

Numéro unique de document : CP052015033

Date document : 08/10/2015

Direction : CTROL

Pôle : NORSTA

Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques – N° 7

Séance du jeudi 2 juillet 2015 en salle 1

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, 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"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Francine	DOZOLME	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	DUGUET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Séverine	DUTEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jurgen	ENGLERT	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques	ROTGER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François	SIMONDET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lore	VIGNOLI	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	ARMEL	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Olivier	GARINOT	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
Pascal	GIMENO	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuelle	GUY	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Simona	TEODOSIU	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François-Xavier	TESSEYRE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

10 h00	Début de la séance
<b>1</b>	<b>Introduction</b>
1.1	Compte rendu de la réunion n° 6 (02/04/2015) – approbation
1.2	Commission européenne de Pharmacopée – session de juin 2015 (152 <sup>ème</sup> )
<b>2</b>	<b>Dossiers à examiner en séance</b>
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeduropa 27.2 avril 2015
	Hydroxychloroquine (sulfate de) (2849)
	Raltégravir potassique (2887)
	Triglycérides à chaîne moyenne (868) – révision
	Témozolomide (2780)
	Indapamide (1108) – révision
	Substances pour usage pharmaceutique (2034) – révision
	Suppression de l'essai des Métaux lourds (2.4.8)
	Degré d'hydratation dans les titres de monographies – introduction ou modification
<b>3</b>	<b>Dates des prochaines réunions pour fin 2015-début 2016</b>
	jeudi 8 octobre 2015
	janvier 2016 : à définir
16h00	Fin de la séance

## 1 Introduction

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (4) permet de respecter le quorum (3).

Tous les participants ont reçu les documents envoyés.

La secrétaire de séance rappelle que, conformément au Règlement Intérieur, les débats font l'objet d'un enregistrement audio.

Puis elle informe les participants de son prochain départ du pôle NORSTA pour rejoindre la Direction Scientifique et de la Stratégie Européenne (DSSE). Madame Frédérique BARBOSA, Directrice Adjointe de la Direction CTROL assurera l'intérim.

### 1.1 Compte rendu de la séance n° 6 du 2 avril 2015 - approbation

Le compte rendu de la séance n°6 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

### 1.2 Commission européenne de Pharmacopée - session de juin 2015 (152<sup>ème</sup>)

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 Dossiers à examiner en séance

### 2.1 Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 2 juillet 2015, les conflits potentiels suivants sont signalés :

Mme ARNAUD, Mme BARGMANN-LEYDER, M. DUGUET, Mme DUTEIL, M. ROTGER, M. VILLATTE pour la monographie "HYDROXYCHLOROQUINE (SULFATE DE) (2849)".

### 2.2 Monographies en enquête dans Pharmeuropa 27.2 avril 2015

#### **HYDROXYCHLOROQUINE (SULFATE DE)**

*PA/PH/Exp. 11/T (14) 81 ANP*

Il s'agit d'une **nouvelle monographie** élaborée à partir des données fournies par deux producteurs, suite à la notification de la délégation britannique (monographie révisée publiée dans la BP 2013).

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

Cette substance, utilisée pour son action anti-inflammatoire et antalgique, est enregistrée en France dans une spécialité.

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

## **CARACTERES**

### *Aspect*

Du fait que la poudre peut présenter un aspect légèrement jaunâtre, la mention "sensiblement blanche" apparaît inutile et peut être supprimée.

## **ASPECT DE LA SOLUTION**

Remplacer le critère "pas plus fortement opalescente que la suspension témoin I" par "limpide", qui est équivalent.

Ce critère est celui qui est habituellement retenu pour les solutions dont l'opalescence n'est pas supérieure à celle de la suspension témoin I.

De plus cela permet d'être cohérent avec le caractère "facilement soluble dans l'eau", qui caractérise la solubilité de la substance dans l'eau à une concentration de 100 à 1000 mg/mL.

A noter que cet essai est prescrit en raison d'un jaunissement potentiel de la substance en cours de conservation. Il permet également de s'assurer de la stœchiométrie du sel.

## **SUBSTANCES APPARENTEES**

### *Solution à examiner (a)*

Cette solution sert à préparer la solution à examiner (b), utilisée pour le dosage. En conséquence, la solution à examiner (a) est à préparer de façon à ce que la solution à examiner (b) soit préparée dans les mêmes conditions de pesée et de dilution que la solution témoin (c).

