

Numero unique de document : CP032015023
Date document : 14/09/2015
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personnes en charge : Frédérique BARBOSA

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE
Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie – N° 5
Séance du 28 mai 2015 en salle A012

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Alain	ASTIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elham	BLOUET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure	BRANDELY-PIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odile	CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine	CHARRUEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude	CHAUMEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne	GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Jacques	HOURI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michèle	JALABERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Damien	LANNOY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandre	MICHELET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karen	MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence	PEYRON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Paul	RAFFAULT	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain	RAGON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume	SAINT-LORANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie	SAUTOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tahmer	SHARKAWI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamine	TALL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Cyril	TCHORELOFF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ali	TFAYLI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal	VACONSIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy	VRIGNAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	WEHRLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabien	XUEREB	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Laure	CAMARA	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yvan	GRANGE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'ANSM secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine	REBIERE - HERVIEUX	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline	VILAIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sujets abordés dans l'ordre de la séance	
10 h15	Début de la séance
1	Gestion des conflits d'intérêts
2	Adoption du compte rendu du CFP CP032015013 du 8/01/2015
3	Pharmacotechnie
3.1	Actualités des groupes européens rattachés au comité
3.2	Monographie de « Sitagliptine (phosphate de) monohydraté, comprimés de » 2927
3.3	Monographies en enquête dans Parmeuropa 27.2
3.3.1	« Eau pour préparations injectables » 0169
3.3.2	« 2.2.9. Viscosité – méthode au tube capillaire » 20209
3.3.3	« Substances pour usage pharmaceutique » 2034
4	Préparations pharmaceutiques
	<u>Préparations officinales</u> :
4.1	Demande de révision : monographie des « Gélules de chlorure de sodium (0,5 g- 1 g) »
4.2	Suivi de la demande d'inscription de la « Suspension buvable de pyriméthamine »
4.3	Remplacement du borax dans les cérats du Formulaire National
13h00	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
5	PIC/S : présentation générale et groupe de travail « Préparations Hospitalières »
6	<u>Préparations hospitalières</u> :
6.1	Gélules de nadolol : essai CLHP, enquête publique et vérification expérimentale, stabilité
6.2	Gélules d'hydrochlorothiazide : essai complémentaire dosage CLHP
7	Actualités en relation avec le Comité Suivi des dossiers généraux en cours : préformulation des préparations, statut des monographies du formulaire National
8	Dossier à examiner en séance : Révision de la monographie « Gélules de chlorhydrate d'amiodarone »: vote pour enquête publique.
17h40	Fin de la séance

Accueil des participants et ouverture de séance.

Le nombre de membres présents (16) permet de respecter le quorum (7).

La séance est ouverte à 10h15.

Il est rappelé que la séance fait l'objet d'un enregistrement sonore conformément au règlement intérieur.

La secrétaire de séance informe les participants de son prochain départ de la Direction du pôle NORSTA pour rejoindre la Direction Scientifique et de la Stratégie Européenne (DSSE). Madame Barbosa, directrice-adjointe de la Direction des Contrôles assurera l'intérim.

La secrétaire de séance signale également la démission de M. Thibault.

1 - Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée N°4 du 08/01/2015 (CP032015013)

Le compte rendu modifié suite aux commentaires éditoriaux reçus et discutés en séance est adopté à l'unanimité.

2 – Gestion des conflits d'intérêts

Aucun lien d'intérêt n'est signalé concernant les sujets mis à l'ordre du jour de la séance.

3 – Pharmacotechnie

3.1 – Actualités des groupes européens en lien avec le comité

Un représentant de l'ANSM présente l'actualité européenne (EDQM, EMA) :

- 151^{ème} session de la Commission Européenne de Pharmacopée :
 - la date d'application du supplément 8.4 de la Pharmacopée Européenne est fixée au 1^{er} avril 2015,
 - monographies *Produits finis* : adoption de la monographie « *Sitagliptine comprimés* », première monographie pour le contrôle d'un produit fini. Le contrôle des comprimés de Rosuvastatine est le prochain projet de monographie de produit fini,
 - une version 5 des « Bonnes Pratiques de Pharmacopée » de l'OMS est en cours de discussion.

