

Numéro unique de document : CP052016033

Date document : 17 octobre 2016

Direction : CTROL

Pôle : NORSTA

Personne en charge : Frédérique BARBOSA

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques

Séance du vendredi 24 juin 2016 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESSÉLIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie	RIZZO-PADOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques	ROTGER	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François	SIMONDET	Partie prenante	<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"/>
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"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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
--------	----------------------------------

13h00	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 avril 2016 – adoption
1.3	Commission européenne de Pharmacopée 155 <sup>ème</sup> session - 21 et 22 juin 2016
1.4	Imagerie chimique (5.24) – pour information
<b>2</b>	<b>Dossiers à examiner en séance</b>
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeduropa 28.2 avril 2016
	Tigécycline (2825)
	Copovidone (891) – révision
	Imidaclopride pour usage vétérinaire (2924)
	Arsenic (2.4.2) – révision
	Substances pour usage pharmaceutique (2034) – révision
	Préparations pharmaceutiques (2619) – révision
<b>3</b>	<b>Dates des prochaines réunions pour 2016-2017</b>
	lundi 17 octobre 2016
	janvier 2017 : 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 (4) 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 du 8 avril 2016 - adoption**

Le compte rendu de la séance du 8 avril 2016 est adopté.

### **1.3. Commission européenne de Pharmacopée - 155<sup>ème</sup> session - 21 et 22 juin 2016**

Un représentant de l'Ansm présente les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors de la 155<sup>ème</sup> session de la Commission européenne de Pharmacopée qui s'est tenue les 21 et 22 juin 2016.

### **1.4. Imagerie chimique (5.24)**

Le contexte du projet de chapitre général sur l'Imagerie chimique publié en enquête dans Pharmeuropa 28.2 est présenté par un représentant de l'Ansm. Les participants sont invités à transmettre leurs commentaires au pôle NORSTA le 30 juin 2016 au plus tard.

## **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 24 juin 2016, aucun conflit n'est signalé.

### **2.2. Monographies en enquête dans Pharmeuropa 28.2 avril 2016**

#### **TIGECYCLINE**

*PA/PH/Exp. P4/T (12) 26 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée par la voie P4 avec le fabricant du princeps.

Cette substance antibiotique de la famille des glycylicyclines (proche des tétracyclines) agit sur la synthèse des protéines.

Elle est commercialisée en France dans une spécialité sous la forme d'une poudre pour solution pour perfusion.

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

## IDENTIFICATION A

La question de l'intérêt du Pouvoir rotatoire spécifique comme identification de la substance est posée, sachant que d'une part, l'épimère de cette substance (impureté A) est contrôlé par l'essai Substances apparentées et que d'autre part, la production de l'autre énantiomère est hautement improbable.

A noter que les monographies chlorhydrate de déméclocycline (0176) et chlorhydrate de minocycline dihydraté (1030) ne comportent pas de vérification du Pouvoir rotatoire spécifique.

## IDENTIFICATION C

Quelle est la nécessité de la comparaison des temps de rétention en chromatographie en complément de la spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge ? En absence de justification, il est proposé de supprimer cette identification.

## POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE

Voir remarque sur l'identification A.

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Mélange de solvants*

Remplacer par "Solution A". Il s'agit d'une solution aqueuse contenant deux sels et non pas d'un mélange de solvants.

### *Solution témoin (d)*

Du fait des 2 constatations suivantes :

- difficultés rencontrées par le laboratoire de l'EDQM (document PA/PH/LAB P4 (15) 14) pour préparer l'impureté D dans le milieu réducteur décrit dans la monographie *pour la solution témoin (d)*,
- et signalement dans la monographie de l'USP que le pic correspondant à l'impureté D coélue avec une autre impureté (le pic se présente sous la forme d'un double pic), probablement suite à la formation d'un ion iminium,

il est proposé de supprimer l'hydrogénosulfite de sodium de la composition *de la solution témoin (d)*, et également de la "Solution A" si une vérification expérimentale montre que le second pic est un produit de réaction de la tigécycline avec ce réducteur.

Préciser la nature de la lumière (naturelle, UV, visible) à laquelle il faut exposer la solution pendant une heure.

### *Phase mobile*

Selon le Guide Technique, lire "eau pour chromatographie R", au lieu de "eau R".

Le fabricant devra confirmer que l'impureté A ne risque pas de se former durant la chromatographie, puisque le pH = 6,4 des phases mobiles A et B est légèrement acide, ce qui peut favoriser l'épimérisation de ce type de molécule.

