

Numéro unique de document : CP052016014

Date document : 08/04/2016

Direction : CTROL

Pôle : NORSTA

Personne en charge : Frédérique BARBOSA

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques

Séance du jeudi 21 janvier 2016 en salle 1

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pascal	ANGER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique	ARNAUD	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jürgen	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESELLIER	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"/>
Lore	VIGNOLI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	ARMEL	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Romain	ROTIVAL	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lama	SARGI	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Simona	TEODOSIU	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés lors de la séance
--------	----------------------------------

10h00	Début de la séance
<b>1</b>	<b>Introduction</b>
1.1	Ouverture de la séance
1.2	Compte rendu de la séance du 8 octobre 2015 – adoption
1.3	Commission européenne de Pharmacopée 153 <sup>ème</sup> session novembre 2015
<b>2</b>	<b>Dossiers à examiner en séance</b>
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 27.4 octobre 2015
	Sildénafil (citrate de) (2270) – révision
	Topiramate (2616)
	Fipronil pour usage vétérinaire (2869)
	Lutécium ( <sup>177</sup> Lu) pour radiomarquage, solution de (2798)
	Sodium (pertechnétate ( <sup>99m</sup> Tc) de, produit dans un cyclotron), solution injectable de (2891)
	Sodium (pyrophosphate de) décahydraté pour préparations radiopharmaceutiques (2552)
	Prednisone (354) – révision
	Conductivité (2.2.38) – révision (Harmonisation des Pharmacopées)
	Nicardipine (chlorhydrate de) (2776)
<b>3</b>	<b>Dates des prochaines réunions pour 2016</b>
	8 avril 2016
	juin-juillet 2016 : à définir
17h30	Fin de la séance

## 1 Introduction

### 1.1. Ouverture de la séance

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (7) permet de respecter le quorum (3).

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

### 1.2. Compte rendu de la séance n° 8 du 8 octobre 2015 - adoption

Le compte rendu de la séance n°8 est adopté.

### 1.3. Commission européenne de Pharmacopée - 153<sup>ème</sup> session novembre 2015

Un représentant de l'ANSM présente les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors de la 153<sup>ème</sup> session de la Commission européenne de Pharmacopée qui s'est tenue les 17 et 18 novembre 2015.

## 2 Dossiers à examiner en séance

### 2.1. Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 21 janvier 2016, les conflits potentiels suivants sont signalés : MM. Englert et Villatte pour la monographie Fipronil pour usage vétérinaire;

M. Maurier pour les monographies Sodium (pyrophosphate de) décahydraté pour préparations radiopharmaceutiques et Sodium (pertechnétate (<sup>99m</sup>Tc) de, produit dans un cyclotron, solution injectable;

Mme Arnaud et M. Anger pour la monographie Prednisone.

### 2.2. Monographies en enquête dans Pharmeduropa 27.4 octobre 2015

#### **SILDENAFIL (CITRATE DE)**

*PA/PH/ Exp. 10B/T (15) 27 ANP*

La **révision** de la monographie porte sur les points suivants :

- l'essai des **Substances apparentées** : une nouvelle méthode a été introduite afin de permettre le contrôle de 2 impuretés supplémentaires (F et G);
- l'essai des **Cendres sulfuriques** : la prise d'essai de la substance active a été modifiée conformément au chapitre 2.4.14;
- le **Dosage** : les modifications inhérentes à la nouvelle méthode de recherche des substances ont été effectuées;
- les **Impuretés** : la liste de transparence a été mise à jour.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 37 (2014).

La substance est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités dans le traitement des troubles érectiles ou celui de l'hypertension artérielle pulmonaire. La posologie journalière maximale est de 100 mg.

Suite aux résultats de la vérification expérimentale du projet et au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

## **SUBSTANCES APPARENTEES**

### *Impureté A et impureté non spécifiée*

Une impureté non spécifiée de rétention relative non ajustée égale à 1,26 a été retrouvée dans un des lots de matière première analysé (0,06%) ; celle-ci est mal séparée de l'impureté A (rétention relative non ajustée égale à 1,24).