- Sujets d'intérêts relatifs aux groupes de travail européens rattachés au comité :

- « *Second Identification Test* » *working party* (SIT) :

Suite à l'enquête multisources (officines, hôpitaux et Agence vétérinaire), un représentant de l'ANSM présente la liste des monographies de la Ph. Eur. concernant les substances actives pour lesquelles la « *Seconde identification* » pourrait être maintenue (utilisation des substances par les sources citées ci-dessus).

Les monographies pour lesquelles l'ANP française proposera au groupe européen de ne pas supprimer la *Seconde identification* sont les suivantes : *Acétylcystéine*, *Alprazolam*,

Amoxicilline (sodique et trihydratée), Dexaméthasone (acétate), Diazoxide, Érythromycine, Miconazole (nitrate) et Zopiclone.

- groupe 12 : projet de révision de la monographie « *Préparations parentérales* » pour ajout d'une mention sur l'utilisation du test MAT. La demande d'ajout d'une spécification sur les excès de volume de remplissage dans la monographie « *Essai du volume extractible pour les préparations parentérales* » a été rejetée,
- groupe WAT : la révision de la monographie « *Eau pour préparation injectable (0169)* » a été publiée pour consultation publique dans Pharmeuropa 27.2,
- groupe PAT : la monographie « *Spectrométrie Raman (2.2.48)* » a été adoptée. La version finale intègre 95% des commentaires français.

- Agence Européenne du Médicament (Évaluation et Inspection) :

Textes adoptés et publiés :

- Quatre lignes directrices relatives :
 - à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain,
 - aux principes des Bonnes Pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain,
 - à la qualité des dispositifs transdermiques,
 - à la qualité des formes orales à libération modifiée.
- L'annexe 15 des BPF partie I relative à la qualification et à la validation,
- 3 questions / réponses ont été publiées et adoptées en février 2015 relatives :
 - aux détecteurs de métaux sur les lignes de production,
 - aux demandes d'inspection par un fabricant de substance active,
 - aux fréquences de réinspection d'un fabricant de substance active.

Textes en cours de révision :

- l'annexe 1 des BPF partie I (fabrication des produits stériles),
- l'annexe 16 des BPF partie I (certification et libération de lot),
- l'annexe 17 des BPF partie I (Libération paramétrique),
- la ligne directrice « Fabrication des produits finis »,
- la ligne directrice « Chimie des substances actives »,
- la ligne directrice « Choix du procédé de stérilisation des produits finis, substances actives et articles de conditionnement secondaire »,
- le document de réflexion sur l' « Utilisation des co-cristaux et autres formes d'état solide des substances actives dans un produit fini »,
- le document de réflexion sur les « Spécifications de dissolution pour les produits à libération immédiate »,

- le document de réflexion sur « La structure chimique et les propriétés à prendre en compte pour l'évaluation du statut de nouvelles substances actives pour substances chimiques ».

Textes en consultation publique :

- Concept paper sur « le Développement d'une ligne directrice sur la qualité et l'équivalence des produits topiques »,
- Concept paper sur « le besoin de réviser la ligne directrice sur les exigences sur la chimie et la qualité pharmaceutique de la documentation relative aux médicaments pour essais cliniques ».

3.2 – Monographie de « Sitagliptine (phosphate de) monohydraté, comprimés de » (2927)

Un représentant de l'ANSM présente l'historique de l'élaboration de cette monographie par le groupe pilote de l'EDQM. Cette monographie a été adoptée à la Commission de la Pharmacopée Européenne de janvier 2015. Il est souligné l'importance d'utiliser les monographies de produits finis conjointement au document « Principes généraux » qui est accessible au public sur le site de l'EDQM. En effet, ce document souligne les points suivants :

