

Numéro unique de document : CP052014033
Date document : 2 octobre 2014
Direction : CTROL
Pôle : NORSTA
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Substances chimiques – N° 3

Séance du jeudi 3 juillet (salle A012) et vendredi 4 juillet 2014 (salle 1 & 2) de 10h30

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
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"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
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"/>

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
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"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points Sujets abordés dans l'ordre de la séance

10 h 10	Début de la journée du jeudi 3 juillet
---------	--

1	Introduction
1.1	Compte rendu de la réunion n° 2 (3 avril 2014) – approbation
1.2	Commission européenne de Pharmacopée – session de juin 2014
2	Présentation
2.1	Erythromycine (179), Erythromycine (estolate d') (552); Erythromycine (éthylsuccinate de) (274); Erythromycine (lactobionate d') (1098); Erythromycine (stéarate d') (490) : Présentation de la révision des limites en impuretés, application de la note explicative EMA
3	Dossiers à examiner en séance
3.1	Gestion des conflits d'intérêts
3.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.2 avril 2014
	Préparation extemporanée de préparations radiopharmaceutiques (5.19) – 2 ^{nde} publication
	Déféroxamine (mésilate de) (896) – révision
	Rémifentanil (chlorhydrate de) (2644)

13 h 15	Pause déjeuner
---------	----------------

14 h 15	Reprise de la séance
---------	----------------------

3.	Dossiers à examiner en séance (suite)
3.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.2 avril 2014 (suite)
	Amoxicilline trihydratée (260) – révision
	Amoxicilline sodique (577) – révision
	Cisatracurium (bésilate de) (2763)
	Méthylprednisolone (hydrogénosuccinate de) (1131) – révision
	Nicorandil (2332)
	Amiloride (chlorhydrate de) (651)

18 h 00	Fin de la journée du jeudi 3 juillet
---------	--------------------------------------

9 h 15	Début de la journée du vendredi 4 juillet
--------	---

3.	Dossiers à examiner en séance (suite)
3.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.2 avril 2014 (suite)
	Solifénacine (succinate de) (2779)
	Microdosage de l'eau (2.5.32) – révision
	Titration potentiométrique (2.2.20) – révision
	Atorvastatine calcique (2191) – révision
	Amorolfine (chlorhydrate de) (2756)
	Pirfénidone (2856)
4.	Dates des prochaines réunions (propositions)
	Jeudi 2 octobre 2014
	Jeudi 15 janvier 2015

13h00	Fin 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. Suite au départ de 4 membres en cours de séance, le quorum n'est pas assuré en fin de séance. Mais comme il n'y a eu aucun vote, la séance a continué de se dérouler jusqu'à la fin de l'examen de tous les points de l'ordre du jour.

Tous les participants ont reçu les documents envoyés.

1.1 Compte rendu de la réunion n° 2 du 3 avril 2014 - approbation

Le compte rendu de la réunion n°2 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

1.2 Commission européenne de Pharmacopée - session de juin 2014

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

2 Présentations générales

2.1 Erythromycine (179), Erythromycine (estolate d') (552); Erythromycine (éthylsuccinate de) (274); Erythromycine (lactobionate d') (1098); Erythromycine (stéarate d') (490) : Présentation de la révision des limites en impuretés, application de la note explicative EMA

Un représentant de l'ANSM présente les modifications successives apportées à ces monographies depuis 2009 dans le contexte notamment de la mise en application de la Note for Guidance de l'EMA relative à l'"application de spécifications pour les impuretés dans les antibiotiques". Il s'agit d'une troisième publication dans un Pharmedropa : elle vise uniquement l'ajustement des limites des impuretés de ces antibiotiques. Dans la mesure où la robustesse de la méthode et ses optimisations potentielles ont déjà été longuement commentées et discutées lors des précédentes consultations publiques, seules les commentaires sur les limites proposées sont attendus par la DEQM.

Les participants ont posé les questions ou fait les commentaires suivants :

- l'Estolate d'erythromycine est le sel principalement utilisé en médecine vétérinaire,
- une coélution des impuretés M et O pourrait être observée pour l'érythromycine base,
- dosage de l'eau : le niveau de précision de la méthode qui mentionne l'utilisation de l'imidazole et la diminution du nombre de chiffre(s) significatif(s) pour la pesée de l'érythromycine sont discutés,
- pour la monographie "estolate d'érythromycine", dans l'essai "Erythromycine libre", faire corriger une faute éditoriale puisqu'il est mentionné dans la rubrique "*enregistrement*" le propionate d'érythromycine qui n'a pas lieu d'être cité dans cette monographie.
- le groupe de travail de la DEQM en charge des monographies d'antibiotiques a apporté dans la mesure où cela était possible toutes les améliorations possibles dans l'esprit de la note for guidance de l'EMA. Les difficultés de mettre en œuvre cette note for guidance de l'EMA pour les antibiotiques sont de nouveau évoquées (voir le compte rendu du comité de mars 2014)
- les facteurs de réponse sur des impuretés dont on ne connaît pas les structures,
- le caractère inhabituel du démarrage du gradient en fonction du temps de rétention de l'érythromycine. Un autre participant explique que ceci est probablement lié à la nécessité d'éluer préalablement en isocratique certaines impuretés. Comme la durée de la phase isocratique peut varier selon les équipements utilisés, ceci explique cette rédaction inhabituelle.

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 3 et 4 juillet 2014, les conflits potentiels suivants sont signalés :
M. Englert pour la monographie "Amoxicilline trihydratée";
M. Villatte, M^{me} Duteil et M^{me} Arnaud pour la monographie "Méthylprednisolone (hydrogénosuccinate)";
M. Etchegaray pour la monographie "Amorolfine (chlorhydrate)".

3.2 Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.2 avril 2014

PREPARATION EXTEMPORANEE DE PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

PA/PH/Exp. CRP/T (13) 1 ANP

Cette monographie a fait l'objet d'une première enquête publique en 2011. Pour prendre en compte les nombreux commentaires suscités par ce projet, une nouvelle version du texte a été rédigée et est soumise à une seconde enquête publique.

Les principales modifications entre les 2 versions portent sur le paragraphe relatif au champ d'application, aux informations concernant les systèmes automatisés et les contrôles analytiques.

Compte-tenu de l'hétérogénéité des réglementations nationales, il n'a pas été possible pour certains sujets, de rédiger un document qui reflète toutes les pratiques nationales. C'est le cas des informations concernant les caractéristiques particulières des zones d'atmosphère contrôlée pour la réalisation de ces préparations.

Enfin, cette monographie est publiée à titre d'information dans les textes généraux de la Pharmacopée. Elle est à considérer comme un guide pratique et ne sera pas d'application obligatoire dans la mesure où aucune monographie de la Pharmacopée européenne ne fait de renvoi à ce texte.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

TITRE ET CHAMP D'APPLICATION

Ce texte concerne les préparations radiopharmaceutiques réalisées en milieu hospitaliers ou par des centres faisant des émetteurs de positons et ne s'applique par à la fabrication industrielle.

Le terme "extemporané" n'est pas adapté car il signifie immédiatement avant l'emploi. Or, ces préparations sont pour la plupart utilisées jusqu'à quelques heures après leur préparation (en fonction des études de stabilité). Il est proposé les termes "Préparations avant usage".

La formulation "doses individuelles destinées à quelques patients" n'est pas correcte et il sera précisé qu'il s'agit de "préparations destinées à quelques patients (flacons multidoses) ou sous forme de doses individuelles".