Dans les lots analysés par le rapporteur, le co-rapporteur européens et le laboratoire de contrôle, l'impureté A est retrouvée à une teneur inférieure à 0,05%. Or cette impureté est normée à 0,15% ; cette spécification est-elle justifiée par des données de lots supplémentaires? Si ce n'est pas le cas, une somme des 2 impuretés (A et impureté inconnue) pourrait être envisagée avec une nouvelle spécification pour la somme des 2 impuretés.

### *Température de colonne, sélectivité, sensibilité*

L'analyse a lieu à la température ambiante. Une augmentation de la température de la colonne à 30°C, comme ceci a été effectué par le laboratoire de contrôle de l'ANSM, pourrait permettre :

- un meilleur rapport signal/bruit pour l'impureté G, pour laquelle la sensibilité de la méthode est à confirmer dans le mélange de solvants;
- une meilleure séparation de l'impureté A avec l'impureté inconnue citée ci-dessus.

### *Détection*

Dans la monographie en vigueur, la longueur d'onde de recherche des substances apparentées est de 290 nm. Dans la nouvelle méthode proposée, l'analyse a lieu à 230 nm. Au vu des spectres d'absorption des impuretés A et D ainsi que celui du principe actif, la longueur d'onde de 230 nm ne correspond pas à un maximum d'absorption pour ces molécules. S'agit-il d'un compromis pour la quantification des 2 nouvelles impuretés?

## **METAUX LOURDS**

Bien que cet essai ne fasse pas partie de la révision de la monographie, pour être en accord avec la politique générale, proposer la suppression de l'essai.

## TOPIRAMATE

PA/PH/ Exp. 10D/T (13) 65 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à partir des données fournies par 3 producteurs. Cette substance, utilisée comme antiépileptique ou antimigraineux, est enregistrée en France dans plusieurs spécialités (princeps et génériques).

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

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

### CARACTERES

#### *Solubilité*

Il serait souhaitable d'avoir une solubilité dans un alcool, notamment le méthanol qui est utilisé dans certains essais de la monographie.

### IMPURETE A

Compte tenu de la structure de l'impureté A, l'absence de l'impureté A dans la méthode chromatographie liquide des substances apparentées avec détection d'aérosol chargé a-t-elle bien été vérifiée?

### SUBSTANCES APPARENTEES

#### *Phase mobile - tableau du gradient*

Supprimer les deux dernières lignes du tableau qui correspondent au retour aux conditions de la phase initiale.

#### *Calculs des teneurs pour cent*

Lire " pour les impuretés autres que l'impureté E, utilisez ..."

### EAU

Indiquer la masse de la prise d'essai avec 3 chiffres significatifs. Lire "... déterminé sur 1,000 g de topiramate".

### IMPURETES

Justifier pourquoi les autres impuretés (N-méthyl topiramate, sulfates et sulfamates) pourtant recherchées dans la monographie de l'USP ne sont pas décrites.

## FIPRONIL POUR USAGE VETERINAIRE

PA/PH/Exp. 10C/T (15) 6 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Cette substance de la famille des phényl-pyrazoles pour usage vétérinaire est un antiparasitaire, acaricide et insecticide.

Il existe une monographie de cette substance à l'USP 37 et à la JP.

Il y a en France plus de 300 spécialités commercialisées avec la substance seule ou en association.

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

### FORMULE BRUTE

Remplacer le C1 représentant le chlore par Cl.

Le soufre étant centre de chiralité, ajouter la mention « et énantiomère » et représenter la formule développée de l'énantiomère R selon les règles habituelles.

### DEFINITION

Compte tenu du centre de chiralité de la molécule la dénomination chimique doit comporter (R, S)- ...

### CARACTERES

#### *Aspect*

Compte tenu de l'existence du polymorphisme, vérifier si l'une des 2 formes cristallines est jaune. Si les deux sont blanches, alors la coloration jaunâtre provient des impuretés et dans ce cas, lire :

*Aspect* : poudre blanche ou jaunâtre.