- les monographies s'appliquent à différentes formulations et différentes teneurs sauf indication contraire dans la monographie,
- pour qu'une monographie soit développée pour un produit fini, il faut qu'il soit déjà enregistré dans un état membre de la Convention de la Pharmacopée Européenne et qu'il contienne une substance active pour laquelle il existe déjà une monographie à la Pharmacopée Européenne,
- les protocoles des « Essais » proposés dans ces monographies peuvent être affectés par le procédé de fabrication ou par la présence des excipients, aussi les fabricants utilisateurs de ces monographies devront démontrer que l'essai décrit dans la monographie convient. Ceci devra être documenté dans le dossier d'AMM. Ceci constitue une approche différente de l'approche actuelle pour l'utilisation des monographies des substances actives pour lesquelles les utilisateurs n'ont pas besoin de présenter les données de validation lorsqu'ils déclarent qu'ils contrôlent les substances selon la monographie de la Pharmacopée Européenne,
- les spécifications sont fixées à péremption,
- pour les « Substances apparentées », seules les impuretés de la substance active qui ont des limites supérieures à la limite des impuretés non spécifiées du produit fini sont listées. Les impuretés de dégradation dans le produit fini et les impuretés générées par le procédé de fabrication sont également listées ; cependant, comme toutes les impuretés ne peuvent pas être prises en compte (à cause de la diversité des formules et des procédés de fabrication), il est de la responsabilité du demandeur de l'AMM d'évaluer la nécessité de faire apparaître les autres impuretés et de les présenter dans son dossier d'AMM,
- le protocole du test de dissolution a un statut obligatoire sauf si cela est justifié et discuté avec les autorités d'enregistrement. Ce test de dissolution et ses limites doivent être suffisamment discriminants pour assurer une qualité régulière lot à lot mais n'a pas vocation à démontrer une bioéquivalence ou à comparer un profil de dissolution,
- les impuretés générées par le produit fini comportent une mention FP dans la liste de transparence pour les distinguer des impuretés issues de la substance active.

Le représentant de l'ANSM revient plus particulièrement sur les discussions ayant conduit au remplacement du test de dissolution (qui était décrit dans le projet Pharmeuropa) par un test de

désagrégation (version définitive). Le test de désagrégation a été finalement retenu par la Commission de la Pharmacopée à cause de son caractère discriminant par rapport à la formulation du princeps.

Les participants demandent des précisions sur :

- les critères de sélection de l'EDQM pour le développement des monographies de produit fini : le groupe pilote a choisi de développer les monographies pour les spécialités contenant une substance active « monofabricant » donc les spécialités princeps non génériques. Dans le cas de la sitagliptine, le titulaire de l'AMM de la spécialité princeps a donné son accord pour le développement de la monographie. L'EDQM prévoit prochainement le développement de monographies de produits finis qui sont génériques,
- les informations relatives aux formules des spécialités qui seront mises à disposition. Aucune information ne sera communiquée par l'EDQM. Les futurs demandeurs d'AMM devront donc continuer à donner toutes les données de validation même s'ils indiquent qu'ils appliquent les méthodes de contrôle de la monographie de la Pharmacopée Européenne,
- l'identité des groupes de l'EDQM en charge de développer ces monographies : ces monographies seront développées par les groupes « chimie » de l'EDQM et en ce qui concerne le test de dissolution, néanmoins il serait justifié de faire passer ces monographies dans le groupe 12 de l'EDQM pour avis puisqu'il est chargé d'étudier toutes les questions pharmacotechniques en relation avec les formes pharmaceutiques,
- le fait que le test de dissolution n'ait pas été retenu dans la monographie en plus du test de désintégration ; cela aurait permis aux Autorités d'enregistrement d'avoir une vraie flexibilité pour demander aux futurs demandeurs d'AMM l'un des deux tests en fonction de leur formulation. Suite aux commentaires faits sur ce point lors de la Commission de la Pharmacopée Européenne, il a été décidé d'ajouter dans la version finale de la monographie la mention additionnelle « *sauf justifié et autorisé par les Autorités compétentes* » au niveau du test de désintégration,
- les critères de choix des substances apparentées qui sont listées dans la monographie produit fini : il s'agit des substances apparentées décrites dans le dossier d'AMM par le titulaire de la spécialité princeps. Cela ne présage pas des autres impuretés que pourront avoir les futurs demandeurs d'AMM ; celles-ci pourront être différentes compte tenu des différences de formulations et de procédés de fabrication,
- l'intérêt d'élaborer des monographies de produits finis au niveau de la Pharmacopée Européenne est évoqué puisque les demandeurs devront présenter un dossier d'AMM avec toutes les données de validation. L'intérêt principal de ces monographies résidera surtout dans leur utilisation par les OMCLs dans le cadre de la surveillance de marché (laboratoires nationaux de contrôle).