Le paragraphe descriptif des différents types de préparations radiopharmaceutiques est confus et doit être corrigé puisqu'en France, l'exécution de préparations de médicaments radiopharmaceutiques est interdite aux pharmacies d'officine. Il est proposé :

Les préparations radiopharmaceutiques sont de deux types :

- soit elles sont préparées à partir de troussees enregistrées et de radionucléides enregistrés, conformément aux instructions d'utilisation définies dans les AMM,
- soit un ou plusieurs composants utilisés ne disposent pas d'AMM et elles sont préparées selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé.

Ces préparations radiopharmaceutiques sont utilisées le jour de la préparation. Elles contiennent des radionucléides pour imagerie TEP ou TEMP ou pour une application thérapeutique.

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Les termes ingrédients/excipients utilisés tout au long du texte doivent être remplacés par matières premières à usage pharmaceutique.

PRODUCTION DE PRECURSEURS DE RADIONUCLEIDES

Les termes "précurseurs de radionucléides" sont restrictifs et ne prennent pas en compte les radionucléides produits par filiation à l'aide d'un générateur. Il est proposé de le remplacer par "radionucléides" tout au long du texte.

PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES SANS ETAPE DE PURIFICATION

Il est proposé de supprimer la phrase suivante, peu claire et non nécessaire : Tous les composants sont injectés simultanément avec la substance active radiopharmaceutique résultante.

CONTROLE ANALYTIQUE

Préciser que les contrôles de qualité sont réalisés, autant que possible, par une personne différente de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique.

Demander des précisions sur ce qui est attendu par les termes :

- "identité des excipients non enregistrés"
- "essai de fonctionnement"

Dans le tableau 5.19.-1, remplacer :

- "Identité de la substance pharmaceutique" par "Identité du précurseur chimique"
- "Identité de la préparation radiopharmaceutique" par "Identité de la substance active radiopharmaceutique"

GLOSSAIRE

Supprimer la définition relative à l'ensemble des matières premières car celle-ci n'est pas nécessaire tel que le texte est rédigé.

Enfin, des modifications de forme pour l'ensemble du texte seront également transmises à la DEQM.

DEFEROXAMINE (MESILATE DE)

PA/PH/Exp. 10D/T (11) 34 ANP

La **révision** de la monographie concerne

- l'essai **pH** : révision des limites sur la base des données de lot;
- l'essai des **Substances apparentées** (essai **A** production par fermentation) : la méthode a été révisée pour mieux contrôler les impuretés et les limites ont été actualisées ;
- l'essai des **Substances apparentées** (essai **B** production par synthèse) : ajout de cette méthode pour couvrir la voie de production par synthèse chimique ; Bien que ce produit soit d'une pureté élevée et supérieure à celle du produit de fermentation, il n'a pas été possible d'appliquer la limite de 0,10 pour cent pour les impuretés non spécifiées ; cette limite a été fixée à 0,2 %, suffisant pour garantir la sécurité des utilisateurs ;
- l'essai des **Métaux lourds** : le procédé C est remplacé par le procédé H ;
- l'essai des **Endotoxines bactériennes** : remplacement de la méthode 2.6.14 par la méthode 2.6.30 (Pyrogènes par activation des monocytes) ;
- le **Dosage** : révision de la méthode pour permettre l'utilisation d'une électrode de platine combinée.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) et dans la JP XVI (2011).

La substance est enregistrée en France dans une spécialité injectable pour le traitement des hémocromatoses, hémosidéroses ou encore comme antidote pour les intoxications aiguës au fer ou à l'aluminium. Sa posologie, pour un adulte, peut dépasser 2 g / jour.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

SUBSTANCES APPARENTEES

Commentaire général

D'après les résultats présentés par l'OMCL Suissmedic (document PA/PH/Exp. 10D/T (12) 48) et d'après le commentaire du fabricant Excella joint à la demande de révision de la Certification (document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31), la méthode B permet de détecter toutes les impuretés quel que soit le procédé de fabrication (fermentation ou synthèse chimique). La possibilité de ne retenir que la méthode B dans la monographie en introduisant des limites spécifiques au procédé par fermentation et d'autres limites spécifiques du procédé de production par synthèse est-elle envisageable ? Si cette option n'est pas retenue, est-il possible d'ajouter une note dans la monographie indiquant que la méthode B peut être utilisée pour les deux procédés mais en appliquant des spécifications différentes. En effet, cette information pourrait être utile pour les OMCLs dans le cadre d'une surveillance du marché.

A. Mésilate de déféroxamine produit par fermentation

Tableau de gradient

Préciser le volume de délai D_0 en note de bas de page.

Limites

Confirmer les limites proposées à partir de données de lots des fabricants utilisant le procédé de production par fermentation.

Seuil de déclaration

Compte tenu de la posologie supérieure à 2 g / jour pour un adulte, fixer un seuil de déclaration à 0.03 pour cent et non pas à 0,05 pour cent.

Note post-réunion

Le commentaire fait en séance concernant le temps de rétention de la déféroxamine n'a pas été retenu. Il reposait sur l'étude du document 1 qui traite de la méthode B de la monographie et non de la méthode A.

B. Mésilate de déféroxamine produit par synthèse

Colonne

La précision de la température de la colonne à 25°C est-elle nécessaire ? Est-ce un paramètre critique pour la robustesse de la méthode ? Si c'est le cas pour la méthode B, la température de la colonne dans la méthode A ne devrait-elle pas être aussi précisée ?

Phase mobile

Les prises d'essai de l'édétate de sodium pour les préparations des phases mobiles A et B pourraient être harmonisées.

Phase mobile B

Compte tenu de la perte de résolution, notamment entre l'impureté J et l'impureté Z (et non K), liée à la modification de l'ajustement du pH de la phase mobile B, il est préférable de rester sur la méthode du fabricant pour l'ajustement de ce pH. En effet, même si cela ne correspond pas au protocole de préparation recommandé dans la Ph. Eur. 2.2.29., à l'image de ce qui est déjà fait dans les monographies 0703 (Aténolol), 1121 (Lorazépam), 732 (Noradrénaline), 2269 (Sévoflurane) etc...lire :

" *phase mobile B*: dissolvez 780 mg d'édétate de sodium R dans 750 mL d'eau R, ajoutez 1,0 mL d'acide phosphorique R et ajustez à pH 5,5 avec de l'ammoniaque concentrée R, ajoutez 250 mL d'acétonitrile R, **1 mL d'acide phosphorique R et ajustez au pH apparent de 6,0 avec de l'ammoniaque concentrée R**".

L'utilisation de la méthode de préparation de la phase mobile B du fabricant permet de bien séparer les pics des impuretés J et Z dont les teneurs et limites sont clairement déterminées d'après le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31.

Tableau de gradient

- Ajouter une étape initiale isocratique.
- Confirmer la nécessité d'une telle précision sur les intervalles de temps "0 – 21,6" et "21,6 – 31,6". Les intervalles suivants sont proposés "0 – ~~21,6~~ **22**" et "~~21,6~~ **22** – 31,6 **32**".
- Supprimer la dernière étape du gradient (31,6 – 31,7) car inutile.

Rétention relative

- Lire pour le temps de rétention de la déféroxamine : "environ ~~42,9~~ **13** min".
- D'après le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31 (page 1 of 2 of the certification request form) et d'après le document PA/PH/Exp. 10D/T (12) 48 (page 6/8) c'est l'impureté Z, et non pas l'impureté K, qui coélué avec l'impureté J. De plus, une telle précision à deux chiffres est-elle justifiée pour la rétention relative. En conséquence, lire : "*Rétention relative* par rapport ; impuretés J et ~~K~~ **Z** = environ ~~4,37~~ **1,4**".
- L'impureté H étant spécifiée, préciser sa rétention relative (1,2).

