

Numero unique de document : CP032015013

Date document : 15/06/2015

Direction : Direction des Contrôles

Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation

Personnes en charge : Marie-Lise Miguères

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie – N° 4

Séance du 8 janvier 2015 en salle A012

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

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

Points	Sujets abordés dans l'ordre de la séance
10 h15	Début de la séance
1	Gestion des conflits d'intérêts
2	Adoption du compte rendu du CFP CP032014033 du 30/09/2014
3	Pharmacotechnie
3.1	Actualités des groupes européens rattachés au comité
3.2	Contrôle de la contamination des collyres par les particules non visibles
3.3	Retour sur l'atelier du 1 ^{er} décembre organisé par l'EMA sur le développement des médicaments pédiatriques
4	Préparations pharmaceutiques
	<u>Préparations officinales</u> :
4.1	Nouvelles formules : étude des 2 demandes d'inscription au Formulaire National
4.2	Remplacement du borax dans les cérats du Formulaire National
13h00	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
	<u>Préparations hospitalières</u> :
4.3	Nouvelles formules : réflexion sur les orientations à donner
4.4	Gélules de nadolol : validation du dosage par CLHP
4.5	Gélules d'hydrochlorothiazide : développement du dosage par CLHP
5	Actualités en relation avec le Comité Suivi des dossiers généraux en cours : lactose, granulométrie des principes actifs, préformulation des préparations
6	<i>Dossier à examiner en séance</i> :
	Monographie gélules de nadolol : vote pour enquête publique
17h30	Fin de la séance

Accueil des participants et ouverture de séance.

Le nombre de membres présents (15) permet de respecter le quorum (7).

La séance est ouverte à 10h15.

Il est rappelé que la séance est enregistrée en audio conformément au règlement intérieur.

La secrétaire de séance formule des vœux de bonne année aux participants du comité.

Elle propose d'observer, au cours du comité, une minute de silence en hommage aux victimes de l'attentat du 7 janvier 2015.

1 - Adoption du compte rendu du CFP N°3 du 30/09/2014 (CP032014033)

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

2 – Gestion des conflits d'intérêts

M. Thibault signale un lien d'intérêt pour le sujet concernant les gélules d'hydrochlorothiazide et Mme Blouet pour le mannitol.

3 – Pharmacotechnie

3.1 – Actualités des groupes européens rattachés au comité

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

- Direction Européenne de la Qualité du Médicament :

- Communication de la Pharmacopée Britannique sur la création d'un groupe de travail conjoint MHRA/BP sur la mise en œuvre de l'approche QbD au niveau des méthodes physico-chimiques Pharmacopées (fin des travaux prévus au deuxième trimestre 2015).
- *Seconde identification* dans les monographies de matières premières de la Pharmacopée Européenne.

Une seule série d'essais d'identification de la substance chimique est normalement prescrite dans les monographies de la Pharmacopée Européenne. Ces essais peuvent être utilisés en toutes circonstances.

Lorsque ces essais font appel à des appareillages complexes, une seconde série d'essais alternative à la première est alors proposée (« *Seconde identification* »). Cette seconde série d'essais fait appel à des appareillages et des méthodes d'identification plus simples et plus faciles à mettre en œuvre. Elle peut être utilisée par les pharmacies à usage intérieur et par les officines sous réserve « *qu'il puisse être démontré que la substance ou la préparation provient bien d'un lot attesté conforme à toutes les autres exigences de la monographie* ».

Le groupe de travail de la Pharmacopée Européenne SIT « *Second Identification Test* » a pour mission :

- la révision des méthodes d'identification impactées par la réglementation REACH,
- la suppression ou le maintien dans la monographie de la « *Seconde identification* » en fonction de l'utilisation ou non de la substance par les pharmacies de ville ou hospitalières européennes.

Un programme de suppression de la « *Seconde identification* » de certaines monographies de substances chimiques a été établi par le groupe européen. Les Autorités Nationales de Pharmacopée (ANP) qui ne sont pas représentées au sein du groupe, doivent se positionner vis-à-vis de cette suppression auprès de la Pharmacopée Européenne ; celles-ci peuvent accepter la suppression si la substance n'est pas ou plus utilisée dans les pharmacies de ville ou hospitalière de son pays, ou alors peuvent demander le maintien de la seconde identification si ce n'est pas le cas.

L'ANP française vérifie l'utilisation de la liste de substance par les hôpitaux à partir des déclarations faites par les Pharmacies à Usage Intérieur auprès de l'ANSM.