3.3 – Monographies en enquête dans Pharmedica 27.2

3.3.1 « Eau pour préparations injectables » (0169)

L'expert européen du groupe WAT, membre du Comité de la Pharmacopée, présente la nature et l'historique de la révision de la monographie. Il s'agit de l'introduction dans la rubrique « *production* » de la possibilité de produire l'eau PPI par osmose inverse alors que jusqu'à présent seule la distillation était autorisée.

Les éléments favorables à l'utilisation d'un procédé de production membranaire sont rappelés :

- capacité de production importante (300 m³ / heure et 24h/24),
- coût énergétique bien inférieur à la distillation,
- retour d'expérience très important de l'utilisation des dispositifs membranaires pour produire de l'eau de qualité « eau PPI » en dialyse chronique. Les volumes d'eau osmosée injectés notamment en hémofiltration sont conséquents (5 à 15 litres /heure),

- utilisation de cette eau dans des industries non pharmaceutiques avec une qualité d'eau supérieure à la qualité Pharmacopée,
- les risques de développement d'un biofilm/contamination microbiologique ou de rupture des membranes sont désormais mieux maîtrisés avec les nouveaux matériaux utilisés pour les osmoseurs et en associant d'autres techniques de traitement de l'eau en plus des dispositifs membranaires.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM par l'ANSM (en tant qu'Autorité Nationale de Pharmacopée française) :

DEFINITION

Ouvrir le champ d'application également à la dialyse et lire : « Eau destinée ~~soit~~ à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau ...), ~~soit~~ à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée....) **ou encore aux opérations de dialyse rénale** ».

PRODUCTION

La phrase « La première fraction du distillat, obtenue lors de la mise en marche, est rejetée » qui est dans le paragraphe « soit par distillation... » s'applique également à l'osmose inverse lorsque celle-ci est mise en œuvre sans être couplée à de l'ultrafiltration.

Dans le cas de l'osmose inverse, le risque de contamination microbiologique ne peut être bien maîtrisé que si la technique est associée à de l'ultrafiltration. Enlever « /ou ».

L'association de la désionisation à l'osmose n'apporte rien sur le plan de la qualité chimique et augmente le risque de contamination microbiologique du circuit. Supprimer « la désionisation ».

La nanofiltration est une technique qui permet de s'affranchir des endotoxines voir même des cations divalents comme le calcium.

Compte tenu de toutes ces remarques, lire : « soit par l'osmose inverse, en simple ou double passage, couplée à d'autres techniques appropriées, comme ~~la désionisation et /ou~~ l'ultrafiltration **ou la nanofiltration** ».

REMARQUE : l'électrodésionisation peut être trouvée en aval d'un osmoseur mais nous ne demanderons pas à mentionner cette technique car elle fait partie des « autres techniques appropriées ». La mentionner spécifiquement ici pourrait introduire une confusion avec les autres techniques utilisées en prétraitement.

Demander la confirmation de la publication de la monographie conjointement à la publication des clarifications qui seront apportées par le groupe GMDP IWG de l'EMA sur « le bon suivi des opérations et l'entretien correct des systèmes de production par osmose ».

Demander la correction éditoriale et lire : « Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées...., ainsi que des contrôles réguliers du carbone organique total, ~~et de la pureté~~ **propreté** microbiologique **notamment en utilisant les méthodes microbiologiques rapides et des endotoxines** sont effectués ».

Surveillance microbiologique

REMARQUE : la prescription d'incubation des milieux de culture à 30 – 35 °C pendant 5 jours n'est pas satisfaisante. Les débats dans le passé sur ces conditions d'incubation ont suscité des remarques d'utilisateurs regrettant l'achat d'étuves supplémentaires pour pouvoir satisfaire le changement des conditions d'incubation.

Un participant souligne, par ailleurs, que l'incubation à 30 – 35°C pendant 5 jours présente un risque important de ne détecter aucune croissance.

