

Numéro unique de document : CP012016023
Date document : 20 04 2016
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personne en charge : Frédérique BARBOSA

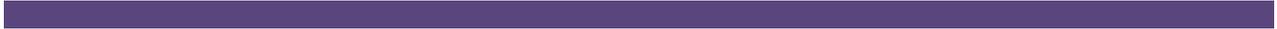
CP01 Comité français de la Pharmacopée « Homéopathie » – N° 10
CP 012016023

Séance du 4 avril 2016 en salle 3

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Jean-Claude	ARGOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise	BISSERET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	DUBOST	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thi-Hanh	DUFAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle	FOURASTE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	FOURNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khalil	TAOUBI	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale	URIZZI	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Secrétaire de séance / Représentant ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire	CLEMENCIN	Représentant ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel	DURAN CORDOBES	Représentant ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
An	LE	Représentant ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre	MATTON	Représentant ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	PRINTZ	Représentant ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance	
14h	Début de la séance
1	Introduction
1.1	Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée n° 9 - CP012016013 du 11/01/2016
2	Travaux européens
	Gestion des conflits d'intérêts
2.1	Point d'avancement des travaux européens
2.1.1	Groupes européens
2.1.2	Commission européenne de Pharmacopée – 154 ^e session mars 2016
2.2	Dossiers à examiner en séance : monographies à la Pharmacopée européenne (enquête Pharmeuropa 28.1)
2.2.1	Rhus toxicodendron PPH (nouvelle monographie)
3	Travaux français
3.1	Monographies en révision
3.1.1	Monographies concernées par la directive REACH

3.1.2	Suppression de la mention de l'essai relatif aux métaux lourds
3.1.3	Sabal PPH
3.2	Monographies en fin d'enquête publique
3.2.1	Salvia officinalis PPH (révision)
3.2.2	Chionanthus virginiana PPH (révision)
3.2.3	Colocynthis PPH (révision)
3.2.4	Avis de suppression de textes de la pharmacopée française du 25/09/2015
3.3	Demandes de révision
3.3.1	Kinkéliba PPH
17h30	Fin de la séance



1 – Introduction

Après avoir vérifié que le quorum est atteint, la secrétaire de séance ouvre la séance du comité Français de Pharmacopée (CFP) « Homéopathie ».

La secrétaire de séance rappelle aux participants que les séances du CFP sont enregistrées (enregistrement audio) conformément au règlement intérieur.

1.1 – Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée n° 9 - CP012016013 du 11/01/2016

Le compte-rendu définitif a été envoyé aux participants avec l'ordre du jour. Le compte-rendu est adopté.

2 – Travaux européens

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt : il est demandé aux participants de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance.

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour	
Point 2.2.1 Rhus toxicodendron PPH	Madame BISSERET, Monsieur TAOUBI
Point 3.1.1 Crataegus oxyacantha PPH	Madame BISSERET, Monsieur TAOUBI
Point 3.1.3 Sabal PPH	Madame BISSERET, Monsieur TAOUBI
Point 3.2.1 Salvia officinalis PPH	Madame BISSERET, Monsieur TAOUBI
Point 3.2.2 Chionanthus virginiana PPH	Monsieur TAOUBI
Point 3.2.3 Colocynthis PPH	Madame BISSERET, Monsieur TAOUBI
Point 3.2.4 Carbo vegetabilis PPH	Madame BISSERET, Monsieur TAOUBI
Point 3.3.1 Kinkéliba PPH	Monsieur TAOUBI

2.1 – Points d'avancement des travaux européens

2.1.1 Groupes européens

Retour d'information sur le groupe HMM (Méthodes de fabrication homéopathiques) du 2 mars 2016 :

Différents sujets ont été abordés :

- Introduction d'un essai relatif à l'uniformité d'imprégnation dans la monographie « Granules pour préparations homéopathiques » (2153) par la méthode utilisant la caféine.
- Poursuite de la révision de la monographie « Méthodes de préparation des souches et déconcentration » (2371).

Retour d'information sur le groupe HOM (Matières premières et souches homéopathiques) des 3 et 4 mars 2016 :

Plusieurs monographies sont à l'étude et ont fait l'objet de discussions, en particulier, les monographies suivantes : Ammonium carbonicum PPH, Sélénium PPH, Digitalis purpurea PPH, Bryonia PPH et Adonis vernalis PPH.

2.1.2 Commission européenne de Pharmacopée – 154^e session Mars 2016

Un représentant de l'ANSM présente les sujets spécifiques relatifs à l'homéopathie d'intérêt pour le Comité, traités lors de la 154^e session de la Commission européenne de Pharmacopée qui s'est tenue les 15 et 16 mars 2016.

