

Numéro unique de document : CP052019013

Date document : 11 décembre 2019

Direction : DPAI

Pôle : SM3P

Personnes en charge : Renaud KIESGEN-DE-RICHTER, Laurence MALEC, Agnès BERTOCCHI

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Substances chimiques

Séance du vendredi 7 juin 2019 en salle 1

Nom des participants		Statut (mentionner si 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"/>
Jean	BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vania	BERNARDES-GENISSON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Serge	BESSET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lydie	BOUT	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Francine	DOZOLME	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"/>
Philippe	GERVAIS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth	GOIDIN	Partie prenante	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESSÉLIER	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"/>
Stéphane	SUCHET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<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"/>
Pascal	GIMENO	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renaud	KIESGEN DE RICHTER	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<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 Secrétaire de séance	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Simona	TEODOSIU	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

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

9h30	Début de la séance
------	--------------------

1	Introduction
1.1	Ouverture de la séance
1.2	Informations générales : actualités des Pharmacopées française et européenne
1.3	Renouvellement des experts des comités français et des groupes européens
2	Dossiers à examiner en séance
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 31.2 :
	TICAGRELOR P4/T (17) 50 ANP
	RIOCIGUAT P4/T (17) 42 ANP
	RIOCIGUAT (comprimés de) P4/T (17) 44 ANP

12h30	Pause déjeuner
-------	----------------

13h30	Reprise de la séance
-------	----------------------

	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 31.2 (suite) :
	Présentation Paraffines
	VASELINE BLANCHE 13H/T (09) 11 ANP
	RIVAROXABAN (Comprimés de) P4/T (16) 20 ANP
	DAUNORUBICINE 7/T(17) 100 R2
	SORAFENIB (tosylate de) P4/T (16) 1 ANP
	SORAFENIB (comprimés) P4/T (16) 11 ANP

3	Date de la prochaine réunion
	à définir

17h30	Fin de la séance
-------	------------------

1 Introduction

1.1. Ouverture de la séance

La séance est ouverte par les secrétaires de séance.
Le nombre de membres présents (4) permet de respecter le quorum (2).

1.2. Informations générales : Pharmacopée européenne

Commission européenne de Pharmacopée (COM)

Les secrétaires de séance présentent les sujets d'intérêt ayant été discutés aux deux dernières Commission européenne de Pharmacopée : COM 162 (20-21 novembre 2018) et COM 163 (19-20 mars 2019).

- Le calendrier des renouvellements :
 - du Président de la COM en mars 2019 lors de la COM 163
 - des vice-présidents de la COM le 18 juin 2019 lors de la COM 164 (1 seul jour)
 - des experts des groupes en novembre 2019 (Cf. 1.3)

- La réactivation de 2 groupes (au moins 1 expert à nommer dans chacun de ces groupes) :
 - réactivation du groupe GTP (Gene Therapy Products) en raison de l'importance des nouveaux médicaments de thérapie génique, avec notamment la révision de la monographie 5.14.
 - création du groupe 17 afin d'élaborer des monographies de produits finis selon la procédure P1 (Medicinal products containing chemically defined active substances).

- D'autres faits et dates à retenir :
 - Election du Professeur Torbjörn ARVIDSSON de l'Agence Suédoise comme nouveau président lors de la COM 163 (19-20 mars 2019) ;
 - Réunion annuelle des Autorités Nationales de Pharmacopées (NPAs) les 21 et 22 mai 2019 à Bonn en Allemagne : rappel de la notion de confidentialité des informations et des documents à la disposition des experts de l'EDQM et des experts nationaux.
 - Conférence internationale « State of the art Science for tomorrow's Medicines » à l'EDQM les 19 et 20 juin 2019 à l'occasion de la publication de la X^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne, du 25^{ème} anniversaire du réseau des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCLs) et de la procédure de Certification.