Carbone organique total

Confirmer que la limite proposée à 0,5 mg/L n'est pas trop haute par rapport aux performances attendues des installations de production avec osmose inverse.

3.3.2 « 2.2.9 Viscosité – méthode au tube capillaire » 20209

Le rapporteur du dossier présente le contexte d'utilisation de la méthode et le motif de révision de cette monographie : la plage de viscosité étudiée dans l'actuelle monographie s'étend de 3,5 à 10 cm² / cm⁻¹. Bien qu'elle permette l'étude de produits de faible viscosité elle n'est pas applicable à la mesure de viscosité de l'eau de l'ordre de 1 cm² / cm⁻¹. De nouveaux viscosimètres avec des diamètres internes de tubes plus petits sont donc introduits pour permettre les mesures de ces liquides de très faible viscosité.

L'énergie cinétique du viscosimètre interfère lors de la mesure avec la méthode au tube capillaire. Les prescriptions données sur les temps d'écoulement permettent de s'affranchir de cette interférence. Ainsi, les temps d'écoulement minimum sont précisés selon les viscosimètres utilisés. Le rapporteur souligne que l'USP a une approche différente en ce sens qu'elle recommande un seul temps d'écoulement quels que soient les viscosimètres.

3.3.3 « Substances pour usage pharmaceutique » 2034

La révision de cette monographie porte sur :

- les substances apparentées : il est désormais fait référence à la ligne directrice ICH M7 en remplacement de la Directive de l'EMA sur les impuretés génotoxiques,
- les endotoxines bactériennes : la nouvelle politique générale de l'EDQM est rappelée par un représentant de l'ANSM : suppression des limites en endotoxines et méthodes associées dans les monographies spécifiques des substances (sauf quelques exceptions).

Les participants soulignent les difficultés d'utilisation du mode de calcul des limites en endotoxines décrits dans la monographie générale 5.1.10 « *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes* ». Ce point sera discuté avec l'expert de l'ANSM qui participe au groupe *ad hoc* de l'EDQM et le sujet sera évoqué de nouveau lors du prochain comité Français de la Pharmacopée.

4 – Préparations pharmaceutiques

4.1 – Demande de révision : monographie des « Gélules de chlorure de sodium (0,5g-1g) »

Une demande de révision de la monographie des « Gélules de chlorure de sodium » inscrite au Formulaire National a été faite auprès de la Pharmacopée Française ; la proposition de révision porte sur le « DOSAGE » ; elle concerne le remplacement d'un réactif impacté par la réglementation REACH (le phtalate de dibutyle) ainsi qu'une modification de la détection du point d'équivalence (indication potentiométrique en remplacement de l'indicateur coloré).

Cette demande de révision sera inscrite au programme de travail et les essais expérimentaux seront pris en charge dans un premier temps par l'ANSM.

Pause déjeuner 13h - Reprise de la séance 14h00.

4.2 – Suivi de la demande d'élaboration d'une nouvelle formule à base de pyriméthamine

Un représentant de l'ANSM informe le comité de l'avancement de l'étape d'évaluation de la pertinence de l'inscription au Formulaire National d'une monographie de « Suspension buvable de pyriméthamine à 2 mg/mL » ; 9 préparations hospitalières à base de pyriméthamine sont actuellement déclarées à l'ANSM dont 4 en mélange avec de la sulfadoxine, sous forme de gélules ; des cas de surdosage observés à partir de préparations hospitalières ont été signalés à l'ANSM ; le sujet fait actuellement l'objet d'une étude à l'ANSM.

4.3 – Remplacement du borax dans les cérats du Formulaire National

Un participant présente un projet de monographie pour le contrôle de la formule en cours de développement du cérat de Galien. Outre le remplacement du borax par du chlorure de benzalkonium, l'utilisation d'une eau purifiée versus eau aromatisée de rose est envisagée. Il est souligné que l'eau aromatisée de rose contient un conservateur antimicrobien (phénoxyéthanol).

Des essais de développement de formules sont toujours en cours. Les échantillons devraient pouvoir être disponibles en septembre pour évaluation de l'efficacité de la conservation antimicrobienne par le laboratoire de contrôle de l'ANSM.

