

Numero unique de document : CP052014013  
Date document : 3 avril 2014  
Direction des Contrôles  
Pôle Standardisation Pharmacopée Normalisation  
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques – N°1

Séance du lundi 27 janvier 2014 de 6h30 en salle 1 & 2

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Véronique	ARNAUD	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	BARGMANN-LEYDER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean	BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vania	BERNARDES-GENISSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Antoine	BONNET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Francine	DOZOLME	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	DUGUET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Séverine	DUTEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jurgen	ENGLERT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucien	FOSSE	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe	GERVAIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine	HERRENKNECHT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	MAURIER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	RIZZO-PADOIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques	ROTGER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François	SIMONDET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean André Mathieu	TAFANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lore	VIGNOLI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	ARMEL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier	GARINOT	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	GIMENO	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Emmanuelle	GUY	Représentant de l'Ansm	<input 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"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'Ansm Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain	ROTIVAL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lama	SARGI	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés dans l'ordre de la séance
10h10	Début de la séance
	<b>Introduction</b>
	Adoption de l'ordre du jour
<b>1</b>	<b>Présentations générales</b>
1.1	Tour de table
1.2	Présentation de l'Agence et des nouvelles instances
1.3	Présentation des activités de la Pharmacopée
1.4	Présentation du Règlement intérieur des Comités Français de la Pharmacopée
1.5	Présentation des procédures de travail pour les comités
1.6	Liste des groupes DEQM rattachés au Comité Français de la Pharmacopée Experts français dans les groupes DEQM
<b>2</b>	<b>Les outils</b>
2.1	Ansm site internet : informations Pharmacopée
2.2	DEQM site internet : informations
<b>3</b>	<b>Point d'informations générales</b>
3.1	Programme des groupes
3.2	Critères de choix des sujets vu en réunion
12h50	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
3.3	Etude collaborative inter laboratoires
<b>6</b>	<b>Dates prévisionnelles proposées pour 2014</b>
	Vendredi 4 avril 2014
	Jeudi 3 juillet 2014
	Mardi 7 octobre 2014

<b>4</b>	<b>Programme de travail</b>
4.1	Harmonisation Internationale – chapitre 5.8
4.2	Méthodes générales 2.2.29. Chromatographie en phase liquide et 2.2.46. Techniques de séparation chromatographiques : actualités
4.3	Métaux lourds – NfG EMA – ICH Q3D

<b>5.</b>	<b>Dossiers examinés en séance</b>
	<b>Pharmeuropa 25.4 octobre 2013</b>
5.1	Ropinirole (chlorhydrate de) (2604)
5.2	Prazépam (1466) – révision
5.3	Technétium (99mTc) oxidronate, solution injectable de (2376) – 2 <sup>nd</sup> publication
5.4	Triclabendazole pour usage vétérinaire (2609)
5.5	Povidone (685) – révision (H.I.)

**Fin de Séance à 17 h 30**

## **Introduction**

La séance est ouverte à 10h10 par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (7) permet de respecter le quorum (3).

Tous les participants ont reçu les documents envoyés.

L'ordre du jour est validé.

## **1 Présentations générales**

### **1.1 Tour de table**

Après avoir vérifié que le quorum est atteint, la secrétaire de séance ouvre le travail du comité Français de la Pharmacopée « substances chimiques» (CFP-SC) en accueillant l'ensemble des participants. Un tour de table a permis à l'ensemble des participants de se présenter pour cette première réunion du CFP-SC.

### **1.2 Présentation de l'Agence et des nouvelles instances.**

La secrétaire de séance informe les participants que les séances du CFP-SC sont enregistrées (enregistrement audio) conformément à la réglementation.

Un représentant de l'Ansm

- présente les missions, les champs de compétence et la gouvernance de l'Ansm,
- présente le nouveau cadre législatif et réglementaire sur l'expertise,
- rappelle les exigences de l'expertise à l'Ansm, dont notamment l'indépendance, la transparence et la compétence,
- présente les différentes commissions, comités et groupe de travail.

### **1.3 Présentation des activités de la Pharmacopée.**

Un représentant de l'Ansm présente les activités de la Pharmacopée en précisant ce qu'est la Pharmacopée, son rôle, son utilisation et sa gestion.