Lire "*Solution à examiner (a)*. Dissolvez ~~50,0~~ 25,0 mg de sulfate d'hydroxychloroquine dans le mélange de solvants et complétez à ~~400,0~~ 50,0 mL avec le mélange de solvants."

### *Colonne*

#### *- Phase stationnaire*

Dans la note de bas de page, la référence catalogue est à supprimer, celle-ci peut devenir caduque alors que la phase stationnaire reste disponible sur le marché.

#### *- Température*

En lien avec le document correctif de l'expert (Exp. 11/T (15) 41), il convient d'ajouter :

"– *température* : 40°C"

### *Phase mobile*

En lien avec le document correctif de l'expert (Exp. 11/T (15) 41), il convient de lire "1 - 11" au lieu "1 - 12" pour l'intervalle du gradient de phase mobile.

### *Rétention relative*

Le temps de rétention de l'hydroxychloroquine est plutôt proche de 6 min avec l'étape isocratique initiale.

#### *Facteur de correction*

Du fait de la mention d'un facteur de correction de 0,7 pour l'impureté B (document Exp.11/T (14) 51), il serait souhaitable de vérifier les facteurs de réponse des 2 impuretés spécifiées, à savoir les impuretés B et C.

#### *Figure 2849.-1.*

Le chromatogramme type à retenir pour la Knowledge database doit être un chromatogramme obtenu avec l'étape isocratique initiale afin d'être concordant avec les conditions opératoires décrites dans la monographie.

De plus il serait souhaitable qu'il comporte l'impureté G.

### **PERTE A LA DESSICCATION**

Compte tenu des différents résultats fournis par les 2 producteurs (toutes les valeurs sont inférieures à 0,5 %), la limite habituelle de 0,5 % est à retenir.

L'essai permet ainsi de contrôler également les solvants de classe 3.

### **IMPURETES**

#### *Impureté A*

Du fait de la chiralité de l'atome d'azote (fonction nitroryl), remplacer "et énantiomère" par "et diastéréoisomères"

#### *Impureté F*

L'atome de carbone portant le radical méthyl dans le cycle pyrrolidine est asymétrique. Il convient d'ajouter RS dans la dénomination et la mention "et énantiomère" à côté de la formule développée.

## **RALTEGRAVIR POTASSIQUE**

*PA/PH/Exp. P4/T (13) 22 ANP*

Il s'agit d'une **nouvelle monographie** élaborée par la procédure P4 à partir des données fournies par le laboratoire princeps.

Cette substance est un inhibiteur de l'intégrase et est utilisée pour le traitement anti-VIH.

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

### **SUBSTANCES APPARENTEES**

Le mode de préparation de trois des solutions suivantes n'est pas justifié : *Solution à examiner, Solutions témoin (a) et (c)* "... traitement aux ultrasons pendant 5 min. //... laisser reposer pendant 30 min ...".

En effet les caractères indiquent que la substance est "soluble dans l'eau".

Le mélange de solvants étant de toute manière différent de la phase mobile, il devrait être possible de préparer les 3 solutions en question en dissolvant la substance d'abord dans un peu d'eau.

#### *Solutions témoin (d)*

Le rapport de l'EDQM PA/PH/LAB P4 (15) 13 indique à la page 6 que l'agitation pour la préparation de cette solution peut être réduite à 30 min (au lieu de 2h).

#### *Colonne - température*

Au cas où il est nécessaire de conserver les solutions au froid, ajouter :

"Auto-échantillonneur : réglé à 15 °C".

#### *Phase mobile - gradient*

Le gradient est très segmenté sans réelle justification. Il est proposé, en particulier, que les 2 dernières étapes (10-19 min et 19-22 min) n'en fassent qu'une.

#### *Figure 2887-1*

Faire apparaître l'impureté D dans le chromatogramme fourni. A noter que d'après le rapport de l'OMCL français, l'ordre d'élution des impuretés C et D peut s'inverser.

#### *Limites*

– *impureté C : au maximum 0,15 pour cent.*

Le document PA/PH/LAB P4 (15) 13 signale que l'un des lots testés est non-conforme à cette spécification (trouvé 0,17%). De même que le rapport de l'OMCL français (également trouvé 0,17%). Revoir si nécessaire la limite fixée.