Enquête sur l'essai de dissolution dans les monographies de produits finis (FPM) à la Pharmacopée Européenne

Dans le cadre de l'élaboration de monographies de produits finis, l'essai de dissolution s'est avéré un point critique. L'EDQM a diligenté une enquête publique en janvier dernier auprès de tous les utilisateurs de la Pharmacopée européenne afin de définir l'approche la plus appropriée pour l'essai de dissolution des formes orales solides. Deux options sont envisagées :

- Présence d'un essai de dissolution au sein des monographies spécifiques ;
- Absence d'un essai de dissolution dans les FPM, sachant que la réalisation d'un tel essai resterait obligatoire afin de satisfaire aux exigences des monographies de formes pharmaceutiques ; une méthode pourrait alors être décrite uniquement à titre d'exemple.

L'ANSM a répondu à l'enquête en reportant le point de vue des évaluateurs, des inspecteurs et des scientifiques de l'OMCL.

La pertinence de l'introduction d'un essai de dissolution au sein des monographies est discutée au sein du Comité.

Information sur la recherche des nitrosamines dans les sartans

Suite à la détection dans une source de matière première de valsartan d'une nitrosamine (N-nitrosodiméthylamine NDMA), plusieurs actions ont été mises en œuvre par l'EDQM :

- La révision de 5 monographies de sartans (candésartan, irbésartan, losartan, olmésartan et valsartan) afin d'ajouter une rubrique « Production » ainsi qu'un essai « Nitrosamines » ; ces révisions figureront dans la X^{ème} édition de la Pharmacopée (publication en juillet 2019 et entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2020) ; ces révisions ne seront pas soumises à enquête publique ;
- Le travail des laboratoires du réseau des OMCL dans un contexte de coopération internationale : le réseau a œuvré à la mise au point de méthodes de contrôle des nitrosamines dans les sartans et a fourni les premiers résultats de lots de valsartan et de médicaments apparentés ; les méthodes actuellement disponibles peuvent être consultées à partir du lien suivant : <https://www.edqm.eu/fr/projets-ad-hoc-reseau-omcl>. Une surveillance du marché des substances actives est actuellement assurée par le réseau des OMCL ;
- Le projet d'élaboration d'un nouveau chapitre général (2.5.42) sur le contrôle des nitrosamines dans les substances actives par un sous-groupe dédié du groupe « Méthodes Générales » ; les experts travaillent en collaboration avec le réseau des OMCL. La méthode doit pouvoir détecter et quantifier 2 nitrosamines. (Nitrosodiméthylamine NDMA et Nitrosodiéthylamine NDEA) dans les sartans comportant un noyau tétrazole. Le projet de texte sera publié dans Pharmeuropa pour consultation.

Une réflexion est également menée à l'EMA concernant les axes stratégiques de prévention : révision des guidelines, analyse de risque au regard du procédé de synthèse. Un seuil toxicologique a par ailleurs été fixé.

La limitation du projet de texte général aux seuls sartans comportant un noyau tétrazole est discutée ; un expert expose son point de vue sur la formation des nitrosamines : la formation du noyau tétrazole n'est pas véritablement à l'origine de la formation de nitrosamines ; une voie de synthèse du noyau tétrazole consiste à traiter un dérivé nitrile par de l'azide de sodium. Ce dernier réactif ayant une certaine toxicité, certains schémas de synthèse font état d'addition de nitrite de sodium afin d'éliminer tout excès d'azide de sodium ; Le problème se pose (et cela a été le cas pour la synthèse des sartans) lorsque une source d'amines secondaires intervient dans le schéma de synthèse : en effet, en milieu légèrement acide, l'amine secondaire et l'acide nitreux forment une nitrosamine.

Par conséquent, tout schéma de synthèse où de l'acide nitreux (ou un de ses sels) peut se trouver en milieu légèrement acide en présence d'amine secondaire de bas poids moléculaire (solvant, réactif ou impuretés de ceux-ci), peut potentiellement conduire à la formation de nitrosamines-impuretés. Le sujet dépasse donc largement le seul cas des sartans et peut concerner d'autres classes thérapeutiques.

1.3. Renouvellement des experts français

Les secrétaires de séance informent les participants des modalités de renouvellement des experts :

- pour les experts des Comités Français de Pharmacopée (CFP) : le mandat du CFP « Substances chimiques » qui expire en août est susceptible d'être prorogé.

Information post-Comité : le CFP « Substances chimiques » et le mandat de ses membres est prorogé jusqu'au 31 décembre 2019.