### *Limites*

*"impureté D : aucun pic détecté au-dessus de 0,02%"*

Selon le guideline ICH M7 et au vu des doses journalières maximales administrées, la limite de 0,12% est acceptable. De ce fait, cette impureté pourrait avoir une limite à 0,10% et ne plus être spécifiée. Cela permettrait de ne plus nécessiter de la produire *in situ* dans la *Solution témoin (d)*, ni de devoir avoir un seuil de déclaration spécifique pour l'impureté D, ni de devoir clarifier le mode de calcul et la limite, puisque cette impureté peut potentiellement co-éluer avec une autre impureté (probablement l'ion iminium).

#### *Seuil de déclaration*

Le rapport LAB P4 (15) 14 signale à plusieurs reprises que la sensibilité de la méthode est insuffisante pour un seuil de déclaration à 0,05%. Une méthode de sensibilité insatisfaisante n'est pas acceptable.

S'il est confirmé par une seconde vérification que la sensibilité est insuffisante, la recommandation du laboratoire de l'EDQM (concentration de la solution à examiner à 1,0 mg/mL au lieu de 0,5 mg/mL) doit être suivie, malgré les conséquences en termes de validation.

## **DOSAGE**

#### *Enregistrement*

Vérifier que dans les conditions opératoires "l'impureté C" est éluee à l'issue du temps d'analyse prescrit (1,3 fois le temps de rétention de la tigécycline = environ 15,6 minutes). Si ce n'est pas le cas, prolonger le temps d'analyse jusqu'à l'élution de l'impureté C.

## **CONSERVATION**

Vérifier si une mention de conservation à une température entre 2 °C et 8 °C est nécessaire (préconisation de réfrigérer dans la monographie de l'USP).

## **COPOVIDONE**

*PA/PH/Exp. 13H/T (15) 89 ANP*

La Copovidone est un excipient utilisé comme liant et dans le pelliculage des comprimés, dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques.

Cette monographie fait partie des projets d'harmonisation des Pharmacopées, au stade 4. La Pharmacopée Japonaise en assure la coordination et l'a publié en enquête publique en 2015. La proposition de monographie a été acceptée par l'USP qui l'a également mise en enquête publique. Elle est très proche de la monographie de la Povidone qui a été révisée dans le cadre de l'harmonisation des Pharmacopées, mise en enquête dans le Pharmedica 25.4 mais non encore publiée.

La **révision** de la monographie concerne :

- **l'Identification A** : le mode de préparation des échantillons pour l'identification et le remplacement du spectre de référence par une référence SCR dans l'identification par IR;
- **l'essai pH** : ajout de spécifications;

- l'essai **Viscosité, exprimée en constante K** : le symbole " $\eta$ " qui correspond à la viscosité dynamique a été remplacé par "nu relatif" qui correspond à la viscosité cinématique relative. La même correction avait été faite dans la monographie Povidone;
- l'essai **Monomères** : remplacé par un essai Impuretés B (1-vinylpyrrolidin-2-one) et C (acétate de vinyle) en HPLC;
- l'essai **Impureté A** (2-pyrrolidone) : modifications de quelques paramètres dans la technique de chromatographie liquide;
- le **Dosage** : suppression du renvoi au chapitre 2.5.9 pour le dosage de l'azote et description de la technique.

Il est à noter que l'impureté A correspond à l'impureté B dans la monographie de la Povidone et *vice versa*. Il serait bon d'harmoniser pour éviter toute confusion. Cette remarque sera communiquée à l'EDQM.

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

## DEFINITION

### *Teneur*

Mettre "exprimée en unité acétate d'éthényle" au lieu de "acétate d'éthényle" afin d'éviter la confusion avec la teneur en monomère libre.

## CARACTERES

### *Aspect*

Remplacer "blanc-jaune" par "blanc jaunâtre".

**pH** (2.2.3) : 3,0 à 7,0 pour la solution S.

Quelle est l'explication pour une spécification aussi large? Ne serait-il pas pertinent de faire un dosage d'acide formique?

## IMPURETE A

L'utilisation d'une colonne de même type mais dont la taille des pores serait plus importante (300 Angström) devrait permettre d'éviter le colmatage qui nécessite un lavage à contre-courant de la précolonne.

Faire la conformité du système sur 20  $\mu$ l et non 50  $\mu$ l, afin de se placer dans les mêmes conditions que pour l'échantillon.

La formule de calcul de la teneur tient compte de la précision de la pesée de l'échantillon mais pas de celle du témoin. De plus cette formule n'apporte rien et pourrait être supprimée pour alléger la monographie. Il en est de même pour les calculs de teneur des impuretés B et C.