2.2 – Dossiers à examiner en séance : monographies à la Pharmacopée européenne (enquête Pharmedropa 28.1)

2.2.1 – Rhus toxicodendron PPH

Il s'agit d'une nouvelle monographie proposée à la Pharmacopée européenne. Il existe actuellement une monographie française. La monographie proposée à la Pharmacopée européenne reprend les exigences de la monographie française. Dans la teinture mère, le dosage des flavonoïdes totaux par chromatographie liquide est supprimé et un dosage des dérivés alkylphénoliques lipophiles par méthode spectrophotométrique est ajouté.

Des commentaires ont été reçus à l'ANSM.

Le dosage a été vérifié par 2 participants. Lors de la préparation de la solution à examiner, il est mentionné, par l'un des participants, l'apparition d'une phase aqueuse noirâtre après la fin de l'élution à l'éther de pétrole R1 ainsi que l'obtention de valeurs d'absorbance élevées ne permettant pas de générer des résultats chiffrés. Il est proposé que les 2 participants fassent des tests sur des échantillons supplémentaires en échangeant leurs teintures mères respectives. De plus, la question est posée sur la nécessité d'indiquer le conditionnement préalable de la colonne chromatographique. Cependant, cette information n'est pas indiquée dans d'autres monographies de la Pharmacopée européenne.

Au vu des discussions, les remarques suivantes seront communiquées à l'EDQM :

IDENTIFICATION B, page 1 :

Ligne 28 à 30. Reformuler de la façon suivante « L'épiderme du limbe, recouvert d'une cuticule lisse, est formé de cellules à paroi légèrement sinueuse, de stomates anomocytiques (2.8.3) entourés de 4-6 cellules, et de poils sécréteurs ».

Teinture mère DEFINITION, page 1 :

Ligne 45. Mettre au singulier les termes suivants « ... des jeunes rameaux frais, non encore lignifiés, ... ».

ESSAI Urushiols, page 3 :

Ligne 31. La monographie n'indique pas de critère de conformité du système (facteur de symétrie, nombre de plateaux théoriques). La question est posée sur la nécessité d'introduire ce critère de conformité.

Ligne 35. La formule de calcul fait intervenir la valeur 0,0113 qui tient compte du facteur de réponse. Ceci pourrait être indiqué pour l'utilisateur afin que la formule de calcul soit compréhensible.

DOSAGE, page 4 :

Ligne 8. Après l'étape d'élution avec l'éther de pétrole R1, ajouter l'étape de séparation de l'éther de pétrole dans une ampoule à décanter et l'évaporation à siccité.

Ligne 14. Ajouter « à 750 nm » après « du filtrat restant ».

Ligne 32. Remplacer « solution témoin » par « solution à examiner »

Ligne 33. Remplacer « solution à examiner » par « solution témoin »

En fonction des résultats obtenus lors des tests complémentaires, une remarque pourra être faite sur le protocole de dosage.

3 – Travaux français

3.1 – Monographies en révision

3.1.1 Monographies concernées par la directive REACH

Un point d'avancement des travaux est fait concernant le remplacement des dosages faisant intervenir de l'acide borique. Un projet de dosage est remis en séance pour la monographie *Crataegus oxyacantha* PPH, visant à remplacer dans la teinture mère, le dosage des flavonoïdes totaux. Des ajustements sont encore nécessaires.

En conclusion :

Ce projet sera examiné en détail lors du prochain comité. Les participants sont invités à faire parvenir leurs remarques au rapporteur et co-rapporteur.

3.1.2 Suppression de la mention de l'essai relatif aux métaux lourds

Dans le cadre de sa stratégie de mise en œuvre du guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires, la Commission européenne de Pharmacopée a décidé, comme première étape, de supprimer l'essai des métaux lourds (2.4.8) dans toutes les monographies de substances pour usage pharmaceutique (sauf les substances utilisées pour usage vétérinaire). La liste des textes concernés par la suppression de l'essai des métaux lourds a été publiée pour enquête publique dans le *Pharmeuropa* 27.2. Cette suppression entrera en application au 1^{er} janvier 2017. Cette mise à jour va également être mise en œuvre dans les monographies françaises après une enquête de trois mois. La date d'application sera identique à celle de la Pharmacopée européenne.

En conclusion :

Un avis de suppression de l'essai « Métaux lourds » dans les monographies de substances pour usage pharmaceutique de la Pharmacopée française va faire l'objet d'une enquête de trois mois (parution d'une NTPP au Journal officiel de la république).