Les modalités de reconduction de tous les CFP pour l'année 2020 sont actuellement en discussion au sein de l'ANSM ; un appel à candidature pourrait être organisé au quatrième trimestre de 2019. Qu'ils soient membres ou parties prenantes, les participants actuels peuvent d'ores et déjà envoyer leur candidature (CV pour les anciens et CV + lettre de motivation pour les nouveaux participants) à l'adresse suivante : pharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

- pour les experts des groupes de la Pharmacopée européenne : le mandat des experts actuellement nommés expire en novembre 2019. Un appel à candidature est publié sur le site de l'EDQM. Il est rappelé que les experts postulent via leur Autorité Nationale de Pharmacopée (ANP). L'ANP nationale recueille et étudie les candidatures pour proposition à la Pharmacopée européenne ; cette dernière étudie les propositions faites par les ANP et nomme les candidats retenus lors d'une Commission (COM).

Le calendrier est le suivant : envoi des candidatures à l'ANP avant fin septembre (CV pour les renouvellements et CV + lettre de motivation + DPI pour les nouvelles candidatures à l'adresse suivante : pharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr) puis envoi par l'ANP des propositions d'experts français à la Ph.Eur avant fin octobre pour une nomination à la COM165 (26 et 27 novembre 2019).

Les besoins en experts français dans les différents groupes seront communiqués ultérieurement.

Il est rappelé que les experts nommés dans les groupes européens participent au CFP auquel leur groupe de travail est rattaché.

2 Dossiers à examiner en séance

2.1. Gestion des conflits d'intérêts

Les secrétaires de séance procèdent à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Aucun conflit n'est signalé pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance 7 juin 2019.

2.2. Monographies en enquête dans Pharmed Europa 31.2

TICAGRELOR (3087)

PA/PH/Exp. P4/T (17) 50 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée par le groupe P4.

Il n'existe pas de monographie de cette substance dans la JP XVII (2016) ou dans l'USP 37 (2014).

Le principe actif est utilisé comme antiagrégant plaquettaire et athérothrombotique. La spécialité princeps est commercialisée sous un seul dosage de 90 mg, sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés orodispersibles. Il n'existe pas de génériques.

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

NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE

La possible variation des temps de rétention mentionnée indique un manque de robustesse de la méthode.

DEFINITION

Préciser si le calcul de la teneur doit se faire sur la substance anhydre ou non.

PRODUCTION

Les méthodes de production hautement stéréosélectives mentionnées dans cette rubrique ne sont pas décrites dans la monographie.

Suggérer de fournir d'autres techniques ou méthodes pour contrôler qu'il s'agit du (des) bon(s) stéréoisomère(s).

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTÉES

Solution tampon : corriger : « ... ajustée à pH 3,0... »

« - total : au maximum 1,0 pour cent, » : les normes pourraient être resserrées au vu des résultats obtenus par les deux experts (de 0,06 à 0,10 %).

Chromatogramme (Figure 3087-1) : on note un épaulement situé au pied du pic du principe actif qui pourrait être imputable à un début de séparation de diastéréoisomères.

IMPURETÉ E

Solution à examiner : modifier comme suit : « ... puis complétez à 10,0 mL avec de l'eau R **et mélangez**. Centrifugez... ».

A l'issue de la centrifugation, la perte éventuelle de principe actif et /ou de l'impureté E a-t-elle été vérifiée ? Pour quelle raison le traitement par ultrasons n'a-t-il pas été choisi ? Il aurait aidé à la dissolution.

Solution témoin :

- corriger la concentration : « ... 24 ~~mg~~ **ng**/ml d'impureté E ».

La solubilité de ce sel de l'impureté E a-t-elle été vérifiée ?

Conformité du système :

Répétabilité : un des rapporteurs ayant trouvé 6,49%, la valeur de 5,0% maximum proposée dans la monographie pourrait être augmentée à 10,0 %.

Chromatogramme (Figure 3087-2) :

- corriger l'annotation du chromatogramme : le pic « 1 » de temps de rétention environ égal à 8,2 minutes ne correspond pas au Ticagrélor qui est élué à environ 11,5 minutes
- des paires de pics qui pourraient correspondre à des diastéréoisomères sont observées sur le chromatogramme (tr : 10,5 min ; 11 min, 16,5 min).