### **1.4 Présentation du Règlement intérieur des comités Français de la Pharmacopée**

Le règlement intérieur des CFP-SC avait été communiqué avant le CFP-SC à l'ensemble des membres et parties prenantes.

Un représentant de l'Ansm présente ce règlement intérieur, notamment le fonctionnement du comité et les obligations en matière de déontologie et de transparence.

Le représentant de l'Ansm insiste sur le fait que le quorum doit être atteint pour que le CFP-SC puisse avoir lieu (un tiers des membres).

Tout participant peut demander l'inscription d'un sujet à l'ordre du jour, au minimum 15 jours avant la tenue du comité.

Le représentant de l'Ansm insiste sur le fait que les membres ne pourront pas prendre part aux travaux du comité si leur DPI date de plus d'un an ou n'est pas à jour. Il est de la responsabilité des participants de déclarer spontanément à tout moment tout conflit d'intérêts les concernant.

Le représentant de l'Ansm précise que, pour tout sujet nécessitant un vote, il sera formulé des questions et propositions sur lesquelles il faudra délibérer et les membres devront se positionner par rapport à ces questions. Le résultat des votes sera acquis aux majorités des votes des membres présents.

Il est précisé qu'un compte rendu sera envoyé à tous les participants et devra être approuvé par les membres avant d'être publié.

Les participants ont posé des questions :

- sur le déroulement d'un vote : il est précisé que seuls les membres votent et que les parties prenantes doivent quitter la salle lors de ce vote. Le résultat du vote est mentionné dans le compte-rendu de la réunion.
- sur la possibilité de vote des parties prenantes concernant les textes généraux de la pharmacopée pour lesquels elles n'ont pas de conflits d'intérêts. Ceci aurait pu être envisagé mais la gestion d'un tel dispositif aurait été très difficile. De plus, sur un texte général, les parties prenantes peuvent toujours avoir un conflit d'intérêt même s'il est moins évident. Les points de vue des parties prenantes sont néanmoins très attendus avant les votes pour favoriser le partage de l'expertise au sein du comité.
- sur leur remplacement en cas d'impossibilité d'assister à une séance d'un CFP-SC : il est rappelé que les participants à ce CFP-SC ont été choisis par un jury de sélection selon des critères définis (examen notamment de leur CV) ; leur remplacement par un de leur collaborateur pour une réunion n'est donc pas possible.
- sur l'absence de définition du terme « partie prenante », alors qu'il est utilisé à plusieurs reprises dans le texte : ce point fera l'objet d'un signalement auprès de la Direction des Affaires Juridiques et Règlementaires de l'Ansm.
- sur la publication des DPI : la publication sur le site internet de l'Ansm des DPI concerne tous les participants (les membres, les parties prenantes et les personnes de l'Ansm).
- sur la modification possible du règlement intérieur : tous les participants peuvent proposer des modifications du règlement intérieur, lors d'une séance notamment. Elles seront ensuite étudiées par la Direction des Contrôles et la Direction des Affaires Juridiques et Règlementaires.
- sur une incohérence de délai entre l'ordre du jour envoyé 10 jours avant le comité et les commentaires à soumettre 15 jours avant : toute proposition peut être faite avant réception de l'ordre du jour, d'autant plus que celui-ci, très lié avec les publications en enquête publique, est connu.
- sur la durée du mandat au sein du comité du fait de la mention d'un seul renouvellement : la possibilité de continuer à participer aux travaux du CFP-SC reste ouverte après 6 ans. Ce point fera l'objet d'un ajustement au moment venu à la lumière du retour d'expérience.
- sur le moment approprié pour mettre à jour la DPI : toute modification de la DPI est à faire en ligne dès que possible.

**Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : le règlement intérieur peut-il être adopté ?**

**Vote :** Le règlement intérieur est adopté à l'unanimité des 7 membres présents sur les 9 membres nommés.

Le vote a eu lieu en fin de matinée.

## **1.5 Présentation des procédures de travail pour les comités**

Un représentant de l'Ansm présente :

- les modalités d'organisation des réunions,
- les critères de présentation des dossiers devant le CFP-SC,
- la coordination des activités entre la Pharmacopée française et la Pharmacopée européenne.