Les pharmaciens d'officines ont été consultés par l'intermédiaire des « experts officinaux » du comité.

L'utilisation de cette liste de substances dans le cadre de l'usage vétérinaire sera vérifiée auprès de la représentante de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire du comité.

- Monographie *Préparations parentérales* (0520) : Une délégation a demandé l'ajout dans la rubrique Production d'un tableau fixant des recommandations pour les excès de volumes de remplissage des flacons injectables,
- Monographie *Préparations pour inhalation* (0671) : Suite à la Directive Européenne 2014/40/EU applicable depuis mai 2014, il sera ajouté une rubrique Cigarette électronique,
- Monographie *Analyse thermique* (2.2.34) : quelques révisions viennent d'être adoptées et le processus d'harmonisation internationale est finalisé. A noter que seule la Pharmacopée Japonaise autorisera l'utilisation de la *Thermogravimétrie* comme méthode alternative au test de *Perte à la dessiccation* ou test de *Teneur en eau*.
- Monographie *Prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire* (1037) : abandon de la demande de révision de la rubrique définition dans laquelle est définie la concentration minimum des prémélanges,
- La version 4 des Bonnes Pratiques de Pharmacopée de l'OMS est en cours de consultation publique au niveau Européen jusqu'à fin février 2015.
- groupe 12 : projet de révision des exigences uniformité de teneur des Préparations Pharmaceutiques : les monographies générales des différentes formes pharmaceutiques vont être évaluées au regard de la pertinence des tests préconisés pour le contrôle de l'uniformité de teneur (2.9.40, 2.9.5 et 2.9.6).
- groupe WAT : la révision de la monographie *Eau pour préparation injectable* (0169) sera faite conjointement aux travaux du groupe GMDP IWG de l'EMA qui se charge de la révision de l'annexe 1 des BPF,
- Une nouvelle base de données des Termes Standards est accessible désormais sur le site de l'EDQM,
- groupe VSADM : la monographie spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24) va être révisée,
- groupe FRC : création d'une monographie générale sur les " excipients co-fabriqués "
- La nouvelle politique de l'EDQM pour la définition des limites en endotoxines bactériennes dans les monographies des matières premières pour usage pharmaceutiques est désormais publiée sur son site depuis le 28 octobre 2014,

Les participants demandent des précisions sur :

- le programme de suppression de la « *Seconde identification* » dans le cadre de l'activité officinale
- les contraintes réglementaires dans les pays du Conseil de l'Europe pour le contrôle des matières premières à réception,
- le statut médicamenteux des cigarettes électroniques : la cigarette électronique est un médicament lorsqu'elle est utilisée pour le sevrage tabagique (voir la directive européenne 2014/40/EU applicable depuis mai 2014). Elle doit faire l'objet d'une demande d'AMM dans le cadre de cette utilisation,
- la nouvelle politique de l'EDQM pour la publication des limites en endotoxines : cette politique concerne uniquement les monographies spécifiques c'est à dire les limites pour les matières premières à usage pharmaceutique.

La représentante de l'Anses informe le Comité que l'industrie vétérinaire propose parfois la seconde identification pour le contrôle de substances actives dans les dossiers d'AMM de produits finis.

- Agence Européenne du Médicament (évaluation et inspection) :

Ces informations sont accessibles au public sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema>)

- Textes adoptés et publiés :
 - guideline sur la qualité des dispositifs transdermiques (EMA/CHMP/QWP/608924/2014),
 - guideline pour définir les limites toxicologiques à prendre en compte pour la maîtrise des contaminations croisées, notamment les validations de nettoyage, dans les locaux non dédiés (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012). Cette guideline est à lire conjointement à la révision des chapitres 3 et 5 des BPF qui porte sur la maîtrise des contaminations croisées,
 - règlement de la commission Européenne qui apporte modification de la partie II des BPF (opposable au 1^{er} septembre 2014)
 - chapitre 8 des BPF : révision qui porte sur l'ajout d'une rubrique sur la gestion des ruptures de stocks par l'industrie pharmaceutique,
- Textes adoptés en attente de publication :
 - guideline destinée à formaliser l'approche de gestion des risques pour évaluer le niveau approprié de BPF pour les excipients,
 - bonnes pratiques de distribution des substances actives à usage pharmaceutique,
- Textes en cours de révision ou dont la révision est annoncée :
 - des questions / réponses pour les mentions à indiquer sur les étiquetages en cas de présence de cyclodextrines ou de propylène glycol dans les médicaments.

