), il est demandé de retenir un mode de quantification des impuretés par étalonnage externe.

#### *Solution témoin (b)*

En relation avec la demande d'un étalonnage externe, cette solution est à préparer par dilution 1/1000<sup>e</sup> de la solution à examiner. La seconde dilution est alors de 1/10<sup>e</sup>.

### *Conformité du système*

Compte tenu de l'absence de retour à la ligne de base entre le pic dû à l'impureté A et celui dû à la substance active avec la colonne décrite, il est préférable de retenir la détermination d'un rapport pic/vallée, plutôt qu'une résolution.

Au vue des données du rapport du laboratoire de l'EDQM, une valeur minimale de 4,0 peut être retenue pour ce rapport pic/vallée.

### *Limites*

En relation avec la demande d'étalonnage externe, insérer :

"Calcul des teneurs pour cent :

– pour chaque impureté, utilisez la concentration de l'aprépitant dans la solution témoin (b)."

## **MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATE (1030)**

*PA/PH/Exp. 7/T (13) 83 ANP*

La révision de cette monographie concerne :

- la **Teneur** : la limite inférieure a été abaissée de 96,0 % à 94,5 %;
- l'**Identification** : les essais A et B ont été remplacés par une spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge;
- l'essai des **Substances apparentées** : une méthode CL améliorée, avec des limites adaptées pour les impuretés nouvellement spécifiées, pour toute autre impureté et pour le total des impuretés a été introduite;
- l'essai **Eau** : diminution de la taille de l'échantillon;
- le **Dosage** : utilisation de la méthode CL des Substances apparentées;
- **Impuretés** : ajout d'impuretés.

Il existe une monographie de cette substance dans la JP XVI (2011) et dans l'USP 37 (2014).

Cette substance de la famille des tétracyclines est enregistrée en France en médecine humaine dans quelques spécialités. Elle n'est pas enregistrée médecine vétérinaire.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

### **IMPURETES ABSORBANT LA LUMIERE**

Lire "L'absorbance (2.2.25) ~~de la solution S~~ mesurée à 560 nm ~~n'est pas supérieure à~~ est au maximum de 0,06".

### **SUBSTANCES APPARENTEES**

#### *Conformité du système - résolution*

Les résolutions proposées sont à confirmer. En effet, les valeurs proposées ne sont pas celles relevées dans les documents techniques. De plus, qu'est ce qui justifie de retenir 3 résolutions ?

Pour la séparation entre l'impureté F et la minocycline, retenir plutôt le rapport pic/vallée que la résolution.

### *Facteurs de correction*

D'où viennent les facteurs de correction des impuretés E, F et G ? Ces facteurs ont-ils été vérifiés ?

### *Chromatogramme*

- Compte tenu de la présence d'un pic coéluant à la sortie du pic de minocycline (voir document PA/PH/Exp. 7/T (13) 104) des essais avec une colonne de 3 µm peuvent-ils être réalisés ?
- Confirmer que le rapport signal/bruit est au minimum de 20 pour être sûr de pouvoir détecter l'impureté E qui a un facteur de correction de 1,6.

## **IMPURETES**

### *Impureté E*

La masse (458,1953) de l'impureté E (impureté 8) trouvée dans les données de spectrométrie de masse du document PA/PH/LAB 7 (13) 10, attachment 26 page 1 / 2 ne correspond pas à la structure présentée dans la monographie. Confirmer la structure de l'impureté E.

### *Impureté F*

Confirmer la structure de l'impureté F dans la mesure où cette structure hémiaminal est très instable et donc qu'il est peu probable de la trouver.

### *Impureté I*

Ajouter un "e" et lire : "...-octahydro-tétracène-2-carboxamide (9-aminosancycline)".

## **4 Dates des prochaines réunions**

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

**Jeudi 2 juillet 2015** (rappel)

**Jeudi 8 octobre 2015** (nouvelle date)

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation  
Direction des contrôles



**Marie-Lise MIGUERES**