Cette présentation a soulevé quelques commentaires, les précisions suivantes ont été apportées par un représentant de l'Ansm :

- les comptes-rendus sont diffusés à tous les participants du CFP-SC qui peuvent émettre des commentaires mais le compte-rendu final d'un comité est approuvé uniquement par les membres de ce CFP-SC,
- les documents annexés à l'ordre du jour sont des documents non diffusables,
- les experts des groupes DEQM doivent échanger avec le pôle NORSTA pour toutes les informations traitées dans le groupe européen, notamment en cas de position divergente par rapport à celle débattue en séance du CFP-SC.

## **1.6 Liste des groupes DEQM rattachés au Comité Français de Pharmacopée ; experts français dans les groupes DEQM**

Les différents groupes européens ainsi que les experts français nommés dans ces groupes sont présentés par un représentant de l'Ansm.

## **2 Les outils : Ansm et Pharmacopée DEQM site internet**

Un représentant de l'Ansm présente les informations concernant la Pharmacopée qui sont publiées sur le site de l'Ansm et sur le site de la DEQM.

## **3 Point d'informations générales**

### **3.1 Programme des groupes**

Le programme de travail concernant les substances chimiques dans 17 groupes d'experts et groupes de travail européens est présenté.

### **3.2 Critères de choix des sujets vus en réunion**

Un représentant de l'Ansm explique les critères permettant la sélection des sujets mis à l'ordre du jour pour discussion.

Suite à la question d'un participant, il est précisé que les monographies en enquête publique mais non retenues dans l'ordre du jour des réunions du comité sont commentées par l'expertise interne de l'Ansm.

Un participant demande s'il est possible de proposer des techniques évaluées dans les ASMF qui permettraient de mettre à jour les monographies de substances correspondantes. Ceci est encouragé en informant le pôle NORSTA comme prévu dans la Directive 2001/83/CE et ses amendements qu'il s'agisse des médicaments à usage humain ou vétérinaire. La formalisation de ce processus entre autorités

d'enregistrement et de pharmacopée au niveau français est prévue, à l'image du processus déjà en place au niveau de la DEQM.

## **6 Dates prévisionnelles proposées pour les prochains comités en 2014**

Le secrétaire de séance informe les participants des dates retenues pour les prochains CFP-SC. Deux dates ne conviennent pas : vendredi 4 avril 2014 (plusieurs membres ne sont pas disponibles) et mardi 7 octobre 2014 (en même temps que la conférence organisée par la DEQM pour les 50 ans de la Pharmacopée européenne).

Seul le Jeudi 3 juillet 2014 est maintenu. Deux nouvelles dates seront proposées.

*Note post-réunion* : Deux nouvelles dates ont été définies. Aussi les dates à retenir sont :

**Jeudi 3 avril 2014**

**Jeudi 3 juillet 2014**

**Jeudi 2 octobre 2014**

Interruption de la séance à 12h50, puis reprise à 14H00.

Mme BARBOSA, M. SIMONDET, M. GERVAIS, Mme RIZZO-PADOIN sont absents. Le nombre de membres restants (5) permet de respecter le quorum (3).

### **3.3 Etude collaborative inter laboratoires**

Un représentant de l'Ansm présente la procédure mise en place au niveau européen entre 10 Autorités Nationales de Pharmacopée (ANP) pour se répartir la vérification expérimentale par un laboratoire national de contrôle des monographies en enquête publique et étudiées en séance.

Suite à la question d'un participant, il est précisé qu'une monographie n'est, en général, attribuée qu'à une seule ANP. Le laboratoire officiel de l'autorité compétente (OMCL) est sollicité via son ANP pour cette étude collaborative.

## **4 Programme de travail**

### **4.1 Harmonisation internationale**

Un représentant de l'Ansm présente la procédure d'Harmonisation internationale des monographies et méthodes générales entre la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée américaine (USP).

Il est noté que bien que le site de la DEQM mentionne la conduite des travaux du groupe de discussion des pharmacopées (GDP) conjointement aux travaux du groupe ICH, l'organisation des réunions des deux groupes est depuis environ deux ans réalisée de façon indépendante, en ce qui concerne les lieux et dates des réunions.