- International Conference on Harmonisation (ICH) :

ICH Q12 : début des travaux d'un groupe travaillant sur la notion de plan de gestion du cycle de vie d'un médicament (LifeCycle Management).

3.2 – Contrôle de la contamination des collyres par les particules non visibles

Même si la demande de révision de la monographie *Préparations ophtalmiques* pour ajouter une exigence de contrôle et une valeur limite pour les particules non visibles a été rejetée lors de la dernière Commission de la Pharmacopée Européenne, l'EDQM souhaite réaliser un sondage sur la pertinence de la mise en place d'un tel test et les spécifications associées. Les participants sont invités à commenter cette proposition.

Les évaluateurs de l'ANSM qui réalisent l'évaluation de la partie Qualité Pharmaceutique des dossiers de demande d'AMM sont déjà amenés à demander un test et définir des limites lorsque les préparations sont utilisées dans des indications à risque (œil abîmé par exemple). Ce point est géré au cas par cas lors de l'évaluation de la demande d'AMM.

Aucun signalement à l'ANSM n'a été signalé en relation avec cette problématique de particules dans les préparations ophtalmiques.

Beaucoup des préparations ophtalmiques hospitalières sont destinées au traitement d'œil lésé (greffe de cornée, kératite aigüe, indication post-opératoire ...). Les effets indésirables liés à l'administration de ces collyres portent surtout sur des intolérances locales liés aux formulations (tolérance de certains excipients huileux) mais non liés à la présence de particules dans les préparations. Seule une recherche de particules visibles est réalisée en contrôle de routine sur les lots.

Un participant hospitalier indique que la recherche de particules non visibles a été faite dans le cadre de sa démarche de validation de procédé de fabrication de collyres antibiotiques et antifongiques. Dans ce cas, les spécifications retenues avaient été celles des préparations injectables. Les résultats sur plusieurs lots avaient montré une propreté particulaire très satisfaisante (résultats inférieurs aux limites des préparations injectables). Ce contrôle de la contamination particulaire non visible n'a donc pas eu lieu d'être en contrôle de routine sur les préparations ophtalmiques.

Les participants discutent de la pertinence des tailles critiques à retenir pour les particules dans les préparations ophtalmiques au regard de celles retenues pour les préparations injectables (10 et 25 µm).

Il pourrait être proposé de mettre ce test dans la rubrique Production et non pas en test de routine. Ceci permettra de ne pas avoir un test obligatoire en routine. Il pourrait être mis en place au cas par cas selon le fabricant et notamment en phase de développement du produit et validation du procédé.

Les commentaires suivants seront donc transmis à l'EDQM :

- en ce qui concerne les fabrications industriels des préparations ophtalmiques, le sujet est traité au cas par cas lors de l'évaluation des dossiers d'AMM par l'autorité d'enregistrement,
- en ce qui concerne les fabrications hospitalières, si décision d'introduire un tel test est prise, il conviendra de l'introduire dans la rubrique Production de la monographie des Préparations ophtalmiques. Il pourra être mentionné que ce test est à réaliser selon les utilisations des préparations et/ou lors de la validation des procédés de fabrication de ces préparations.

3.3 – Retour sur l'atelier du 1^{er} décembre 2014 organisé par l'EMA sur le développement des médicaments pédiatriques « Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use » (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2).

L'objectif de cet atelier était d'ouvrir une discussion concernant la note d'information citée ci-dessus, afin de compléter et de renforcer la ligne directrice des recommandations qui y figurent. Forte de l'évolution du sujet depuis sa mise en application et au vu de l'expérience des participants, la note pourrait être révisée.

Un représentant de l'ANSM ayant assisté à l'atelier, fait une présentation reprenant les principaux points de discussion ; ceux-ci concernent :

- les médicaments pédiatriques au quotidien (exemples de médicaments non adaptés à l'usage pédiatrique, problèmes d'administration, de coût, organoleptiques, défaut d'information concernant les excipients adaptés aux jeunes enfants,...)

- la réglementation pédiatrique européenne [Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), dérogation de développement pédiatrique (Waiver), report des études cliniques (Deferral),...],
- les exigences de la note en terme de développement pharmaceutique (conditionnement, excipient, qualité, dose, toxicité, acceptabilité,...)
- les demandes des industriels (clarification de la notion d'«acceptabilité», partage de données avec l'EMA, besoin d'harmonisation entre l'EMA et la FDA, problématique du mélange des médicaments avec la nourriture,...)
- les données pratiques de conditionnement, d'administration et d'informations de bonne utilisation des médicaments pédiatriques,
- la note d'information sur les excipients à effets notoires qui est actuellement en révision (CPMP/463/00).