EAU

La limite pourrait être resserrée au vu des résultats obtenus par les deux experts (au maximum 0,045%).

CENDRES SULFURIQUES

La limite de 0,6% est élevée.

Demander si cette valeur a été confrontée aux recommandations d'ICH Q3D (utilisation possible de plusieurs catalyseurs métalliques chiraux).

RIOCIGUAT (3078)
PA/PH/Exp. P4/T (17) 42 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée par le groupe P4.

Il n'existe pas de monographie de cette substance dans la JP XVII (2016) ou dans l'USP 37 (2014).

Le principe actif est, entre autres, utilisé contre l'hypertension artérielle et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. Cinq dosages du princeps allant de 0,5 mg à 2,5 mg par comprimé sont commercialisés. Il n'existe pas de génériques.

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

CARACTERES

Aspect :

Préciser s'il s'agit d'une poudre amorphe ou microcristalline.

Une information concernant la qualité « micronisée » de la poudre pourrait être ajoutée (rubrique « Production » ?) Cf. PA/PH/Exp. P4/T (19) 9.

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution témoin (b) : afin d'éviter la manipulation et la pesée une faible quantité de SCR, suggérer un conditionnement en flacon contenant la quantité de poudre prescrite, à laquelle il faudrait uniquement ajouter le mélange de solvant.

Phase mobile :

Remplacer « – *phase mobile A* : dissolvez 4,0 mL d'acide perchlorique R dans 1000 mL d'eau pour chromatographie R, » par « diluez 4,0 mL d'acide perchlorique R et complétez à 1000 mL d'eau pour chromatographie R, »

Gradient :

On note l'élution de pics entre 46 et 49 minutes ; par conséquent, la durée de l'analyse pourrait être augmentée en allongeant le dernier palier du gradient 43-52 (par exemple). Ces pics entre 46 et 49 min faisant partie du « blanc » (Cf. document PA/PH/LAB P4 (18) 62), préciser au niveau du « *Calcul des teneurs pour cent* » de ne pas tenir compte de ces pics.

Impureté E :

Un critère de conformité du système pourrait être introduit, comme par exemple, une résolution entre les pics du 2-propanol et celui de l'impureté E.

CONSERVATION

Une rubrique « CONSERVATION » pourrait être ajoutée à la monographie afin de préciser les conditions de stockage au frais et à l'abri de la lumière.

RIOCIQUAT (Comprimés de) (3079)

PA/PH/Exp. P4/T (17) 44 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie de produit fini, élaborée par le groupe P4.

Il n'existe pas de monographie de cette substance dans la JP XVII (2016) ou dans l'USP 37 (2014).

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

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution tampon : renommer cette solution « Solution A » car celle-ci n'est pas une solution tampon. Corriger en conséquence sa dénomination dans le « Mélange de solvants ».

Solution témoin (b) : corriger « Prélevez 1,0 mL de ~~solution à examiner~~ **témoin (a)** et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants »

Une règle claire sur le sujet est nécessaire : préparer ces solutions à partir des comprimés pour s'affranchir des effets de matrice ou, les préparer à partir d'un témoin quantitatif de substance active exactement pesée sans matrice.

Remarque post CFP : il existe des précédents dans la manière de préparer cette solution au sein des monographies de produits finis déjà adoptées et publiées dans la Pharmacopée Européenne [cf. RALTEGRAVIR (COMPRIMES DE) et SITAGLIPTINE (COMPRIMES DE)]. Dans ces monographies la « solution témoin (b) » est préparée à partir de la « solution à examiner » qui contient la matrice (puisque préparée à partir des comprimés broyés).

Mais ni le document « Monographies de produits finis (PF) contenant des substances actives chimiquement définies », ni le « Guide technique pour l'élaboration des monographies de produits finis » ne mentionnent ce point. Par contre, dans le document « Exemple de monographie pour les futures monographies sur les produits finis », la « solution témoin (b) » est préparée à partir de la « solution témoin (a) », telle que les experts du Comité le proposent.