#### *Solubilité*

S'assurer que la solubilité de la deuxième forme polymorphique a été testée.

### IDENTIFICATION

Ajouter que le fipronil présente le phénomène de polymorphisme et prévoir une dissolution suivie d'une évaporation à siccité et reprise de nouveaux spectres.

### SUBSTANCES APPARENTEES

Les deux rapporteurs ont testé la monographie avec le passeur d'échantillons à 8°C.

Préciser : "*Echantillonneur automatique* : température 8°C."

L'un des titulaires d'AMM ayant signalé la formation, en solution, d'une impureté de dégradation à la lumière, il est souhaitable de préciser d'utiliser de la verrerie inactinique. La rétention relative pour cette impureté signalée par ce fabricant (0,8) correspond à un pic présent sur certains chromatogrammes, ce pic présentant une surface variable.

#### *Mélange de solvants*

Selon le guide technique, lire "eau pour chromatographie R", au lieu de "eau R".

#### *Phase mobile*

Selon le guide technique, lire "eau pour chromatographie R", au lieu de "eau R".

L'utilité du THF pour cette UPLC à 210 nm ne semble pas justifiée.

Les données d'autres fabricants, n'utilisant pas de THF, seront étudiées pour confirmer ou non son intérêt.

#### *Limites*

Les limites enregistrées dans les dossiers d'AMM pour les impuretés A et B sont bien supérieures à celles proposées dans le projet de monographie. Les limites suivantes sont proposées :

- *impureté B* : au maximum 3,0 pour cent,
- *impureté A* : au maximum 1,0 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,20 pour cent,
- *total* : au maximum 3,5 pour cent,
- *seuil de déclaration* : 0,10 pour cent.

### **PERTE A LA DESSICCATION**

Lire " ... déterminé à l'étude à 105°C ~~100°C~~ ...", en accord avec le Guide Technique.

La limite de 0,5 % semble trop importante au vu des analyses de lots réalisées par les rapporteurs (valeurs trouvées toujours inférieures à 0,1 %).

De plus il est constaté un très fort écart-type relatif. Pour pallier à ces incertitudes de mesure et en accord avec le Guide Technique (différence de masse avant/après dessiccation entre 5 et 50 mg), il convient d'augmenter la prise d'essai à 10,000 g.

### **CENDRES SULFURIQUES**

Vu que la molécule contient du fluor, préciser de réaliser l'essai dans des creusets en platine.

### **METAUX LOURDS**

S'agissant d'une monographie pour usage vétérinaire ajouter un test pour les métaux lourds avec la limite de "au maximum 10 ppm".

### **DOSAGE**

Sur la formule brute, modifier le chiffre 1 qui apparait à la place de la lettre l, sur l'atome de chlore (Cl) :



## LUTECIUM (<sup>177</sup>Lu) POUR RADIOMARQUAGE, SOLUTION DE PA/PH/Exp. 14/T (12) 1 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Ce produit est un précurseur radiopharmaceutique et est destiné au marquage d'une molécule vectrice (peptide) qui sera ensuite utilisée pour le diagnostic ou le traitement des tumeurs neuroendocrines. Ainsi, le lutécium-177 n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients. Un produit dispose d'une AMM délivrée par le biais d'une procédure centralisée européenne.

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

### TITRE

Une question est posée sur l'orthographe : est-ce "lutétium" ou "lutécium"?

Il est indiqué dans la définition que le lutécium est sous forme d'ion lutécium (III) dans de l'acide chlorhydrique dilué. A moins que le lutécium soit toujours en solution dans de l'acide chlorhydrique dilué, ce contre-ion est à indiquer.

Note post-réunion :

Après vérification, l'International Nonproprietary Names (INN) indique bien "lutécium" (en français).

### RADIOACTIVITE SPECIFIQUE

Dans la mesure où un essai est décrit et que la radioactivité spécifique est inscrite sur l'étiquetage, indiquer une spécification pour la radioactivité spécifique en précisant la date et l'heure de la calibration.