Limites

- La limite à 0,2 pour cent pour les impuretés non spécifiés est élevée compte tenu de la posologie de la substance (supérieure à 2 g / jour). Pourquoi les impuretés du document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31, AA, K, M, L, W et S ne sont-elles pas spécifiées ? Ceci permettrait alors de diminuer la limite des impuretés non spécifiées à 0,10 pour cent au lieu de 0,2.
- Compte tenu de la remarque faite sur la préparation de la phase mobile B, supprimer la limite proposée pour la "somme des impuretés J et K Z" et reprendre les spécifications mentionnées dans le formulaire de demande de révision de la Certification (document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31), c'est-à-dire :
"impureté J : au maximum 0,3 pour cent"
"impureté Z : au maximum 0,15 pour cent".

DOSAGE

Tous les équipements ne fonctionnent pas avec une électrode combinée. Lire : "...Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode de platine combinée. Continuez l'addition ...".

IMPURETES

▪ Essai B des substances apparentées

Lire " E, F, G, H, I, J, K Z"

Compte tenu du commentaire fait sur les limites des impuretés non spécifiées, envisager d'ajouter les impuretés AA, K, M L, W et S mentionnées dans le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31.

▪ Impuretés spécifiées

Lire " A, F, G, H, I, J, K Z"

Compte tenu du commentaire fait sur les limites des impuretés non spécifiées, ajouter les impuretés AA, K, M L, W et S mentionnées dans le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31.

▪ Formule développée de l'impureté A

Confirmer que la structure de l'impureté A correspond à la structure de l'impureté Y décrite dans le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31.

▪ Formule développée de l'impureté B

Confirmer que la structure de l'impureté B correspond à la structure de l'impureté Q décrite dans le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31.

▪ Formule développée de l'impureté C

Pourquoi la formule développée de l'impureté C n'est-elle pas répertoriée dans la liste des impuretés du fabricant présentée dans le document PA/PH/Exp. 10D/T (11) 31 ?

Note post-réunion :

Un commentaire sur la vérification du test "Pyrogènes par activation des monocytes" a été formulé à la DEQM.

REMIFENTANIL (CHLORHYDRATE DE)

PA/PH/Exp. 10B/T (13) 46 ANP

Il s'agit d'une **nouvelle** monographie.

Ce dérivé de la morphine est un analgésique utilisé pendant l'induction ou le maintien de l'anesthésie générale. Dans le cas d'une anesthésie intraveineuse sur 24 heures, la posologie serait inférieure à 2 g.

Il n'existe pas de monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) ni dans la JP XVI (2011).

Des spécialités de cette substance sont commercialisées en France.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

CARACTERES

Solubilité

Pour satisfaire les consignes du Guide technique : **ajouter la solubilité dans un solvant lipophile et supprimer la solubilité dans l'un des 2 alcools.**

Polymorphisme

Cette rubrique n'apparaît pas dans la monographie ; la substance pourrait présenter plusieurs formes cristallines ; **s'assurer que pour cette substance la question d'un éventuel polymorphisme a été étudiée.**

SUBSTANCES APPARENTEES

Colonne

En note de bas de page, remplacer ACE Excel 2 C18-A_r par C18-AR.

La phase stationnaire de cette colonne est un gel de silice chimiquement modifié par greffage en surface de groupes *phényloctadécylsilylé* et postgreffé ; cette phase stationnaire ne correspond pas à la description de la monographie, à savoir "gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R" ; en effet, dans ce cas, il n'y a pas de chaîne alkyle intermédiaire entre la silice et le groupement phényle.

Le "gel de silice *phényloctadécylsilylé* postgreffé pour chromatographie R" n'est pas répertorié dans les réactifs de la Pharmacopée. **Proposer la création d'un réactif.**

Limite des impuretés

L'impureté C n'est pas spécifiée et est limitée par le critère d'acceptation global à 0,10% ; cette impureté qui est un produit de dégradation est retrouvée dans tous les lots analysés (jusqu'à 0,10%) ; on note que pour celle-ci, les spécifications des 6 fabricants sont très variables, allant de 0,1% à 1,0%.

Compte tenu de ces remarques, **cette impureté pourrait être spécifiée.**

Facteurs de correction des impuretés

La monographie ne mentionne aucun facteur de correction.

Pour les 2 impuretés spécifiées, les valeurs des facteurs de correction obtenues par les 2 experts ne sont pas concordants : 0,85 versus 0,7 pour l'impureté A et 1,15 versus 1,5 pour l'impureté E.

Demander une confirmation du facteur de correction de ces impuretés (en particulier pour l'impureté E).

METHYL ACRYLATE

Dénomination

Remplacer Methyl acrylate par **Acrylate de méthyle**.

Solution témoin

Remplacer "Prélevez 10,0 mL de solution" par "**Prélevez 10,0 mL de cette solution**"

Précolonne

L'utilisation de la précolonne est controversée ; en effet, l'expert qui a utilisé une précolonne a obtenu des résultats quantitatifs plus faibles et un temps de rétention de l'acrylate de méthyle très différent (environ 30 minutes versus environ 15 minutes). Les profils chromatographiques sont différents avec ou sans précolonne ; on note en effet un pic élué immédiatement après celui du pic d'acrylate de méthyle plus ou moins bien séparé en fonction de la présence ou non de la précolonne.

De plus, la description de la précolonne est incomplète (absence de phase stationnaire) et le diamètre interne de la précolonne est différent de celui de la colonne (0,25 mm versus 0,53 mm).

Demander la justification de l'utilisation de la précolonne ; si celle-ci n'est pas justifiée, la supprimer. Dans le cas contraire : demander que soit ajoutée la description de sa phase stationnaire et demander une justification de la différence de diamètre entre la précolonne et la colonne.

Validation analytique

Les résultats obtenus conduisent à formuler des doutes sur la robustesse et la reproductibilité de la méthode ; demander si les éléments de validation de la méthode ont conduit à proposer cette méthode malgré son manque de robustesse.

PERTE A LA DESSICCATION

L'essai de perte à la dessiccation ne semble pas le plus approprié compte tenu de la quantité d'eau recherchée (au maximum 0,5% sur une prise d'essai de 1,000 g) ; en effet, cet essai est prescrit pour une quantité d'eau comprise entre 5 et 50 mg. Un titrage coulométrique (2.5.32) serait plus adapté dans ce cas.

Le laboratoire de la DEQM a testé un semi-microdosage (2.5.12) sur une prise d'essai de 300 mg et a trouvé une teneur moyenne de 0,33 mg pour les 3 lots testés (avec 3 essais par lot).

La perte à la dessiccation a finalement été retenue dans la monographie. Peut-être a-t-il été préféré pour éviter l'essai des solvants résiduels ?

Demander la justification du choix de la perte à la dessiccation.

DOSAGE

Temps de rétention

Ajouter le temps de rétention du pic du principe actif.

Conformité du système

Le facteur de symétrie du pic pourrait être amélioré en diminuant le volume d'injection (5 µL dans la monographie) en gardant la même concentration (1 ou 2 µL par exemple versus 5 µL dans la monographie).

Demander s'il est possible de faire des essais supplémentaires en ce sens (avec les vérifications associées : sensibilité et répétabilité).

CONSERVATION

Demander la confirmation de l'absence de conditions spéciales de conservation.