3.1.3 Sabal PPH

Ce dossier a été présenté lors de comités précédents. Il a été rapporté par un laboratoire des difficultés dans la mise en œuvre du dosage des acides gras totaux de la teinture mère. Il a été discuté la possibilité de prendre en compte uniquement les acides gras principaux : acide laurique et acide oléique.

Un protocole de dosage est proposé par un participant. Il se calque sur celui figurant à la Pharmacopée européenne pour la drogue sèche. Il mentionne l'utilisation de la substance de référence « extrait de palmier de Floride ERV ». Il est proposé son utilisation afin de localiser les 11 acides gras. Des résultats de lots pour l'acide laurique et l'acide oléique sont nécessaires pour établir la norme ainsi que des résultats pour l'ensemble des acides gras.

En conclusion :

- Des données de lots pour l'ensemble des acides gras sont attendues avec la méthode proposée pour le dosage des acides gras de la drogue végétale.
- Le projet de monographie sera complété par des informations sur la production et éventuellement les conditions de réalisation de la CCM en conditions hautes performances.

3.2 – Monographies en fin d'enquête publique

3.2.1 – *Salvia officinalis* PPH

Cette monographie a fait l'objet d'une enquête publique de 3 mois en vue de réviser la norme du résidu sec et la fixer à 1,5 pour cent *m/m* (NTPP n° 1264, parue le 17 décembre 2015).

Des commentaires ont été reçus à l'ANSM.

Certains de ces commentaires portent sur les parties ne faisant pas l'objet de la révision, en particulier sur l'essai limite relatif à la thuyone et ne seront donc pas pris en compte pour cette révision. Cependant, la possibilité d'une révision globale va être étudiée au sein de l'ANSM.

La dilution utilisée pour la préparation de la solution témoin dans l'essai limite est revue : « Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R* ». La prise d'essai est modifiée de la façon suivante « Dissolvez 0,100 g de *thuyone R* ».

En conclusion :

Les modifications suivantes seront faites :

- Modification de l'étape de dilution et de la prise d'essai pour la préparation de la solution témoin dans l'essai limite relatif à la thuyone.

Enfin, des corrections typographiques sont signalées (suppression du terme « Introduisez » pour la préparation de la solution témoin du dosage).

Le vote a lieu en fin d'après-midi, en l'absence des parties prenantes.

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : la monographie *Salvia officinalis* PPH modifiée conformément aux conclusions peut-elle être adoptée pour publication à la Pharmacopée française ?

Avis des membres du comité : les membres sont favorables aux conclusions de la discussion.

Vote : la monographie *Salvia officinalis* PPH corrigée est adoptée à l'unanimité par les 3 membres présents sur les 4 membres nommés.

3.2.2 – *Chionanthus virginiana* PPH

Cette monographie a fait l'objet d'une enquête publique de 3 mois en vue de corriger, dans le dosage de la teinture mère, la description du liquide de compensation et de supprimer l'indication de la pureté de l'acide rosmarinique dans le calcul du dosage des dérivés hydroxycinnamiques totaux exprimés en acide rosmarinique (NTPP n° 1265, parue le 17 décembre 2015).

Des commentaires ont été reçus à l'ANSM et une discussion a lieu sur ces commentaires.

En conclusion, les modifications suivantes seront faites :

- Ajout du critère de pureté pour la drogue végétale et pour la teinture mère.

- La prise d'essai de l'acide rosmarinique pour la préparation de la solution mère témoin dans le dosage de la drogue végétale et de la souche est modifiée comme suit : 10,0 mg.
- Les termes « solution témoin mère » sont remplacés par « solution mère témoin ».

Le vote a lieu en fin d'après-midi, en l'absence des parties prenantes.

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : la monographie *Chionanthus virginiana* PPH modifiée conformément aux conclusions peut-elle être adoptée pour publication à la Pharmacopée française ?

Avis des membres du comité : les membres sont favorables aux conclusions de la discussion.

Vote : la monographie *Chionanthus virginiana* PPH corrigée est adoptée à l'unanimité par les 3 membres présents sur les 4 membres nommés.

3.2.3 – *Colocyntis* PPH

Cette monographie a fait l'objet d'une enquête publique de 3 mois en vue de sa révision globale (NTPP n° 1266, parue le 17 décembre 2015).

Des commentaires ont été reçus à l'ANSM.

La préparation de la solution à examiner pour réaliser l'identification A par CCM de la teinture mère prévoit l'utilisation de chlorure de méthylène alors que cette utilisation n'est pas prévue pour la drogue végétale. Or, il est mentionné par un participant que l'extraction est meilleure avec l'utilisation de chlorure de méthylène. Il est proposé de l'utiliser également pour la préparation de la solution à examiner pour réaliser l'identification A par CCM de la drogue végétale.