5 – Schéma de Coopération de l'Inspection Pharmaceutique - PIC/S

Le Directeur Adjoint de la Direction de l'Inspection de l'ANSM, Jacques Morenas, présente le PIC/S créé en 1995. Il s'agit d'une association apolitique mondiale qui réunit 46 Inspectorats et dont le siège est à Genève.

L'origine de la création de cette association, son fonctionnement, le mode d'adhésion des inspectorats, ses activités (harmonisation des bonnes pratiques de fabrication, des processus d'inspection, formation des inspecteurs, mise en place de systèmes de gestion de la qualité pour les systèmes d'inspection, coopération internationale des inspectorats) sont exposés.

L'association publie des documents techniques et guides dont notamment le « Guide des Bonnes Pratiques de fabrication des préparations hospitalières ». Ces guides, même s'ils n'ont pas de caractère opposable, s'inscrivent dans une démarche d'harmonisation des pratiques des Inspectorats.

Les participants ont demandé des précisions sur :

- le caractère opposable des documents PIC/S : même si les documents PIC/S ne sont pas opposables, il faut noter que lors du processus d'évaluation des membres adhérents il est vérifié que l'inspection met en œuvre les référentiels du PIC/S,
- le rôle que le PIC/S pourrait jouer pour l'harmonisation des pratiques hospitalières et officinales et leurs référentiels : si des demandes spécifiques existent dans ce domaine au niveau du Comité Pharmacopée, le représentant de l'ANSM au comité des officiels du PIC/S peut porter le sujet au niveau de l'association pour identifier d'autres inspectorats susceptibles d'être intéressés pour travailler sur le sujet proposé,
- l'articulation entre l'inspection régionale (ARS) et l'inspection de l'ANSM : des collaborations existent au cas par cas mais les activités sont définies sur des périmètres distincts,
- les possibilités et modalités d'optimisation/révision du guide des BPP françaises et du guide PIC/S des bonnes pratiques de préparations hospitalières par exemple en ce qui concerne le chapitre fabrication des médicaments stériles car ils sont en total décalage avec le guide des BPF européens (Eudralex) pour le moment : cette révision est toujours possible si nous faisons des propositions au niveau du PIC/S. Cette révision doit se faire en invitant l'inspection des ARS dans le processus puisque cette activité de fabrication des préparations hospitalières est sous leur responsabilité.

6 – Préparations hospitalières

6.1 – Gélules de nadolol 1 à 50 mg

Un représentant de l'ANSM présente 4 points d'information concernant la monographie des gélules de nadolol dans le mannitol :

- la monographie est en enquête publique pour une durée de 3 mois (fin de l'enquête publique fixée au 19 septembre 2015),
- un nouveau lot de Substance Chimique de Référence française est en cours d'élaboration par l'ANSM,
- la vérification expérimentale finale du projet de monographie a été réalisée au laboratoire de contrôle de l'ANSM sur un lot de gélules à 20 mg envoyé par un participant du comité ; pour le dosage par spectrophotométrie dans l'UV, l'impossibilité de rinçage de la gélule conduit à une perte de principe actif préjudiciable aux résultats analytiques ; il est décidé qu'à l'occasion d'une révision de la monographie, la méthode serait revalidée en modifiant le milieu de dissolution (mélange hydro-alcoolique en remplacement de l'acide chlorhydrique à 3,7 g/L),
- l'étude de la stabilité (physico-chimique et microbiologique) est en cours dans les laboratoires de 2 participants ainsi qu'à l'ANSM. Une discussion a lieu sur les modalités de cette étude (nombre de lots, pertinence de l'essai microbiologique, application aux préparations hospitalières de la réglementation liée aux études de stabilité exigée dans le cadre des demandes d'AMM ,...).

En l'absence de consensus sur le protocole applicable aux études de stabilité pour les préparations hospitalières, la secrétaire de séance informe les participants que la monographie sera publiée sans durée de conservation, comme il est d'usage dans les monographies de la Pharmacopée.

Le sujet de la durée de conservation des préparations du Formulaire national sera de nouveau abordé lors d'un prochain Comité.