## IMIDACLOPRIDE POUR USAGE VETERINAIRE

PA/PH/Exp. 10D/T (15) 43 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à la demande de l'EMA à partir des données fournies par le fabricant princeps.

La substance, insecticide utilisé dans la prévention et le traitement des infections par les puces, est enregistrée en France dans plusieurs spécialités, sous forme de solution pour application cutanée ou collier, pour le chat, le chien et le lapin.

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

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

### CARACTERES

#### *Solubilité*

La vérification de la solubilité dans les différents solvants a été effectuée sur un lot de substance de forme cristalline différente des autres lots disponibles (spectre IR différent). De ce fait les critères sont à confirmer sur ces autres lots.

### CHLORURES

La limite de 0,5 % apparaît large au vu des résultats obtenus sur les échantillons testés (au plus 0,16 %).

Quel intérêt présente cet essai avec une telle limite ?

Si la limite 0,5 % doit être conservée, ne serait-il pas préférable de proposer un essai plus global, comme les Cendres sulfuriques, pour le contrôle de la teneur résiduelle en éléments minéraux et ainsi moins dépendant d'un sel donné lié à un seul fabricant ?

## ARSENIC (2.4.2)

PA/PH/Exp. PCM/T (15) 22 ANP

La **révision** de cette méthode générale concerne :

- le **procédé A** : suppression de l'utilisation de papier au bromure mercurique; le procédé repose sur le même principe chimique en utilisant du diéthylthiocarbamate d'argent;
- le **procédé B** : modification éditoriale.

Cette méthode est référencée dans les monographies de 52 substances dans la Ph. Eur.

Il existe une méthode similaire dans l'USP 37 (2014) et dans la JP XVI (2011).

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

### PROCEDE A

#### *Essai de conformité*

La coloration témoin est proche de celle de la solution J2 décrite dans la méthode 2.2.2. Degré de coloration des liquides. Pourquoi décrire une solution différente (à préparer spécifiquement) de celles déjà décrite dans ce chapitre ?

Il serait préférable de faire référence à la solution J2. Ceci permettra une détermination instrumentale de la coloration.

### REACTIFS

#### *Argent (diéthylthiocarbamate d')*

Concernant la description de l'aspect, le terme "jaune-gris" est à remplacer par "jaune grisâtre".

Dans la préparation du réactif, le numéro de porosité du filtre de verre fritté selon le tableau 2.1.2 est à mentionner.

## SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE

PA/PH/Exp. SG/T (16) 2 ANP

La **révision** de la monographie générale s'inscrit dans le cadre de la stratégie pour la mise en application de la guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires. Comme cette guideline ne s'applique qu'à certains médicaments, il est apparu nécessaire d'apporter des éclaircissements sur les exigences applicables aux substances pour usage pharmaceutique qui sont utilisées dans la fabrication de médicaments qui ne relèvent pas du champ d'application du chapitre 5.20 (reproduction de la guideline ICH Q3D).

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

## PRODUCTION

La phrase "L'identité de ces impuretés élémentaires potentielle .... contrôles sont disponibles." n'apporte pas d'information utile. Aussi il est proposé soit de la supprimer, soit de faire explicitement référence au chapitre 2.4.20. Il est alors proposé le libellé suivant :

L'identité de ces impuretés élémentaires potentielles est connue, le chapitre général 2.4.20 décrivant les techniques permettant leur contrôle est à la disposition des fabricants.

## IMPURETES ELEMENTAIRES

Les procédures analytiques mises en place peuvent être destinées soit à des analyses de recherche de type screening soit des analyses de routine pour vérifier la conformité à des spécifications établies. Aussi la mention relative aux procédures analytiques validées ne devrait concerner que les méthodes permettant de vérifier la conformité à un critère d'acceptation.

## PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

*PA/PH/Exp. SG/T (16) 1 ANP*

La **révision** de la monographie générale s'inscrit dans le cadre de la stratégie pour la mise en application de la guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires. Un paragraphe relatif aux impuretés élémentaires a été introduit avec renvoi vers le chapitre 5.20 (reproduction de la guideline ICH Q3D).

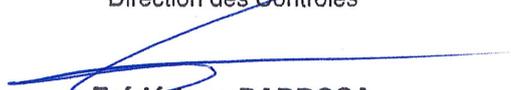
Aucun commentaire.

### 3 Dates des prochaines réunions

La date retenue pour la prochaine séance est :

**Lundi 17 octobre 2016**

La Directrice adjointe  
Direction des Contrôles

  
**Frédérique BARBOSA**