DISSOLUTION

Milieu de dissolution : la présence de laurilsulfate de sodium R semble peu justifiée car plus de 95% du principe actif est dissous au bout de 10 minutes.

VASELINE BLANCHE

PA/PH/Exp. 13H/T (09) 11 ANP

Les monographies « VASELINE BLANCHE » et « VASELINE JAUNE » sont en enquête publique au Pharmedia 31.2. Ces monographies sont en harmonisation internationale, la pharmacopée coordinatrice est l'USP.

Il existe une monographie de « VASELINE » à la Pharmacopée française.

En France la vaseline est utilisée dans de nombreuses spécialités de pommades notamment labiales, ophtalmiques ou à utiliser sur des plaies ou des brûlures. Elle est également utilisée dans des pâtes à usage oral, souvent en association avec de la paraffine liquide et du lactulose pour un effet laxatif.

Les révisions de la monographie portent sur : la définition pour harmoniser la rédaction, le point de goutte, l'aspect et la limite d'absorbance UV pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

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

IDENTIFICATION

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Préparation : étalez une fine pellicule de vaseline blanche fondue entre 2 plaques de chlorure de sodium R. Il n'est pas nécessaire de préciser « R » ni de mettre en italique.

D. Aspect de la substance

Ce test permet de vérifier la pureté, il ne constitue pas un test d'identification.

A conserver seulement dans la rubrique « ESSAI ».

ESSAI

Aspect de la substance.

Description du tube à essai : supprimer la hauteur du tube qui importe peu : « tube à essai en verre transparent de 15 mm x ~~450 mm~~... ». Seul le diamètre est indiqué dans le chapitre 2.2.2.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :

L'essai des HAP est discuté au sein du Comité.

Un expert présente les limites en HAP tolérées dans les différentes monographies de paraffines. Il est rappelé qu'il existe 3 catégories de paraffines : liquides, semi-solides et solides, elles-mêmes divisées en sous catégories. Les paraffines liquides sont celles qui contiennent le moins d' HAP. Une étude est en cours au sein du groupe 13H afin de répertorier les différents essais et les spécifications nécessaires pour ces différentes catégories de paraffine.

Monographie européenne :

La monographie décrit un essai « Limite d'absorbance UV pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques ». L'essai décrit la méthode sans préciser la limite.

Proposer qu'une limite clairement définie soit indiquée dans la monographie.

Monographie française :

La monographie « VASELINE » de la Pharmacopée Française permet de contrôler la qualité de la vaseline destinée notamment à un usage oral. Elle suit la plupart des essais de la Pharmacopée Européenne. Deux essais supplémentaires y sont par ailleurs décrits : l'essai des « Matières carbonisables » et celui de l'Indice de saponification ». De plus, un essai d' « Absorbance » permet de limiter la quantité d'HAP.

De nombreuses discussions ont eu lieu pour exclure l'usage oral de la définition de la monographie européenne sur la base de la limite en HAP trop élevée pour cet usage.

Dans ce contexte, une étude comparative de la limite en HAP tolérée dans les 2 monographies de vaseline (française et européenne) sera réalisée.

RIVAROXABAN (Comprimés de) (3021)

PA/PH/Exp. P4/T (16) 20 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie de produit fini élaborée par le groupe P4. La monographie de la substance active est en cours de finalisation, après enquête publique au Pharmeuropa 30.4.

Il n'existe pas de monographie de cette substance, ni du produit fini dans la JP XVII (2016) ou dans l'USP 37 (2014).

Cette substance est un inhibiteur du facteur X, utilisé en prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale de la hanche ou du genou ainsi que dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

La substance est commercialisée en France sous forme de comprimés de 2,5 ; 10 ; 15 et 20 mg.

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

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTÉES

Solution A

Demander la confirmation du volume final de 10L pour la préparation de la solution ; afin de réduire le volume de solution préparée, proposer 0,67 mL dans 1 L d'eau pour chromatographie R.

Demander à ce que le pH final soit précisé.

DISSOLUTION

Analyse. Chromatographie liquide

Remplacer « ~~Utilisez des solutions récemment préparées~~ » par « Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ».