4 – Préparations pharmaceutiques

4.1 –Nouvelles formules

Deux demandes d'inscription de nouvelles monographies au Formulaire National ont été faites auprès de la Pharmacopée Française ; il s'agit d'une formule de « Gélules de DHEA à 0,025 g et à 0,050 g » dont l'indication principale est une action anti-vieillessement et d'une formule « Suspension buvable de pyriméthamine à 2 mg/mL » utilisée dans les cas de toxoplasmose congénitale chez l'enfant.

La formule de pyriméthamine proposée est en cours d'évaluation thérapeutique par la Direction Produits concernée.

Pour la formule à base de DHEA, la secrétaire de séance indique que cette demande ne sera pas honorée. En effet, la recommandation intitulée « DHEA : synthèse des données disponibles et recommandations » publiée par l'AFSSAPS en août 2001 indique clairement que les médicaments à base de DHEA doivent bénéficier d'une AMM et que seules les préparations magistrales prescrites par un médecin et préparées extemporanément et délivrées par un pharmacien sont autorisées.

Sont aussi autorisées les préparations hospitalières à base de cette substance, réalisées dans le cadre d'un essai clinique.

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

4.2 –Remplacement du borax dans les cérats

Suite à la réglementation REACH il a été décidé de supprimer le borax des 3 monographies de cérats du Formulaire National et de le remplacer par un autre excipient équivalent.

Deux participants du comité ont travaillé sur le sujet et proposent des nouvelles formulations pour le cérat cosmétique, le cérat de galien et le cérat de galien modifié.

Le cahier des charges consiste à trouver un excipient hydrosoluble qui soit conservateur, bactéricide et/ou fongicide et idéalement stabilisant.

Dans la première étape, de nombreux excipients ont été testés seuls puis en mélanges binaires ou ternaires. Dans la seconde étape, la sélection des formules sera faite en fonction de leur stabilité à la chaleur et des résultats des essais d'efficacité de la conservation antimicrobienne qui seront réalisés au laboratoire de contrôle de l'ANSM.

4.3 – Préparations hospitalières : nouvelles formules

La secrétaire de séance précise que l'élaboration de nouvelles formules de préparations pharmaceutiques ne pourra être engagée qu'en réponse à des demandes internes (Directions de l'ANSM) ou provenant de l'extérieur (officines, PUI,...) formalisées et justifiées (cf. formulaire de demande d'inscription d'une préparation au Formulaire National).

4.4 – Gélules de nadolol : validation du dosage par CLHP

Suite à une prévalidation analytique satisfaisante, la validation du dosage par CLHP a été réalisée par deux participants du comité au sein de leur PUI. Les résultats de validation obtenus sont présentés ; ceux-ci sont satisfaisants, la méthode de dosage est donc validée dans les conditions analytiques retenues.

Durée de conservation de la préparation

Une discussion générale sur la durée de conservation des préparations a lieu.

Il est rappelé que le guide des BPP indique que par défaut la durée de conservation des préparations ne doit pas excéder 1 mois (durée de posologie maximale) et que si la préparation est conservée plus longtemps il y va de la responsabilité du pharmacien.

Concernant la durée de conservation des préparations pharmaceutiques du Formulaire National, il y a deux cas de figure :

- soit les monographies ne comportent aucune durée de péremption et dans ce cas le pharmacien qui a fabriqué le lot de gélules prend la responsabilité de respecter la durée de conservation de 1 mois prescrit par les BPP ou d'indiquer une durée de conservation plus importante sous couvert e résultats d'études de stabilité.
- soit une date de péremption est indiquée dans les monographies et cette date devra provenir d'études de stabilité standardisées. La secrétaire de séance précise que les études physico-chimiques ne seront pas réalisées à l'ANSM.

Pour les gélules de nadolol, une durée de conservation de 6 mois avait été proposée dans le projet de monographie au vu :

- d'une étude de stabilité réalisée en 2011 par une PUI participant au groupe de travail des Préparations Hospitalières,
- d'une étude bibliographique,
- d'une analyse de risque (stabilité des matières premières et des spécialités, gestion de stock,...).