AMOXICILLINE TRIHYDRATEE

PA/PH/Exp. 7/T (12) 13 ANP

La **révision** de la monographie concerne

- la **Teneur** : la limite inférieure a été abaissée (94,5 % au lieu de 95,0 %);
- la rubrique **Production** : déplacement du contrôle de la N,N-diméthylaniline, à l'origine, dans la section Essai, car il se peut que certains fabricants n'utilisent pas cette substance dans leur processus de production ;
- l'essai du **Pouvoir rotatoire spécifique** : suppression car la pureté est désormais contrôlée par la chromatographie liquide des Substances apparentées ;
- l'essai des **Substances apparentées** et le **Dosage** : une méthode CL améliorée est proposée. Elle permet la séparation d'impuretés supplémentaires ; des limites ont été fixées pour les nouvelles impuretés spécifiées et la limite pour le total des impuretés a été diminuée sur la base de données de lots actuels ;
- la rubrique des **Impuretés** sont ajoutées dans la liste de transparence.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) et dans la JP XVI (2011).

La substance est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités (princeps et nombreux génériques). Il s'agit d'une substance antibiotique de la famille des B-lactamines utilisée pour le traitement de nombreuses infections car elle présente un spectre d'action antimicrobien large. Elle est administrée par voie orale ou parentérale. Sa posologie peut être supérieure à 2 g / jour.

Le laboratoire de l'ANSM a vérifié cette monographie expérimentalement à partir des échantillons fournis par quatre fabricants. Cette vérification expérimentale a porté sur la méthode de recherche des substances apparentées et sur la méthode de dosage. Les substances de référence n'ont pas pu être fournies par la DEQM. Les résultats sont présentés au Comité.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

REMARQUE GENERALE

6 nouvelles impuretés sont détectées grâce à la méthode de recherche des Substances apparentées. Même si cette méthode provient de l'un des fabricants enregistrés, seule la spécificité de la méthode a été vérifiée par le groupe 7 (cf examen des documents techniques du groupe 7). Les autres critères de validation (exactitude, linéarité et fidélité) notamment pour les nouvelles impuretés détectées n'ont pas été vérifiés. Le travail de validation, s'il est fait par le groupe 7 ou par la DEQM, sera très important voir disproportionné par rapport au besoin puisque chaque fabricant présente un profil d'impureté différent. Dans le cas où ce travail de validation ne serait pas fait par la DEQM, publier cette monographie en indiquant (comme prévu dans la rubrique "validation" des prescriptions générales de la Ph. Eur.), que seule la spécificité de la méthode a été vérifiée par la DEQM et qu'il appartient donc à chaque fabricant de réaliser les travaux de validation notamment d'exactitude, linéarité et fidélité pour les impuretés mentionnées dans la monographie et au regard de leur profils d'impuretés.

SUBSTANCES APPARENTEES

Avertissement

Compte tenu de l'étude comparative de la stabilité des solutions d'amoxicilline conservées à 4°C dans l'échantillonneur ou à température ambiante, ajouter : "**Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi**" et/ou "**Auto-échantillonneur : réglé à 4°C**".

Solution témoin (a)

Le choix d'une dilution au 1/100^{ème} et non pas au 1/1000^{ème} comme habituellement rencontré est-il volontaire ?

Comme le facteur de correction de l'impureté A est de 4,3, il est suggéré d'ajouter un critère de sensibilité de la méthode conformément au guide technique et donc d'ajouter la préparation d'une solution de référence (d) au seuil de report de l'impureté A. Donc, ajouter :

"Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (a) et compléter à 20,0 mL avec la phase mobile A".

Tableau de gradient

Comme l'impureté spécifiée T élue après 50 minutes, ajouter dans le tableau de gradient, une étape isocratique de 5 minutes avec la phase mobile B.

Conformité du système

Compte tenu de la faible réponse de l'impureté A, il est suggéré d'ajouter, conformément au guide technique, un critère de sensibilité de la méthode et donc d'ajouter la préparation d'une solution de référence (d) au seuil de report de l'impureté A.

Lire : "Conformité du système : ~~solution témoin (b)~~

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés D2 et A **dans le chromatogramme obtenu avec la solution (b) ;**
- *rapport signal/bruit* : **au minimum 43 pour le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).**"

Limites

Impureté M : compte tenu des résultats d'analyse de lots du laboratoire de l'ANSM, confirmer la limite à 0,3 %.
Somme des impuretés F, P et Q : Lire "~~pour chaque impureté,~~ au maximum 0,3 pour cent".

DOSAGE

Phase mobile

Lire : "~~composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.~~ **Phase mobile A**".

AMOXICILLINE SODIQUE

PA/PH/Exp. 7/T (12) 34 ANP

La **révision** de la monographie concerne

- la **Teneur** : la limite inférieure a été augmentée (94,0 % au lieu de 89,0 %) ;
- la rubrique **Production** : déplacement du contrôle de la N,N-diméthylaniline, à l'origine, dans la section Essai, car il se peut que certains fabricants n'utilisent pas cette substance dans leur processus de production ;
- l'essai du **Pouvoir rotatoire spécifique** : suppression car la pureté est désormais contrôlée par la chromatographie liquide des Substances apparentées ;
- l'essai des **Substances apparentées** et le **Dosage** : une méthode CL améliorée est proposée. Elle permet la séparation d'impuretés supplémentaires ; des limites ont été fixées pour les nouvelles impuretés spécifiées et la limite pour le total des impuretés a été diminuée sur la base de données de lots actuels ;
- la rubrique des **Impuretés** sont ajoutées dans la liste de transparence.

Cette substance ne présente de monographie ni dans l'USP 35 (2012) ni dans la JP XVI (2011).

La substance est enregistrée en France dans de plusieurs spécialités. Il s'agit d'une substance antibiotique de la famille des B-lactamines utilisée pour le traitement de nombreuses infections car elle présente un spectre d'action antimicrobien large. Elle est administrée par voie orale ou parentérale. Sa posologie peut être supérieure à 2 g / jour.

Le laboratoire de l'ANSM a vérifié cette monographie expérimentalement à partir des échantillons fournis par deux fabricants. Cette vérification expérimentale a porté sur la méthode de recherche des substances apparentées et sur la méthode de dosage. Les substances de référence n'ont pas pu être fournies par la DEQM. Les résultats sont présentés au Comité.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

REMARQUE GENERALE

6 nouvelles impuretés sont détectées grâce à la méthode de recherche des Substances apparentées. Même si cette méthode provient de l'un des fabricants enregistrés, seule la spécificité de la méthode a été vérifiée par le groupe 7 (cf examen des documents techniques du groupe 7). Les autres critères de validation (exactitude, linéarité et fidélité) notamment pour les nouvelles impuretés détectées n'ont pas été vérifiés. Le travail de validation, s'il est fait par le groupe 7 ou par la DEQM, sera très important voir disproportionné par rapport au besoin puisque chaque fabricant présente un profil d'impureté différent. Dans le cas où ce travail de validation ne serait pas fait par la DEQM, publier cette monographie en indiquant (comme prévu dans la rubrique "validation" des prescriptions générales de la Ph. Eur.), que seule la spécificité de la méthode a été vérifiée par la DEQM et qu'il appartient donc à chaque fabricant de réaliser les travaux de validation notamment d'exactitude, linéarité et fidélité pour les impuretés mentionnées dans la monographie et au regard de leur profils d'impuretés.

SUBSTANCES APPARENTEES

Chromatographie liquide (2.2.29)

Compte tenu de l'étude comparative de la stabilité des solutions d'amoxicilline conservées à 4°C dans l'échantillonneur ou à température ambiante, ajouter : "**Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi**" et/ou "**Auto-échantillonneur : réglé à 4°C**".

Solution témoin (a)

Le choix d'une dilution au 1/100^{ème} et non pas au 1/1000^{ème} comme habituellement rencontré est-il volontaire ?