Certains participants indiquent que les résultats de lots actuels concernant les cendres totales sont au-dessus de la norme indiquée dans la monographie et il est demandé d'augmenter la norme. Afin de justifier la demande, il est proposé que soient fournis des résultats de cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique avant de revoir éventuellement la norme en cendres totales.

De plus, diverses modifications sont suggérées :

- le solvant utilisé pour la préparation de la solution témoin pour l'identification C de la drogue et l'identification A de la teinture mère est remplacé par de l'éthanol à 96 pour cent V/V R.
- la prise d'essai pour la préparation de la solution témoin pour l'identification C de la drogue et l'identification A de la teinture mère est fixée à 20 mg.
- pour la recherche de falsification, la prise d'essai de drogue pulvérisée est fixée à 0,800 g et la préparation de la solution à examiner sera faite avec la double extraction utilisée pour l'identification A de la teinture mère. Le temps d'enregistrement est fixé de 5 à 70 minutes.
- dans l'essai « Cucurbitacines » de la teinture mère, les termes « étalon interne » sont supprimés et remplacés par « solution témoin ».
- pour le dosage des polyphénols de la souche, la préparation de la solution à examiner est revue pour être homogène avec la monographie « Tanins dans les drogues végétales (2.8.14) ».

Conclusion : la monographie va être corrigée et des résultats de lots en cendres totales et en cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique sont attendus.

3.2.4 – Avis de suppression de textes de la Pharmacopée française du 25/09/2015

La monographie française de *Carbo vegetabilis* PPH renvoie à la monographie française Charbon végétal. Cette dernière fait l'objet d'un avis de suppression car il existe une monographie Charbon activé à la

Ce sujet a été abordé lors du dernier comité Français de la Pharmacopée « Homéopathie ».

Des informations supplémentaires ont été recueillies auprès des utilisateurs.

La différence entre les monographies française et européenne porte principalement sur le pouvoir adsorbant qui est décrit à la Pharmacopée européenne dans le titre, la définition, l'identification et les essais.

Différentes possibilités sont étudiées pour la monographie PPH : renvoi à la Pharmacopée européenne avec possibilité d'exemption pour le pouvoir adsorbant ou élaboration d'une monographie sur la base de la monographie existante à la Pharmacopée française.

Conclusion : des réflexions supplémentaires seront menées au sein de l'ANSM pour décider de la suite à donner à ce sujet.

3.3 – Demandes de révision

3.3.1 – Kinkéliba PPH

La demande de révision a été examinée lors du comité Français de Pharmacopée « Homéopathie » de juin 2015 : il a été signalé par un utilisateur une erreur dans la formule de calcul permettant de déterminer la teneur en polyphénols totaux. La monographie Kinkéliba PPH fait un renvoi sur la monographie de la drogue végétale existant à la Pharmacopée française. Ainsi, cette erreur se retrouve également dans la monographie plante de la Pharmacopée française qui décrit elle aussi un dosage des polyphénols totaux. Il avait été décidé d'examiner également cette demande au comité Français de la Pharmacopée « Plantes et Huiles essentielles » afin d'examiner la nécessité des deux dosages (polyphénols totaux et/ou dérivés flavoniques totaux).

Un extrait du compte-rendu du comité Français de la Pharmacopée « Plantes et Huiles essentielles » indique :

« Aucun médicament contenant du Kinkéliba (feuille) n'est actuellement commercialisé. Il est donc décidé de proposer au Comité français de la Pharmacopée « Homéopathie » de prendre en charge la révision des deux monographies Combretum rimbaultii pour préparations homéopathiques et Kinkéliba. Les éléments de la monographie Kinkéliba devront être intégrés dans la monographie Combretum rimbaultii pour préparations homéopathiques.

Dans la monographie kinkéliba actuelle, deux dosages sont décrits : polyphénols totaux et dérivés flavoniques. Il est demandé au CFP s'il est nécessaire de conserver ces deux dosages : la conservation du seul dosage des dérivés flavoniques pourrait être envisagée si cela permet une harmonisation dans la pratique des préparations homéopathiques. »

D'autres points sont également à revoir dans ces monographies : la description botanique pour la drogue végétale, le nombre de CCM mises en œuvre pour l'identification de la teinture mère ainsi que le nombre de témoin utilisé pour ces CCM.

Conclusion : des données complémentaires sont nécessaires ; cette monographie sera révisée et le projet révisé sera examiné lors d'un prochain comité Français de la Pharmacopée.

Les prochains CFP « Homéopathie » se tiendront le lundi 27 juin 2016 et le lundi 10 octobre 2016.

La séance est levée à 17h55.

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles

Frédérique BARBOSA