– *impuretés non spécifiées : au maximum 0,10 pour cent.*

Le rapport de l'OMCL français trouve une impureté à 0,10%. Revoir si nécessaire la limite fixée.

### **EAU (2.5.12)**

Un Karl Fisher coulométrique serait plus adapté au vu des faibles teneurs recherchées.

### **CONSERVATION**

Il est proposé d'introduire une rubrique "conservation : au froid", dans la mesure où pour la recherche des substances apparentées la colonne est à une température de 15°C.

### **IMPURETES**

Confirmer l'identité et/ou la structure de l'impureté D puisque le rapport de l'EDQM PA/PH/LAB P4 (15) 13 indique que la masse moléculaire trouvée par SM n'est pas la bonne.

## TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE

PA/PH/Exp. 13H/T (14) 61 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- les essais **Densité** et **Indice de réfraction** : ils ont été transférés dans la section Caractères pour être conforme au guide de rédaction;
- l'**Identification** : la section a été revue pour supprimer les méthodes les plus anciennes. La méthode D a été remplacée par la viscosité;
- l'essai **Composition en acide gras** : des indications pour les solutions d'étalonnage ont été ajoutées ainsi qu'une limite pour la composition en acide gras de chaîne > C16;
- l'essai **Eau** : il est remplacé par un microdosage;
- l'essai **Cendres totales** : il est remplacé par un essai Cendres sulfuriques

Les triglycérides à chaînes moyenne sont des triglycérides d'acides gras saturés fréquemment utilisés comme excipient mais également comme substance active dans une dizaine de spécialités sous forme d'émulsion pour perfusion en alimentation parentérale.

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

### TITRE DE LA MONOGRAPHIE

Le terme "saturés" sera ajouté dans le titre pour être plus précis et permettre une homogénéité avec le titre en latin.

### IDENTIFICATION B

Supprimer "(voir essai)" et mettre les limites proposées auparavant dans essai : 310 à 360.

### COMPOSITION EN ACIDES GRAS

page 3, ligne 2 : ajouter supérieure "ou égale" à C16.

### METAUX LOURDS

Proposer la suppression de l'essai en application à ICH Q3D.

### EAU

Demander la suppression en bas de page de de la référence hydranal "product number 34843"

**TEMOZOLOMIDE**  
*PA/PH/Exp. 10C/T (13) 51 ANP*

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

Cette substance est un agent alkylant utilisé contre les tumeurs malignes, réservé à la prescription hospitalière. Il existe de nombreux dosages sous forme gélules et un seul dosage de la spécialité injectable.

Il existe une monographie de cette substance à l'USP 37 (2014).

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

### **IDENTIFICATION B**

Cette seconde identification semble inutile puisque l'IR doit suffire. Il est proposé de la supprimer pour harmoniser avec les nombreuses monographies où cette identification complémentaire ne figure pas.

### **SUBSTANCES APPARENTEES**

*Figure 2780-1*

Pour la base de connaissances ajouter le positionnement des impuretés C et D.

*Solution témoin (b)*

"... mélangez 5 ml d'une solution à 10,3g/l d'acide chlorhydrique R et ...". Cette concentration est inhabituelle; dans le document PA/PH/Exp. 10C/T (14) 30 (bas de la page 1) un des experts signale avoir utilisé de l'acide chlorhydrique 0,1N et les résultats attendus ont été obtenus.

*Colonne*

Préciser la température de la colonne.

*Note de bas de page sur colonnes*

Vu qu'un des experts n'a pas pu détecter l'impureté A sur une colonne Spherisorb ODS-2, Cf. le document PA/PH/Exp. 10C/T (14) 30 (milieu de la page 3), ne pas indiquer cette colonne dans la base des connaissances.

*Enregistrement*

La durée semble longue (50 minutes), vu que la dernière impureté semble être l'impureté C qui sort vers 20 min. Raccourcir à 3 fois le temps de rétention du Témazolomide.

*Rétentions relatives*

Les rétentions relatives des impuretés C et D ne sont pas indiquées, ni le positionnement de celles-ci car elles n'apparaissent pas sur le chromatogramme fourni.