Comme le facteur de correction de l'impureté A est de 4,3, il est suggéré d'ajouter un critère de sensibilité de la méthode conformément au guide technique et donc d'ajouter la préparation d'une solution de référence (d) au seuil de report de l'impureté A. Donc, ajouter :

"Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (a) et compléter à 20,0 mL avec la phase mobile A".

Tableau de gradient

Comme l'impureté spécifiée T élue après 50 minutes, ajouter dans le tableau de gradient, une étape isocratique de 5 minutes avec la phase mobile B.

Conformité du système

Compte tenu de la faible réponse de l'impureté A, il est suggéré d'ajouter, conformément au guide technique, un critère de sensibilité de la méthode et donc d'ajouter la préparation d'une solution de référence (d) au seuil de report de l'impureté A.

Lire : "Conformité du système : ~~solution témoin (b)~~

- **résolution** : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés D2 et A **dans le chromatogramme obtenu avec la solution (b) ;**
- **rapport signal/bruit** : au minimum 43 pour le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d)."

Limites

Impureté M : compte tenu des résultats d'analyse de lots du laboratoire de l'ANSM, confirmer la limite à 0,3 %.

DOSAGE

Phase mobile

Lire : "~~composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.~~ **Phase mobile A**".

CISATRACURIUM (BESILATE DE)

PA/PH/Exp. 10C/T (13) 33 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à partir des données fournies par 4 fabricants. Il existe une monographie de cette substance dans l'USP.

Cette substance est utilisée pour l'anesthésie générale, c'est un myorelaxant périphérique, curare non-polarisant. Elle est enregistrée en France dans de très nombreuses spécialités injectables. La posologie va généralement de 5 à 20mg.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

CARACTERES

Aspect

La couleur "*blanc-jaune*" n'existe pas, remplacer par "**jaunâtre**"

IDENTIFICATION A

Dans la mesure où des variations de l'intensité des bandes sont signalées par les experts, il serait souhaitable que la monographie le signale "**l'intensité de certaines bandes d'absorption peut varier**", tout comme cela est fait par ex. dans la monographie de la PE de la substance Hydroxypropylbétadex **07/2013:1804**

SOLUTION S

Comme cette solution S n'est utilisée que pour l'essai "*aspect de la solution*", déplacer la description de sa préparation dans cette rubrique.

DIASTEREOISOMERES

Renommer cet essai "**Somme des diastéréoisomères S, T, U, V**".

Colonne

- *température 25°C* : est-ce utile d'apporter cette précision ?

Conformité du système

Ajouter la rubrique "*seuil de déclaration : 0,025%*"

Limite

- *somme des impuretés S, T, U, V* : remplacer le mot "*impuretés*" par "**diastéréoisomères**".

SUBSTANCES APPARENTEES

Le procédé de normalisation n'est pas justifié.

Il existe un facteur de correction pour l'impureté C.

La méthode est-elle linéaire entre la limite d'exclusion à 0,05 % (soit 0,5 % pour les impuretés A, C, F, O et P) et 120 % de la concentration de la substance à examiner ?

Introduire une solution témoin à 0,1% : « **Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.** »

Solution témoin (c)

Corriger "Dissolvez... dans 2,0 mL **1,0 mL** du mélange de solvants"

Le pic n°8 correspond aux impuretés I, **ou K ou L ou M**, tout comme le pic n°5 correspond aux impuretés H ou T ou V.

Phase mobile A

Faut-il ajouter la phrase "**préalablement ajustée à pH 3,1 avec de l'acide phosphorique R**" ?

Gradient

La phrase introductive figurant avant la monographie "**Substances apparentées** : l'essai ne prescrit pas d'étape isocratique car elle atténue la séparation entre 3 impuretés éluant à environ 5 min." laisse à penser que la méthode n'est pas robuste. Les conclusions de l'expert pages 22, 24 et 25 dans le rapport PA/PH/Exp. 10C/T (13) 69 2R ne semblent pas justifiées. L'ajout d'une étape isocratique devrait-être possible, d'autant que le volume de délai est de 0,8mL et que le débit n'est que de 0,5 mL/min.

Auto-échantillonneur

Réglé à 4 °C, vérifier s'il ne faudrait pas préciser "**à l'abri de la lumière**", tout comme cela est indiqué plus loin à la rubrique "Conservation".

Auto-échantillonneur : en français ce terme signifie un appareillage capable de faire des dilutions et de préparer des échantillons, le remplacer par "**Passeur d'échantillons**".

Limite d'exclusion

Le document PA/PH/Exp. 10C/T (13) 77 démontre qu'il y a un problème de sensibilité, S/N = 8 (page 7/19).

IMPURETE J

Enrichir la base de connaissances d'un chromatogramme type.

IMPURETES

Supprimer "~~Essai des diastéréoisomères : S.~~" Remplacer ce titre par "**Essai de la somme des diastéréoisomères : S, T, U, V.**"

Impureté C : ajouter le nom d'usage **1R-laudanosine**

Impureté I : il y a **deux** épimères.

Impureté L : l'un des azotes ne devrait pas être méthylé

Impureté M : vérifier l'emplacement des parenthèses (et crochets [.

Impuretés S, T, U, V : si possible représenter toutes les figures avec la partie R en haut et S en bas.

METHYLPREDNISOLONE (HYDROGENOSUCCINATE DE)

PA/PH/Exp. 10B/T (13) 8 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 méthode CCM de la première série d'identification pour un renvoi à la méthode CLHP des substances apparentées et suppression de la seconde série d'identification car la substance n'est pas utilisée en officine,
- l'essai du **Pouvoir rotatoire spécifique** : modification du solvant et mise à jour des limites,
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode pour permettre le contrôle d'impuretés supplémentaires avec mise à jour des limites en accord avec le marché européen,
- le **Dosage** : remplacement de la méthode par spectrophotométrie dans l'UV par la méthode CLHP des substances apparentées.

Cette substance est un corticoïde. Sa posologie est inférieure à 2 g par jour.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) et une dans la JP XVI (2011).

Plusieurs spécialités de cette substance sont commercialisées en France.

La substance n'est pas utilisée dans les préparations hospitalières déclarées à l'ANSM.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

SUBSTANCES APPARENTEES

Débit

Remplacer 4 mL/min par **1,0** mL/min.

Chromatogrammes

On observe un épaulement dans le pied du pic du principe actif visible sur les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution de référence (a) [chromatogrammes n°2 et 6 du document 2 PA/PH/Exp. 10B/T (13) 9] ; cet épaulement n'apparaît pas sur les chromatogrammes obtenus avec la matière première du second fabricant. S'agit-il d'une impureté présente dans une seule source de matière première ?

Demander une investigation complémentaire sur cet épaulement.

Note post-réunion

Les chromatogrammes obtenus par le laboratoire de la DEQM pour l'établissement de la SCR2 ne présentent pas cet épaulement.

NICORANDIL

PA/PH/Exp. 10C/T (13) 80 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie.

Il existe une monographie de cette substance dans la JP et la BP.

Cette substance est un ester nitrique vasodilatateur, anti-angoreux activateur des canaux potassiques, utilisé pour le traitement de l'insuffisance coronarienne. Elle est enregistrée en France dans de très nombreuses spécialités. La dose active est de l'ordre de 40 mg/j.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

ESSAI

Ajouter : "**Opalescence**".