Milieu de dissolution

Remplacer « ~~dissolvez 29,9 g d'acétate de sodium R et 16,6 mL d'acide acétique glacial R dans de l'eau R, puis complétez à 10 L avec le même solvant~~ » par « dissolvez 29,9 g d'acétate de sodium R dans de l'eau R préalablement additionnée de 16,6 mL d'acide acétique glacial R puis complétez à 10 L avec de l'eau R ».

Injection

Afin d'assurer la stabilité des solutions, proposer une thermostatisation de l'échantillonneur automatique à une température de 10°C.

IMPURETÉS

- Impuretés I et J : vérifier les dénominations de ces 2 impuretés.

DAUNORUBICINE (CHLORHYDRATE DE) (0662)

PA/PH/Exp. 7/T (17) 100 ANP

La Daunorubicine est un antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines obtenu par fermentation, utilisé dans les leucémies.

Il existe une monographie à l'USP, actuellement en cours de révision.

Il existe deux spécialités en France dont une est une association avec de la cytarabine. Ce sont des poudres pour solution pour perfusion.

La révision concerne la définition qui souligne l'obtention uniquement par fermentation à partir de *Streptomyces coeruleorubidus* ou de *Streptomyces peucetius*.

Une nouvelle méthode chromatographique plus performante a été introduite pour le dosage et les substances apparentées.

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

DEFINITION

TENEUR : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

Proposer 96,0 % pour la limite inférieure de façon à tenir compte de la diminution des limites en impuretés.

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTÉES

Limites

Impureté B : la valeur de 1,0% est-elle basée sur les résultats de lots ? Demander la justification de cette limite.

CONSERVATION

Modifier comme suit : « Si la substance est stérile, le récipient est, ~~de plus,~~ **également** stérile, étanche, et à fermeture inviolable ».

IMPURETES

Impureté G : remplacer la nomenclature actuelle :

(8S,10S)-~~8-ethyl~~-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione (feudomycine A) par

(8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-~~8-ethyl~~-6,8,11 trihydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione (feudomycine A).

SORAFENIB (tosylate de)

PA/PH/P4/T (16) 1 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée par le groupe P4. Il n'y a pas de génériques.
Il n'existe pas de monographie de cette substance dans la JP XVII (2016) ou dans l'USP 37 (2014). Cette substance fait partie des cytostatiques, inhibiteurs de protéines kinases, utilisé contre les tumeurs malignes. Une seule spécialité est commercialisée en France, sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 200 mg. Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

PRODUCTION

Les esters de toluenessulfonates n'étant pas tous considérés comme génotoxiques, il est proposé d'ajouter « Les toluenessulfonates d'alkyles à chaînes courtes... ».

CARACTERES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune ou brunâtre :

Au vu des résultats expérimentaux obtenus par les experts, supprimer « ~~ou brunâtre~~ ».

Polymorphisme

L'information de l'existence d'un polymorphisme présente dans les documents de travail, a été supprimée. Demander la justification de sa disparition.

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTEES

Remarque : les experts constatent que la méthode chromatographique suisse développée pour la recherche des substances apparentées de la monographie SORAFENIB (Comprimés de) PA/PH/P4/T (16) 11 ANP semble plus robuste que la méthode décrite pour le principe actif : pas d'utilisation de DMSO dans le mélange de solvants, pas de thermostatisation excessive de la colonne chromatographique (75°C).

Colonne :

Température : 75°C. Les essais ont été réalisés sur une colonne Zorbax Eclipse® XDB-C8 ; les consignes du fabricant limitent l'utilisation de cette colonne à une température maximale de 60°C. Les analyses réalisées à une température supérieure auront pour conséquence une diminution la durée de vie de la colonne ainsi que du nombre d'injections maximal ; quant au type d'appareillage nécessaire, il serait peut-être nécessaire de préciser que les cellules du (des) détecteur(s) doit (doivent) être équipées d'un système de refroidissement. Par ailleurs les procédures de qualification des fours à colonne ne décrivent pas des contrôles de la température pour des valeurs aussi élevées.