### STERILITE

Supprimer cet essai et adapter la définition en ce sens.

### PURETE RADIONUCLEIDIQUE

Revoir la limite indiquée pour tenir compte des limites maximales fixées pour les impuretés radionucléidiques.

### PURETE RADIOCHIMIQUE

*Plaque* : la marque Varian n'existe plus. Remplacer "Varian" par "Agilent Technologies".

Conformité du système : la rédaction avec les termes "diffère nettement" doit être plus claire.

### ETIQUETAGE

Du fait de la mention de la concentration en acide chlorhydrique, une identification et un dosage des ions chlorures devront donc figurer dans la monographie.

**SODIUM (PERTECHNETATE (<sup>99m</sup>Tc) DE, PRODUIT DANS UN CYCLOTRON),  
SOLUTION INJECTABLE DE  
PA/PH/Exp. 14/T (14) 12 ANP**

Le technétium-99m, sous forme d'ion pertechnétate et contenu dans une solution isotonique de chlorure de sodium, est un radionucléide utilisé le plus souvent pour radiomarquer des précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques. Les produits ainsi marqués sont ensuite utilisés pour la réalisation de scintigraphies à visée de diagnostic. Le technétium-99m peut également être utilisé seul pour la réalisation de scintigraphies. Pour les produits disposant d'une AMM, il existe actuellement 2 voies d'obtention du technétium-99m : il peut être obtenu à partir du molybdène-99, lui-même extrait des produits de fission de l'uranium ou il peut être produit à partir d'un générateur de molybdène-99. Chacun de ces produits possède une monographie à la pharmacopée européenne. Une pénurie en technétium-99m pourrait être observée dans les prochaines années en raison d'une difficulté à produire du molybdène-99 du fait de l'arrêt de certains réacteurs nucléaires. Il n'y a pas actuellement de produit disposant d'une AMM pour la solution injectable de pertechnétate (<sup>99m</sup>Tc) de sodium produit dans un cyclotron. Malgré ceci, il est décidé d'élaborer une monographie.

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

#### **pH**

Ajouter "en utilisant une *bandelette indicatrice de pH R*" comme cela est indiqué dans les monographies récentes.

#### **PURETE RADIONUCLEIDIQUE**

Pour les impuretés à périodes courtes, supprimer "et de rayonnement X" puisque seul le spectre de rayonnement gamma est enregistré.

Le choix de la raie gamma retenue pour chaque impureté en vue de la détermination de la pureté radionucléidique permet de ne pas avoir de superposition.

Les limites en impuretés ont été fixées de façon à avoir une augmentation de dose effective qui ne dépasse pas 10 % pour la majorité des produits radiopharmaceutiques et pouvant aller jusqu'à 20 % pour le <sup>99m</sup>Tc-médronate, tout en se plaçant dans les cas les plus défavorables pour les calculs dosimétriques. En pratique l'augmentation des doses effectives sera plus faible que celle annoncée dans la note de la monographie. Les limites en impuretés ont également été fixées en tenant compte de la faisabilité technique. Les services d'évaluation seront sollicités sur les limites choisies pour les impuretés radionucléidiques.

Il n'y a pas de total indiqué pour la limite totale en impuretés radionucléidiques. Cette absence de limite totale est également retrouvée dans d'autres monographies de radiopharmaceutiques.

Remarque éditoriale : page 2, ligne 12 remplacer "**PURETE RADIONUCLEIQUE**" par "**PURETE RADIONUCLEIDIQUE**".

## ENDOTOXINES BACTERIENNES

Il sera demandé de faire figurer l'essai.

Enfin, pour harmoniser les 2 monographies existantes avec cette nouvelle monographie, une demande de révision sera faite pour les monographies déjà publiées. La demande portera sur les essais suivants :

- **Aluminium** : utilisation des bandelettes réactive pour déterminer la teneur en aluminium.
- **Endotoxines bactériennes** : ajouter l'essai.
- **Pureté radiochimique** : remplacement de la chromatographie descendante sur papier par une chromatographie ascendante sur papier.