Les documents PA/PH/Exp. 10C/T (14) 3 et PA/PH/Exp. 10C/T (13) 90 signalent l'**impureté ENP (EDQM n° 52528)**. Cette impureté, bien que non retrouvée dans les lots analysés par CLHP, est une impureté de dégradation par polymérisation à l'état solide et dépendant de la température (la rubrique conservation précise entre 2 et 8°C). Il est possible que cette impureté soit retenue par la phase stationnaire de la colonne et n'en sorte pas. Il serait donc souhaitable d'introduire un essai d'opalescence, pour contrôler la qualité globale de la substance et sa bonne conservation.

SUBSTANCES APPARENTEES

Figure 2332-1

Pour la base de connaissances ajouter la légende sur l'axe des y et prolonger la durée du chromatogramme jusqu'à 23 min.

SULFATES

Des modes de synthèse n'utilisant pas de sulfates sont possibles. Quelle est la pertinence de cet essai sachant que dans les monographies de la PE d'autres esters-nitriques (par ex. Isosorbide dinitrate dilué **01/2008:1117**) ce sont les nitrates qui sont contrôlés ?

AMILORIDE (CHLORHYDRATE DE)

PA/PH/Exp. 10B/T (13) 119 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'**Identification** : suppression de la seconde série d'identification car la substance n'est pas utilisée en officine,
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode pour permettre le contrôle d'impuretés supplémentaires.

Cette substance est un diurétique épargneur potassique. Sa posologie doit être inférieure à 20 mg par jour.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012).

Plusieurs spécialités de cette substance seule ou en association avec d'autres diurétiques sont commercialisées en France.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

DENOMINATION

Remplacer AMILORIDE (CHLORHYDRATE DE) par **AMILORIDE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATÉ.**

IDENTIFICATION

Seconde série d'identification : vérifier l'utilisation de la substance dans les préparations hospitalières.

Note post-réunion

La substance est utilisée dans un hôpital comme test diagnostique des formes atypiques de mucoviscidose.

Il a été décidé de demander le maintien de la seconde série d'identification.

Identification C

Afin d'être en accord avec la nouvelle dénomination proposée ("dihydraté"), un renvoi à l'essai "Eau" au niveau de l'identification de la substance serait souhaitable.

Ajouter "Identification C" :

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution témoin (a)

Cette solution sert à identifier l'impureté A et à déterminer la résolution entre cette dernière et le principe actif ; elle doit donc être complétée avec la solution à examiner et non pas avec la solution tampon.

Remplacer "... et compléter à 1,0 mL avec la ~~solution A~~ par avec **la solution à examiner.**

TITRAGE POTENTIOMETRIQUE (2.2.20)

PA/PH/Exp. PCM/T (13) 9 ANP

La méthode générale est **révisée** afin d'introduire l'utilisation d'instruments modernes d'auto-titration. Les mentions relatives aux électrodes contenant du mercure ont été retirées du texte pour être en conformité avec la réglementation UE 847/2012.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

Ligne 10 : sur la version en Français, supprimer "~~on détermine~~" et conserver "est déterminé"

Ligne 13 : après "entre 2 électrodes (1 électrode indicatrice et 1 électrode de référence," ajouter "**qui peuvent être séparées ou combinées**)" et supprimer "~~ou une électrode combinée~~".

Au final le texte proposé lignes 10-14 est le suivant :

"Au cours d'un titrage potentiométrique, ~~on détermine~~ le point de fin de titrage **est déterminé** en enregistrant la variation de différence de potentiel mesurée entre 2 électrodes (1 électrode indicatrice et 1 électrode de référence, **qui peuvent être séparées ou combinées**) immergées dans la solution à examiner, en fonction du volume de réactif titrant ajoutée."

Lignes 14-15 ajouter : "**La mesure du potentiel est effectuée soit à courant nul, soit à courant imposé.**"

Mode opératoire

Lignes 30-32 : modifier comme suit : "Dans les titrages potentiométriques des acides ou bases faibles en solvant non aqueux, procédez **si nécessaire** à un titrage à blanc ou pré-neutralisez le mélange de solvants, ~~si nécessaire, avant la dissolution de la substance à examiner.~~"

2.5.32. MICRODOSAGE DE L'EAU

PA/PH/Exp. PCM/T (13) 3 ANP

Les principaux changements dans la **révision** proposée sont les suivants :

- la recommandation de déterminer des quantités d'eau de 100 µg au minimum;
- la possibilité d'utiliser un matériau de référence certifié approprié pour vérifier la performance des instruments;
- une plus grande flexibilité en ce qui concerne la fréquence de vérification de l'exactitude.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

PRINCIPE

Ligne 18 : supprimer "~~la charge électrique~~ ("

Ligne 19 : supprimer une parenthèse ")"

Lignes 17-20 le texte devient :

"La quantité d'eau contenue dans la substance est directement proportionnelle à la quantité d'électricité (en coulombs) (**correspondant à** intensité du courant électrique (en ampères) x durée (en secondes) utilisées pour produire l'iode jusqu'au point de fin de titrage)."

APPAREILLAGE

Lignes 46-47 : ajouter un mot "La vérification **périodique** de la performance des instruments peut..."

MODE OPERATOIRE

Ligne 4 : modifier comme suit : "Introduisez la quantité **ou le volume** prescrite de substance à examiner dans la cuve ..."

Ligne 7 : modifier comme suit : "... introduisez la prise d'essai **dans un flacon dédié** et chauffez."

VERIFICATION DE L'EXACTITUDE

Ligne 17 : après "...soit sous forme de solution étalon pour microdosage de l'eau R," ajouter "**...,soit, dans le cas des titrages coulométriques par évaporation dans un four, sous forme de substance étalon pour microdosage de l'eau utilisant le procédé par évaporation dans un four R, ...**".

Ajoutez un **nouveau réactif** à la liste des réactifs existante : "**substance étalon pour microdosage de l'eau utilisant le procédé par évaporation dans un four R : substance standard disponible dans le commerce pour la titration coulométrique utilisant le procédé par évaporation dans un four, contenant une teneur d'eau certifiée**"

Ligne 18 et suivantes il est suggéré de préciser plus de plages d'intervalles de recouvrement en fonction de plages d'ajout d'eau, afin d'aider à la prise de décision :

Ajout d'eau	Intervalle de recouvrement
de y à 1000 µg	97,5 pour cent à 102,5 pour cent
de 100 à y µg	de 90,0 pour cent à 110,0 pour cent

Eventuellement ajouter une autre plage, qui reste à déterminer.

ATORVASTATINE CALCIQUE

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 59 ANP

La **révision** de la monographie concerne

- le **Titre** et les **Caractères** : description de plusieurs formes cristallines et hydrates;
- l'essai **Pureté énantiomérique** : modification de la méthode CLHP chirale en raison de la co-élution des impuretés E et H avec la méthode actuelle;
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour permettre le contrôle de 6 nouvelles impuretés (I, J, K, M, N et O), issues de nouvelles sources enregistrées en Europe, avec la mise à jour des limites;
- l'essai **Sodium** : suppression de cet essai lié au procédé de l'innovateur;
- l'essai **Eau** : augmentation du volume du solvant suite aux problèmes de solubilités et révision des limites en relation de l'élargissement des Caractères.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) et dans la JP XVI (2011).
La substance est enregistrée en France dans de très nombreuses spécialités.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

TITRE

Le terme "hydratée" est à ajouter, la forme anhydre n'étant pas la seule forme décrite dans cette monographie. De plus cette monographie de famille de substances pose la question de sa pertinence lorsqu'elle englobe des formes avec des profils d'impuretés différents. Dans les résultats d'analyse présentés dans les rapports des experts, il apparaît clairement que la forme amorphe (anhydre) présente un nombre et une teneur en impuretés plus élevés que celle des formes cristallines (hydratées). De ce fait, sur le plan qualité, les limites proposées dans ce projet de monographie reflètent plutôt la qualité d'une forme amorphe, et non celle des formes cristallines.