Comme pour l'un des experts, les impuretés A et C sortent parfois très proches (PA/PH/Exp. 10C/T (13) 72 pages 23 et 24) et parfois très éloignées (PA/PH/Exp. 10C/T (14) 30 (page 5), il convient de s'assurer que celles-ci seront correctement séparées.

## IMPURETES

### *Autres impuretés décelables*

Le document PA/PH/Exp. 10C/T (13) 72 mentionne une impureté F avec une rétention relative de 0,1. Même s'il ne s'agissait pas de la même méthode chromatographique, il conviendrait d'inclure cette impureté dans la liste de transparence.

## INDAPAMIDE

*PA/PH/Exp. 10D/T (15) 4 ANP*

La **révision** de cette monographie concerne :

- **l'impureté C** : une chromatographie liquide est ajoutée pour contrôler l'impureté C, génotoxique. Sa limite de teneur est proposée à 600 ppm au maximum.

Il existe une monographie de cette substance dans la JP XVI (2011) et dans l'USP 37 (2014).

Cette substance de la famille des sulfamides est utilisée pour son activité diurétique en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Elle est indiquée pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Cette substance est enregistrée en France dans plusieurs spécialités.

Nous avons reçu des commentaires.

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

### **SUBSTANCES APPARENTEES - IMPURETE A**

Le fait de devoir peser par deux fois l'impureté A génotoxique, expose les manipulateurs d'un point de vue de leur sécurité. Pourquoi ne pas envisager de remplacer l'impureté A SCR par de l'indapamide dopée d'une quantité connue en impureté A ?

### **IMPURETE C**

Le rapport PA/PH/LAB 10D (12) 1, établi pour la qualification de la SCR 5 de l'indapamide, montre en page 3 que la sensibilité de la méthode des Substances apparentées est correcte. Le rapport *S/B* est de 81 pour une solution d'indapamide à 0,1 %. Ce qui équivaut à une LOQ de 100 ppm compatible avec la limite de 600 ppm. Il est suggéré de faire l'essai de l'impureté C par la méthode des Substances apparentées, ce qui éviterait d'ajouter une troisième chromatographie liquide dans cette monographie.

### *Conservation des solutions*

Compte tenu des recommandations de préparation et stockage des solutions dans les essais "Substances apparentées" et "impureté A", confirmer qu'il n'est pas nécessaire de mettre les mêmes avertissements que pour l'essai des Substances apparentées.

### *Solution à examiner*

La préparation de la solution ne correspond pas aux essais tels que décrits dans le document PA/PH/Exp. 10D/T (14) 59 page 3. Lire :

"Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg d'indapamide dans ~~de l'acétonitrile R~~ 7,5 mL d'acétonitrile R et complétez à 25,0 mL avec ~~le même solvant de l'eau R.~~».

### *Solution témoin*

Cette solution ne contient pas d'indapamide alors qu'elle est utilisée pour déterminer la résolution entre le pic d'indapamide et l'impureté C.

Il est proposé de corriger de la façon suivante :

"Solution témoin (a). Dissolvez 9,0 mg d'*impureté C d'indapamide SCR* dans 1,0 mL d'eau R, ajoutez 6,0 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 20,0 mL avec de l'eau R. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 7,5 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 25,0 mL avec de l'eau R. ~~Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 3,0 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 10,0 mL avec de l'eau R.~~

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 3,0 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 10,0 mL avec de l'eau R.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 3,0 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner".

Faire en conséquence les corrections suivantes :

"Injection : 2 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c)".

"*Identification des impuretés* : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C".

"*Conformité du système* : solution témoin (c)"

"*Calcul des teneurs* : .... dans la solution témoin (b)"

### *Figure 1108.-1.*

Lire : "Chromatogramme pour l'essai de l'impureté C de l'indapamide : ~~solution d'indapamide dopée avec l'impureté C à 600 ppm~~ témoin (c)".

## **DOSAGE**

### *Conformité du système - répétabilité*

Supprimer "si nécessaire, ajustez le réglage de l'intégrateur".

## SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE

PA/PH/Exp. PCM/T (15) 1 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- les **Substances apparentées** : la référence aux lignes directrices de l'EMA sur les limites des impuretés génotoxiques est remplacée par la référence au nouveau guideline ICH M7 qui est applicable à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2016;
- les **Endotoxines bactériennes** : les exigences relatives à cet essai sont mises en conformité avec la politique approuvée par la Commission européenne de Pharmacopée en juin 2014.