## SODIUM (PYROPHOSPHATE DE) DECAHYDRATE POUR PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

*PA/PH/Exp. PRP/T (11) 1 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie pour cette molécule qui est un précurseur chimique pour préparations radiopharmaceutiques. Deux trousseaux contenant ce précurseur chimique disposent d'une AMM en France et sont destinées à la préparation du pyrophosphate d'étain pour marquage au <sup>99m</sup>Tc.

Ces trousseaux sont utilisées pour l'exploration scintigraphique du compartiment sanguin (détermination du volume globulaire total par exemple). De plus, dans le cadre des vérifications expérimentales de monographies, en lien avec les demandes de l'EDQM, l'essai concernant les phosphates a fait l'objet d'une vérification dans les laboratoires de l'ANSM.

Suite aux résultats de la vérification expérimentale du projet et au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

## PHOSPHATES

Les conclusions de la vérification expérimentale sont les suivantes : l'essai limite réalisé dans les conditions décrites dans la monographie donne des résultats satisfaisants. L'essai est approprié pour le contrôle de la qualité de la substance en ce qui concerne l'essai Phosphates.

Toutefois, l'essai Phosphates mentionne l'utilisation d'éther. Aussi, afin d'améliorer la sécurité de l'utilisateur, un essai a été réalisé avec le tert-butylméthyléther en remplacement de l'éther. Le tert-butylméthyléther a donné également des résultats satisfaisants; il pourrait remplacer l'éther en permettant, en plus, d'accélérer la séparation des phases. Néanmoins il est nécessaire de vérifier que le tert-butylméthyléther ne fasse pas partie de la liste des substances faisant l'objet d'une autorisation ou d'une restriction dans le cadre de la réglementation REACH.

Page 1, ligne 46 : "Préparez un témoin" à remplacer par "Préparez une solution témoin".

## TENEUR EN EAU

Il sera suggéré d'ajouter un essai pour déterminer la teneur en eau car la molécule est décahydratée et légèrement efflorescente.

## DOSAGE

Il sera proposé de dissoudre la substance à examiner dans 50 mL d'eau R au lieu de 40 mL pour améliorer la dissolution de la molécule comme cela a été suggéré lors de la validation analytique.

## PREDNISONNE

*PA/PH/Exp. 10B/T (11) 69 ANP*

La **révision** de la monographie porte sur les points suivants :

- la **Teneur** : mise à jour des limites suite au changement de la méthode de dosage;
- l'**Identification** : suppression de la seconde identification;
- l'essai **Pouvoir rotatoire spécifique** : remplacement du dioxane par de l'éthanol à 96 pour cent;
- l'essai des **Substances apparentées** : introduction d'une nouvelle méthode permettant le contrôle d'impuretés supplémentaires;
- le **Dosage** : remplacement de la méthode UV par la méthode CLHP des substances apparentées;
- les **Impuretés** : introduction d'une liste de transparence.

Ce corticoïde utilisé pour son effet anti-inflammatoire est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités.

Il existe une monographie de cette substance à l'USP 37.

La posologie journalière maximale est de 1,2 mg/kg/jour en traitement d'attaque ou de 15 mg en traitement d'entretien.

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

## NOTE D'INTRODUCTION DE LA MONOGRAPHIE

Concernant la révision de l'Identification, la méthode CCM de l'essai B est remplacée par un renvoi au dosage et non pas à l'essai des substances apparentées.

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Chromatogramme*

Le chromatogramme présenté n'est pas complet et ne permet pas de repérer les 2 nouvelles impuretés F et G. Le chromatogramme qui sera fourni avec la *prednisonne pour conformité du système SCR* devra représenter la durée totale de l'analyse permettant de localiser les impuretés F et G.

### *Conformité du système*

La pertinence d'une résolution supérieure ou égale à 2 entre la prednisone et l'impureté B devra être vérifiée une fois que la *prednisone pour conformité du système SCR* sera disponible ; en l'absence d'un retour complet à la ligne de base, un rapport pic/vallée serait plus approprié.