Phase mobile : dans la table de gradient, les proportions de phase mobile sont données avec une décimale (56,5% de phase mobile A et 43,5% de phase mobile B pour l'intervalle 2-24 min). Cette précision sous-entend un manque de robustesse de la méthode. Par ailleurs, la conformité du système consiste en la résolution minimale entre les pics dus à l'impureté H et le sorafénib, élués juste après cette étape du gradient (entre environ 26 et 28 minutes).

Demander si cette précision des proportions de phases mobiles A et B est nécessaire.

Calcul des teneurs pour cent :

facteur de correction : multipliez la surface du pic de l'impureté D par 0,7.

Les documents de travail font état de facteurs de correction pour les impuretés A (0,50 et 0,45) et D (0,54 et 0,43).

Demander la justification de la valeur de 0,7 pour le facteur de correction de l'impureté D (versus 0,5) ainsi que de l'absence de facteur de correction pour l'impureté A.

Limites : l'impureté A est supposée génotoxique.

Demander la confirmation de sa limite à 0,15%.

La substance étant un cytostatique, demander des précisions sur le référentiel qui s'applique [S9 (Q3A) ou M7].

IMPURETES

Modifier le nom de l'impureté F comme suit :

~~N-méthyl-4-[4-((3-(trifluorométhyl)phényl)carbamoyl)amino)phénoxy]~~ **N-méthyl**-pyridine-2-carboxamide

SORAFENIB (Comprimés de)

PA/PH/P4/T (16) 11 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie de produit fini élaborée par le groupe P4.

Il n'existe pas de monographie de ce produit fini dans la JP XVII (2016) ou dans l'USP 37 (2014).

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

ESSAI

SUBSTANCES APPARENTEES

Remarques :

- les experts constatent que la méthode chromatographique suisse présentée dans les documents de travail aurait permis une meilleure séparation entre le pic de l'impureté B et celui de l'acide toluènesulfonique.
- *Protégez les solutions à l'abri de la lumière.* Les essais réalisés par les experts montrent qu'au bout de 48h les impuretés n'augmentent pas dans une solution test exposée à la lumière.

Solution à examiner : « Coupez 5 comprimés en morceaux à l'aide d'un coupe-comprimés, puis placez-les dans une fiole. Rincez le coupe-comprimés avec le mélange de solvants et ajoutez les produits de rinçage dans la fiole. ... »

Supprimer cette phrase qui fait partie des BPL ou alors proposer de peser les comprimés directement dans la fiole.

Limites :

– *impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent.* Le rapporteur a appliqué des facteurs de correction lors de son étude. Demander la justification de l'absence de facteur de correction pour les impuretés A et D.

DISSOLUTION

Milieu de dissolution et Vitesse de rotation :

Milieu de dissolution : contenant du lauryl sulfate de sodium et *Vitesse de rotation :* 100 tr/min. Même si ce sont les conditions opératoires et spécifications acceptées par l'EMA et figurant au dossier d'A.M.M. il est proposé de faire la remarque que cela semble peu justifié.

Milieu de dissolution : préciser le pH obtenu.

Mesure de l'absorbance des solutions à 280 nm : le choix de la longueur d'onde ne semble pas judicieux ; en effet, le spectre d'absorption montre que, d'une part cette longueur d'onde se situe sur une forte pente, et d'autre part l'absence de maximum d'absorption.

Demander une mesure de l'absorbance à 235 nm.

DOSAGE

Les documents de travail montrent des différences significatives des résultats de dosage des mêmes lots entre le rapporteur et le co-rapporteur (102,2 et 102,4% versus 94,8 et 93,7%). Le RIVM a obtenu 94,8 et 93,7%. Demander un éclaircissement sur ce point car cette différence pourrait également remettre en cause la robustesse de la méthode de dosage.

IMPURETES

Modifier le nom de l'impureté F comme suit :

~~N-méthyl-4-[4-((3-(trifluorométhyl)phényl)carbamoyl)amino]phénoxy]~~ **N-méthyl-pyridine-2-carboxamide**

3 Date de la prochaine réunion

La date de la prochaine réunion du Comité sera communiquée ultérieurement.

Tô Quynh GANDOLPHE

Cheffe de Pôle pilotage et sécurisation des métiers,
des processus et pharmacopée
Direction des politiques d'autorisation et d'innovation