DEFINITION

La monographie révisée couvre désormais plusieurs formes d'hydratation (pseudopolymorphisme) sans qu'il soit possible de les distinguer. Toutefois une information sur ces différentes formes devrait être ajoutée, à l'image de la monographie de l'USP en attente (datée de mars 2012), afin que la substance issue d'une source donnée soit d'un degré d'hydratation défini, information qui devra être mentionnée dans l'Étiquetage. La mention "L'atorvastatine calcique peut contenir une quantité variable d'eau" est alors à supprimer. La variation de la teneur en eau est due à l'existence de différentes formes et non à une variabilité issue d'un procédé donné de synthèse.

CARACTERES

Solubilité

Les critères de solubilité dans les solvants ont été peu modifiés. La conformité à chacun d'eux a-t-elle été vérifiée pour les différentes formes amorphe-cristallines connues ? Toutes ces formes présentent-elles des caractères de solubilité identiques pour les 3 solvants cités ?

IDENTIFICATION

Compte tenu de la multiplication des formes cristallines, il serait souhaitable de vérifier pour chacune d'elles (celles dont des échantillons sont disponibles) si le procédé de recristallisation décrit permet effectivement d'obtenir la même forme quelle que soit la substance à examiner.

Ceci n'a pas été possible par exemple pour les différentes formes de glucose.

La substance SCR est actuellement une forme trihydratée. Il convient de conserver cette information en précisant dans la monographie qu'elle figure sur la notice qui accompagne le flacon.

PURETE ENANTIOMERIQUE

Préambule

Ajouter la mention "Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi", comme pour l'essai des Substances apparentées.

Solution à examiner

Ajouter la quantité de méthanol à utiliser pour la dissolution de la substance à examiner.

Phase mobile

Lire " ... Mélangez 960 mL de cette solution et ...".

Auto-échantillonneur

Bien que ce terme figure dans le Guide de rédaction, celui de "passeur d'échantillons" serait nettement préféré.

La température de réglage est différente de celle proposée dans l'essai Substances apparentées.

Sauf justification à maintenir 10°C, un réglage à 4°C est à retenir.

Conformité du système - facteur de symétrie

Sauf justification, ce paramètre (avec une limite plus restrictive que la limite standard définie dans le texte générale 2.2.46), est à supprimer.

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution A

Supprimer la précision " $\pm 0,05$ " pour le pH, elle est implicite avec la valeur donnée de 5,0.

Phase mobile

Une étape isocratique devrait être ajoutée.

Limites

Les 2 pics attribués à l'impureté D sont nettement séparés et 2 structures différentes sont définies.

Sauf en cas d'impossibilité à attribuer correctement chaque structure au pic correspondant, il convient de définir ces 2 impuretés séparément, y compris avec une limite propre.

EAU

Compte tenu du faible volume de titrant (au plus 1,6 mL de Composite 5), il serait préférable d'utiliser du Composite 2.

En vue de définir des critères de qualité pour les différentes formes cristallines, il serait souhaitable de mentionner des intervalles d'acceptation différents selon le degré d'hydratation.

Les monographies Amidon hydroxypropylé (2165) et Amidon hydroxypropylé prégélatinisé (2645) peuvent servir d'exemples.

Ceci éviterait de considérer "conforme" une substance "anhydre" ou "hémi-hydratée" avec 5,5 % de teneur en eau.

CONSERVATION

Cette rubrique est à ajouter pour décrire les conditions de conservation de protection contre la prise ou la perte d'eau, compte tenu des mentions figurant dans la monographie de l'USP.

ETIQUETAGE

Cette rubrique est à ajouter pour que la forme amorphe/cristalline soit déclarée.

AMOROLFINE (CHLORHYDRATE DE)

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 59 ANP

Il s'agit d'une **nouvelle** monographie.

Cette substance est un antifongique local utilisé dans le traitement des mycoses de l'ongle.

La posologie journalière est inférieure à 2 g.

Il n'existe de monographie de cette substance ni dans l'USP 35 (2012) ni dans la JP XVI (2011).

De nombreuses spécialités de cette substance sont commercialisées en France.

Un des fabricants de la matière première nous a envoyé des commentaires concernant l'identification B et l'essai des substances apparentées.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

IDENTIFICATION

B. Chlorures [réaction (a)]

En en l'absence de solution prescrite, l'identification des chlorures selon la réaction (a) s'opère en dissolvant une quantité de substance correspondant à 2 mg dans 2 mL d'eau R, soit ici 20 mg de chlorhydrate d'amorolfine dans 2 mL d'eau R ; le fabricant propose la description d'une solution à examiner comme suit : "dissoudre 20 mg de substance à examiner dans 5 mL d'éthanol" ; en effet, l'argumentaire repose sur le fait que la solution n'est pas limpide car la substance est "peu soluble dans l'eau" (limite de solubilité).

Compte tenu de la modification apportée par rapport à la méthode décrite dans le paragraphe 2.3.1 de la Ph. Eur, **demander au fabricant des données supplémentaires permettant de justifier ces modifications** :

- *mise en œuvre de l'essai décrit dans la monographie* : un traitement aux ultrasons ou une filtration de la solution dans l'eau préalablement à l'ajout d'acide nitrique ont-ils été testés ?
- *sensibilité* : y a-t-il bien formation d'un précipité blanc visible (quantité de chlorure moindre que dans le protocole initial : 0,8 mg versus 2 mg) ? un essai avec une solution préparée à partir de 20 mg de substance dans 2 mL d'éthanol a-t-il été entrepris ?
- *spécificité* : le précipité se solubilise-t-il facilement dans l'ammoniaque ? dans ces conditions, le test est-il bien spécifique des chlorures (vis-à-vis des iodures ou des bromures) ?

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution tampon

Remplacer "...dans 4000,0 mL par "... dans 1 L".

Phase mobile

Compte tenu de la longueur d'onde de travail (214 nm), proposer de remplacer le ~~méthanol R1~~ par du **méthanol R2**.

Rétention relative

Il serait utile de préciser que l'impureté E est éluee sous forme de 2 pics et d'ajouter la rétention relative du second pic. Il conviendrait également d'indiquer que la limite indiquée pour l'impureté E concerne la somme des 2 pics.

Résolution

Proposer "1,5" à la place de "2,3" car cette valeur qui correspond à celle trouvée par l'expert est trop drastique.

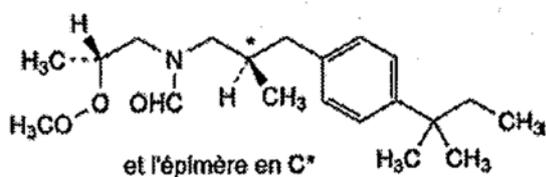
Limite des impuretés

Au vu des résultats de lots fournis par le fabricant, celui-ci propose une limite de **0,2%** pour l'impureté E (versus 0,15% pour la somme des 2 isomères) ainsi qu'une limite de **0,4%** pour le total des impuretés (versus 0,3%).