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

### SUBSTANCES APPARENTEES

Comme le champ d'application du guideline ICH M7 prévoit certains cas d'application aux substances déjà enregistrées, la mention "nouvelle demande" ne convient pas, ceci en plus du fait qu'il n'est donné aucun repère sur ce qui définit le caractère "nouveau" de la demande d'enregistrement.

Aussi lire "Pour les substances actives  ~~dans une nouvelle demande d'enregistrement d'~~ utilisées dans un médicament à usage humain, les exigences ..."

### ENDOTOXINES BACTERIENNES

La politique adoptée en 2014 concernant les Endotoxines bactériennes prévoit de maintenir les spécifications dans les monographies existantes de substances pour usage pharmaceutique.

Or ceci va créer des disparités entre les monographies spécifiques de telles substances, source d'incompréhension potentielle pour les utilisateurs. Pourquoi existe-t-il une limite dans la monographie d'une substance X alors qu'il n'y en a pas dans celle d'une substance Y, pourtant de la même famille thérapeutique ?

Aussi il serait plus clair pour l'utilisateur de supprimer les limites dans toutes les monographies spécifiques de substance pour usage pharmaceutique qui en comportent (sauf cas exceptionnels bien identifiés), tout en conservant cette information dans la rubrique History de la Knowledge database.

Ceci aurait l'avantage d'être sans ambiguïté, une spécification serait à définir au cas par cas, et éviterait de maintenir les contradictions qui sont à l'origine de la mise en place de cette nouvelle politique.

Cette proposition pourrait être soumise, avant décision finale, aux groupes EMA QWP et BWP afin de recueillir leur accord.

## **SUPPRESSION DE L'ESSAI METAUX LOURDS (2.4.8.)**

*PA/PH/Exp. SG/T (15) 3 ANP*

La **suppression de l'essai Métaux lourds (2.4.8)** entre dans le cadre de la stratégie de mise en œuvre du guideline ICH Q3D décidée par la Commission européenne de Pharmacopée.

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

### **MATERIAUX ET RECIPIENTS**

#### **SUBSTANCES AYANT UN ESSAI DES METAUX LOURDS AUTRE QUE 2.4.8**

#### **SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE**

Les substances utilisées en médecine vétérinaire n'entrent pas dans le champ d'application du guideline ICH Q3D. De ce fait les substances pour usage vétérinaire strict ne sont pas concernées par la suppression de l'essai Métaux lourds (2.4.8).

Par contre, pour les substances utilisées en médecine humaine et vétérinaire, la suppression de l'essai des Métaux lourds (2.4.8) va entraîner une dégradation des exigences requises lors de l'usage dans des médicaments vétérinaires.

En effet, le contrôle qualité des impuretés élémentaires ne dispose plus de référentiel réglementaire, faute de guideline et en absence d'essai explicite dans la monographie de la substance.

Pour ne pas perdre l'information de la méthode et de la limite actuelles, et parce qu'il est impossible d'établir une liste exhaustive des substances à usage vétérinaire parmi celle de la liste publiée, il est demandé de maintenir l'essai des Métaux lourds pour l'ensemble des monographies listées en ajoutant une mention préalable du type "si le/la x est destiné/e à un usage vétérinaire".

Cette mesure peut être transitoire dans l'attente d'une décision à venir pour les médicaments à usage vétérinaire concernant les impuretés élémentaires.

## **INTRODUCTION OU MODIFICATION DU DEGRE D'HYDRATATION DANS LES TITRES DES MONOGRAPHIES**

*PA/PH/Exp. SG/T (15) 4 ANP*

En application de la politique relative aux Hydrates, le titre des monographies qui couvrent une forme hydratée est modifié pour indiquer explicitement le degré d'hydratation.

La liste des monographies restant à modifier pour la 9<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée européenne est publiée.

Au vu des discussions, aucun commentaire ne sera formulé à l'EDQM.

### 3 Dates des prochaines réunions

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

**Jeudi 8 octobre 2015**

**Jeudi 21 janvier 2016**

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



**Marie-Lise MIGUERES**