Pour les gélules de nadolol, il est décidé qu'une étude sera menée dans des conditions de conservation définies afin de valider la durée de conservation proposée.

4.5 – Gélules d'hydrochlorothiazide : développement du dosage par CLHP

Un représentant de l'ANSM présente les résultats des développements réalisés autour de plusieurs méthodes de dosage par CLHP. Une des méthodes proposées est retenue. Un essai supplémentaire sera cependant effectué en modifiant l'acide de la phase mobile (acide ortho-phosphorique versus acide formique) ; à l'issue des résultats obtenus, cette méthode fera l'objet d'une validation une fois que l'excipient de la formule aura été choisi.

5 – Actualités en relation avec le comité

5.1 – Présence de lactose dans les préparations pédiatriques

Une recherche d'éventuels signalements dus à la présence de lactose dans les préparations pédiatriques a été réalisée auprès de la direction de l'ANSM en charge de la pharmacovigilance et d'un Centre Régional de Pharmacovigilance. Aucun signalement sur ce sujet n'a été relevé.

5.2 – Granulométrie du principe actif dans la formulation des monographies de préparations - Préformulation

Les discussions ont portées sur l'approche qu'il convient de suivre lors des développements de formulation des poudres pour la voie orale. Les critères de décision à prendre en compte et qui conduisent à spécifier une granulométrie d'une substance active dans une monographie du formulaire national sont discutés.

La granulométrie d'une substance active est à considérer lors d'une formulation quand cette substance active est en classe II dans le système de classification biopharmaceutique (BCS) (Amidon et al, 1995). En effet, ces substances sont faiblement solubles et fortement absorbables. Ainsi, pour ces substances, une optimisation de la granulométrie permettra d'augmenter la surface spécifique de la poudre et donc d'augmenter la cinétique de dissolution.

A l'inverse, l'optimisation de la granulométrie pour les substances faiblement solubles et faiblement absorbées sera sans effet.

Toute la difficulté repose sur la détermination du seuil à partir duquel la mauvaise solubilité d'une substance doit conduire à la définition d'une spécification de granulométrie.

Une présentation est faite sur des analyses granulométriques laser d'un échantillon de chlorhydrate d'amiodarone, (pour laquelle la monographie actuellement en vigueur présente une spécification de granulométrie).

Il est rappelé que le chlorhydrate d'amiodarone est d'ailleurs un cas typique de substance de classe II (faible solubilité et bonne absorption intrinsèque).

La démarche de spécification d'une granulométrie dans les monographies élaborées par le Comité Français de la Pharmacopée devrait donc suivre les étapes suivantes :

- exploitation des données pharmacocinétiques de la substance active qui sont décrites dans les Résumés des caractéristiques du produit des spécialités correspondantes.
- identification de la classification biopharmaceutique de la substance active (seules les substances en classe II devront se voir attribuer une granulométrie),
- étude bibliographique sur l'absorption intrinsèque de la substance active et éventuellement sur la biodisponibilité / granulométrie de la substance active,
- vérification de l'état des lieux des spécifications de granulométrie de la substance qui sont décrites dans les dossiers d'AMM des spécialités en relation avec l'optimisation de la biodisponibilité.

Les participants apportent les commentaires suivants :

- l'expérience a montré jusqu'à présent que lorsqu'une substance est de classe II, les fabricants ciblent la commercialisation d'une granulométrie spécifique sans attendre que cette demande vienne des utilisateurs (c'est le cas notamment du chlorhydrate d'amiodarone)
- les monographies des Pharmacopées de substances actives ne présentent jamais de spécification de granulométrie. C'est une caractéristique de fonctionnalité qui est gérée comme une spécification par les services achats.
- Un arbre décisionnel à l'image des arbres décisionnels de la guideline ICHQ6A sera proposé au Comité à la lumière des discussions du présent comité.

6 – Dossier à examiner en séance : monographie des gélules de nadolol

La mise en enquête publique du projet de monographie des gélules de nadolol dans le mannitol est votée à l'unanimité des membres présents.

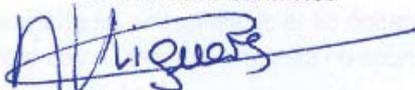
7 – Date du prochain comité

La prochaine réunion du CFP « Préparations pharmaceutiques-Pharmacotechnie » initialement prévue le 10 avril 2015 est reportée au 28 mai 2015.

Fin de la séance.

La secrétaire de séance clôture la réunion à 16h50.

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



Marie-Lise MIGUERES