A la lumière des discussions et des résultats de lots, **proposer l'élargissement de ces 2 limites.**

IMPURETES

Impureté B : pour cette impureté, la monographie mentionne la formule 1 ci-dessous :



Formule 1 (monographie)

N-[(2RS)-2-méthyl-3-[4-(2-méthylbutan-2-yl)phényl]propyl]-N[(2R)-méthylperoxy]propyl]formamide

La formule 2 (avec l'acétate d'alcool) semble plus probable que la précédente (avec un endoperoxyde) pour cette impureté qui pourrait être une impureté d'oxydation :

Formule 2 (proposition)

N-[2-méthyl-3-[4-(2-méthylbutan-2-yl)phényl]propyl]-
N-[2-(acétoxy)propyl]formamide

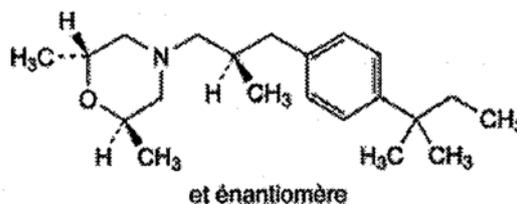
Cette molécule possède 2 carbones asymétriques de stéréochimie indéterminée ; elle donne par conséquent lieu à 2 paires d'énantiomères qui sont diastéréoisomères entre elles, soit 4 configurations possibles au final (B1, B2, B3 et B4).

Demander la structure de l'impureté B soit revue.

Impureté E : la stéréochimie de cette impureté est également à revoir, comme suit :

Formule 1 (monographie)

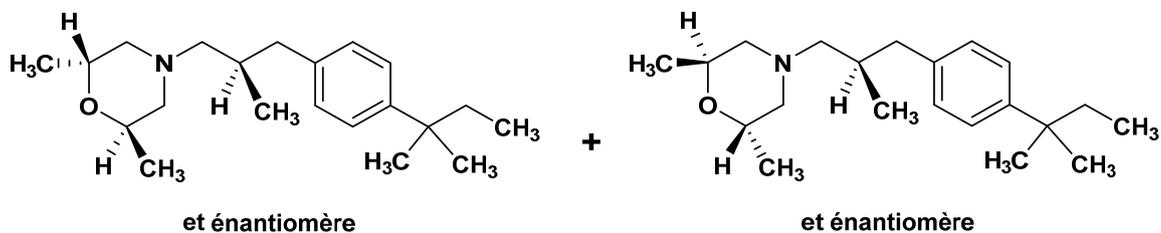
(2RS,6RS)-2,6-diméthyl-4-[(2RS)-2-méthyl-3-[4-(2-méthylbutan-2-yl)phényl]propyl]morpholine



Formule 2 (proposition pour E1 et E2)

(2*RS*,6*RS*)-2,6-diméthyl-4-[(2*RS*)-2-méthyl-3-[4-(2-méthylbutan-2-yl)phényl]propyl]morpholine

(2*SR*,6*SR*)-2,6-diméthyl-4-[(2*RS*)-2-méthyl-3-[4-(2-méthylbutan-2-yl)phényl]propyl]morpholine



Proposer cette nouvelle nomenclature pour l'impureté E.

PIRFENIDONE

PA/PH/Exp. P4/T (13) 10 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée selon la procédure P4 avec le titulaire d'AMM, Intermune Ltd.

Il n'existe de monographie de cette substance ni dans l'USP 35 (2012) ni dans la JP XVI (2011).

Cette substance, utilisée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée, est enregistrée en France (procédure centralisée) dans une spécialité du titulaire princeps, avec le statut d'Orphan Drug.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution témoin (a)

Pour diminuer la consommation de solvants, il est proposé de préparer cette solution par dilution de la solution à examiner (b); les dilutions successives 1/10 et 1/20 sont proposées.

Phase mobile

Compte tenu de la longueur d'onde de détection (220 nm), retenir la qualité R2 pour les réactifs Triéthylamine et Méthanol.

Rétention relative

En lien avec le commentaire sur les limites (voir ci-dessous), ajouter la rétention relative de l'impureté D.

Limites

Compte tenu du facteur de réponse des impuretés A et D (voisin de 0,5 pour chacune d'elles) et du fait que l'élution de l'impureté D est très dépendante de la colonne utilisée (son temps d'élution pouvant être supérieur à 50 min), il est demandé que ces 2 impuretés soient spécifiées (en conservant la limite de 0,05 %), afin que le calcul de leur teneur tienne compte de leur facteur de correction respectif (1,9 pour l'impureté A et l'impureté D 1,8).

L'impureté D (bromobenzène) est commercialement disponible. L'utilisation d'un témoin pour cette impureté permettra de confirmer sa détection lors de la mise en œuvre de la méthode.

PERTE A LA DESSICCATION

Retenir la valeur de 75 kPa (au lieu de 74,5) pour l'indication de la pression, en ajoutant un intervalle de tolérance.

CENDRES SULFURIQUES

Sauf justification, retenir la limite habituelle de 0,1 pour cent.

IMPURETES

Impureté B

La décrire avec le nom chimique et la structure identiques (forme énol) à ceux du réactif.

SOLIFENACINE (SUCCINATE DE)

PA/PH/Exp. 10C/T (13) 88 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à partir des données fournies par 3 fabricants.

Cette substance, anticholinergique est utilisée contre l'hyperactivité vésicale, l'incontinence urinaire et l'impétuosité urinaire. Elle est enregistrée en France dans 2 spécialités. La dose active va de 5 à 20 mg/j.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

CARACTERES

Solubilités

Le document PA/PH/Exp. 10C/T (13) 92 mentionne des caractères "très soluble" et "facilement soluble" selon les fabricants. Le texte pourrait être modifié ainsi : "**très soluble ou** facilement soluble dans l'eau".

PURETE ISOMERIQUE

Introduire un seuil de déclaration.

La validation de la spécificité par rapport aux autres impuretés (substances apparentées) a-t-elle été effectuée ?

IMPURETE E

Plaque

C'est une la plaque au gel de silice avec indicateur de fluorescence F254 pour CCM R (2-10 µm) qui est préconisée, alors que la révélation se fait à l'iode et pas par fluorescence.

Phase mobile

Confirmer les proportions de la phase mobile, car le document PA/PH/Exp. 10C/T (13) 112, mentionne 6% de toluène or dans le projet de monographie c'est 63% (et réciproquement pour l'hydroxyde d'ammonium R).

SUBSTANCES APPARENTEES

La validation de la spécificité par rapport aux autres impuretés a-t-elle été effectuée ? Les impuretés H et G peuvent sortir en tant que diastéréoisomères et pourraient être contrôlées deux fois avec des limites différentes (0.10% pour leur somme dans le test des substances apparentées et 0,15% individuellement dans le test de pureté isomérique).

PERTE A LA DESSICCATION

Remplacer le test préconisé par le **2.5.32**. En effet, au vu de la quantité maximale d'eau recherchée, d'après le guide technique ce test serait plus approprié.

IMPURETES

Inclure dans la liste de transparence parmi les autres impuretés décelables l'impureté N-Oxyde, car le document PA/PH/Exp. 10C/T (14) 23 1R précise que la méthode pour les substances apparentées est spécifique.

REACTIFS

La description de *l'ammonium (hydroxyde de)* est superflue (Cf. réactifs 1004800, 1004700 et 1004702 à 1004706).

Remarque :

Un producteur français de principes actifs a transmis à la Pharmacopée française des commentaires concernant cette monographie.

Ce producteur propose d'autres méthodes pour les essais Impureté E et Substances apparentées.

Toutefois en raison de l'absence de certaines informations, il lui sera proposé de les fournir afin de les transmettre à la DEQM.

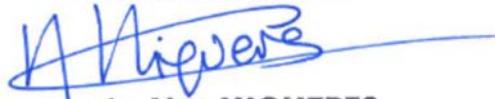
4 Dates des prochaines réunions

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

Jeudi 2 octobre 2014

Jeudi 15 janvier 2015

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



Marie-Lise MIGUERES