Par ailleurs, les actions suivantes pourront être envisagées :

- création d'une base de données de la Pharmacopée française sur le site de l'ANSM, contenant des informations scientifiques utiles (colonnes CLHP par exemple) et sans caractère opposable, à l'image de ce qui existe sur le site de l'EDQM (Knowledge database),
- collaboration avec le PIC/S en ce qui concerne la création d'une guideline sur les protocoles d'étude de stabilité pour les préparations hospitalières.

6.2 – Projet de monographie de gélules d'Hydrochlorothiazide

Un représentant de l'ANSM présente les résultats complémentaires au développement de la méthode de dosage par CLHP de l'hydrochlorothiazide. L'essai consistait à modifier la composition de la phase mobile ; les nouvelles conditions analytiques n'apportent pas d'améliorations sur le profil chromatographique obtenu. La phase mobile initialement proposée sera donc conservée.

Le choix de l'excipient reste à définir pour cette préparation hospitalière.

7 – Actualités en relation avec le comité

7.1 – Préformulation des préparations

Un représentant de l'ANSM propose un logigramme d'aide à la décision pour la définition de spécifications de granulométrie pour les substances actives mises en œuvre dans les monographies. Les participants sont invités à partager leur retour d'expérience sur les valeurs seuils pour la solubilité et la perméabilité.

Les participants apportent les commentaires suivants :

- il est difficile de fixer des seuils pour la solubilité et la perméabilité car d'autres paramètres peuvent intervenir comme les effets cinétiques de dissolution. La surface spécifique des particules est en fait un paramètre plus déterminant que la granulométrie.
- Il est important de définir des spécifications de granulométrie pour certaines substances de classe II (classification BCS de Amidon et Co(1)). Pour cela, il conviendra d'utiliser plutôt les données physico-chimiques des dossiers d'AMM (partie S et P) des spécialités commercialisées. Si la granulométrie est un attribut critique pour la perméabilité, l'information apparaît généralement dans les dossiers d'AMM. Les données bibliographiques lorsqu'elles existent pourront aussi être exploitées.

Dans le cadre de la préformulation des futures monographies de préparations, le logigramme sera modifié suite aux discussions du comité et sera désormais utilisé par la Pharmacopée française.

7.2 – Statut des monographies du Formulaire National

Un point réglementaire est réalisé par un représentant de l'ANSM. Celui-ci concerne :

- le caractère opposable des monographies, au regard des données du « *Préambule* » du Formulaire, de l'article L.5112-1 du Code de la Santé Publique (CSP) et des « *Prescriptions générales* » de la Pharmacopée Européenne,
- l'absence de distinction entre les monographies de Préparations Officinales et de Préparations Hospitalières au sein du Formulaire au regard du CSP et des BPP,
- les restrictions concernant la fabrication de préparations pédiatriques par les officines, au regard des articles L.5125-1-1, L.5132-1 et de l'Arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations pouvant présenter un risque pour la santé, mentionnées à l'Article L.5125-1-1 du CSP.

8 – Dossier à examiner en séance : révision de la monographie des Gélules de chlorhydrate d'amiodarone

Le vote a eu lieu en l'absence des parties prenantes.

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : La révision de la monographie « Gélules de chlorhydrate d'Amiodarone (10 à 200 mg) » doit-elle être mise en enquête publique ?

Avis des membres du comité : La révision de la monographie « Gélules de chlorhydrate d'Amiodarone (10 à 200 mg) » doit être mise en enquête publique.

Vote : La publication pour enquête de la révision de la monographie « Gélules de chlorhydrate d'Amiodarone (10 à 200 mg) » est adoptée à l'unanimité des 16 membres présents.

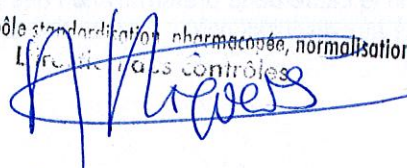
9 – Date du prochain comité

La date de la prochaine réunion du CFP « Préparations pharmaceutiques-Pharmacotechnie » initialement prévue le 22 septembre 2015 est reportée au 5 novembre 2015.

Fin de la séance.

La secrétaire de séance clôture la réunion à 17h40.

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation
et fabrications contrôlées



Marie-Lise MIGUERES