### *Impureté C*

La limite proposée pour cette impureté est en accord avec le *guideline ICH M7*.

Il serait souhaitable de pouvoir repérer cette impureté en l'ajoutant dans la "*prednisone pour conformité du système SCR*", en précisant sa rétention relative et en mentionnant de son caractère génotoxique.

Compte tenu de son caractère génotoxique et de son comportement en solution, vérifier que la robustesse de la méthode vis-à-vis de cette impureté a bien été étudiée.

### *Limites*

Les limites sont à exprimer en fonction des pourcentages et non pas en fonction des surfaces, en conformité avec le Guide de Rédaction

## **DOSAGE**

Le gradient pourrait être écourté en l'adaptant au dosage de la prednisone.

## **IMPURETES**

Les structures des impuretés F et G normées à 0,10% sont répertoriées comme "inconnues". Il serait souhaitable de demander que leurs structures soient indiquées après confirmation de celles fournies par le fabricant.

## **CONDUCTIVITE (2.2.38.)**

*PA/PH/Exp. CND/T (15) 3 ANP*

Ce projet de révision générale du texte de ce chapitre général correspond à l'Etape 4 du processus d'harmonisation des pharmacopées (Ph. Eur., JP, USP). L'USP est la pharmacopée coordinatrice du projet.

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

## **DETERMINATION DE LA CONSTANTE DE LA CELLULE**

En page 3, ligne 2

"Des écarts de linéarité négatifs de l'ordre de 5-10 pour cent sont..." : clarifier la signification « *Des écarts de linéarité négatifs* ».

## COMPENSATION DE LA TEMPERATURE

En page 3, ligne 25

"Une valeur de 0,021 pour un coefficient de 2,1 pour cent par degré ... ", supprimer la redondance : "~~Une valeur de 0,021 pour~~ ...".

## NICARDIPINE (CHLORHYDRATE DE)

PA/PH/Exp. 10D/T (15) 29 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie, élaborée à partir des données fournies par 2 producteurs, à la demande de l'Autorité française.

Cette substance, de la famille chimique des dihydropyridines, est utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Elle est enregistrée en France dans quelques spécialités (voie orale et injectable) et est également déclarée dans des préparations hospitalières à visée pédiatrique.

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

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

### CARACTERES

#### *Aspect*

Compte tenu des résultats expérimentaux, lire "poudre cristalline jaune pâle à jaune".

### IDENTIFICATION

Ajouter une seconde série d'identification car cette substance est utilisée pour les préparations pharmaceutiques réalisées dans les pharmacies de ville et les pharmacies hospitalières.

#### *Identification B*

Arrondir la pesée du chlorhydrate de nicardipine à 30 mg au lieu de 29 mg.

### SUBSTANCES APPARENTEES

#### *Chromatogramme*

Le chromatogramme présenté correspond à une solution de nicardipine à 0,10 %.

Présenter un chromatogramme avec les conditions d'analyse décrites dans la monographie.

Revoir en conséquence le critère de conformité car il sera peut être nécessaire d'introduire un rapport pic/vallée à la place de la résolution si le pic de nicardipine est trop proche de l'impureté A.

*Phase mobile*

Dans la mesure où la détection est à 254 nm, utiliser de l'acétonitrile R et non pas de l'acétonitrile R1.

*Conformité du système - résolution*

Choisir un critère de conformité à partir du chromatogramme type qui correspondra aux conditions d'analyse.

**DOSAGE**

Il est souligné que le dosage n'est pas fait entre deux points d'inflexion. En cas d'un léger excès d'acide chlorhydrique, il pourrait y avoir une surestimation de la substance active (de l'ordre de 1,0 %) en dosant au second point d'équivalence plutôt qu'en dosant entre les deux points d'équivalence.

**3 Dates des prochaines réunions**

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

Vendredi 8 avril 2016

Vendredi 24 juin 2016

La Directrice adjointe  
Direction des Contrôles

**Frédérique BARBOSA**