Un participant évoque la difficulté d'identifier la hiérarchie réglementaire des différents textes (Pharmacopées, ICH, guidelines EMA) en lien avec les dates d'application respectives notamment. Le cas

particulier des solvants résiduels est cité pour exemple. Un représentant de l'Ansm rappelle que les textes ICH s'appliquent de facto aux nouveaux produits. L'application rétrospective sur les anciens produits est traitée au cas par cas par les autorités d'évaluation. Pour les métaux lourds, voir le point 4.3.

#### **4.2 Méthodes générales 2.2.29. Chromatographie en phase liquide et 2.2.46. Techniques de séparation chromatographiques - actualités**

##### *2.2.29. Chromatographie en phase liquide*

Un représentant de l'Ansm explique les modifications apportées à cette méthode générale afin qu'elle prenne en compte les nouvelles techniques de chromatographie utilisant des phases plus performantes (granulométrie sub-2 µm notamment), mais également un appareillage dédié. La révision a été adoptée lors de la 147<sup>e</sup> session de la Commission européenne de Pharmacopée qui s'est tenue fin novembre 2013.

##### *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique*

Un représentant de l'Ansm illustre par quelques exemples l'avancement des discussions internationales dans le cadre de l'harmonisation.

#### **4.3 Métaux lourds - Guidelines EMA - ICH Q3D**

Un représentant de l'Ansm présente les travaux entrepris et la position finale de la Commission européenne de Pharmacopée quant à l'application de la Guideline EMA sur les résidus de catalyseurs aux monographies de Pharmacopée européenne.

Ce sujet fait l'objet de plusieurs interventions, les précisions suivantes sont apportées :

- Même avec le report de l'application de la Guideline EMA aux substances existantes, dans l'attente de la finalisation de la Guideline ICH Q3D, l'autorité d'enregistrement Ansm demande, dans le cadre d'une demande d'AMM d'une substance existante, que les limites en résidus de catalyseurs soient justifiées. En effet, il ne peut être autorisé la présence de résidu d'un métal toxique dans une substance même si celle-ci est déjà sur le marché. Les teneurs liées aux excipients sont également prises en compte pour une évaluation de la teneur totale dans le produit fini.
- L'USP va publier dans le Pharmacopeial Forum 40(2) la révision des chapitres <232> et <233> sur la base de la version step 2 d'ICH Q3D et prévoit une mise en application des textes finaux pour le 1<sup>er</sup> décembre 2015.
- Concernant les exigences de l'ANP française pour l'élaboration des nouvelles monographies en l'absence de l'application des textes généraux et de l'essai spécifique, un représentant de l'Ansm confirme que l'ANP française n'ira pas au-delà des décisions prises au niveau de la DEQM. Les spécifications pour l'essai des métaux lourds pour les nouvelles substances sont gérées également par l'autorité d'enregistrement Ansm en l'attente de l'application du texte ICH Q3D au niveau européen.

## **5 Dossiers à examiner en séance**

### **5.1 Gestion des conflits d'intérêts**

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.

M. Maurier de la société IBA mentionne que sa société commercialise la solution injectable de Technétium (99mTc) oxidronate.

## 5.2 Monographies en enquête dans Parmeuropa 25.4 octobre 2013.

### ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE)

PA/PH/Exp. 10D/T (12) 60 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à partir des données fournies par 2 fabricants.

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

Cette substance, dopaminergique utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités, dont des génériques.

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

#### CARACTERES

##### *Solubilités*

Le document PA/PH/Exp. 10D/T (13) 30 mentionne la spécification « très peu soluble » dans l'éthanol à 96 pour cent alors que le projet Parmeuropa stipule le critère « peu soluble » dans ce solvant. Confirmer la solubilité du chlorhydrate de ropinirole dans l'éthanol à 96 pour cent.

Introduire un essai de solubilité dans un solvant hydrophobe.

#### SUBSTANCES APPARENTEES

*Note post-réunion* : Il a été confirmé par l'administrateur du groupe 10D de la DEQM que les données de validation du fabricant ont été fournies.

##### *Solution à examiner (a)*

La prise d'essai de 0,10 g de chlorhydrate de ropinirole dans un volume final de 100,0 mL n'est pas assez précise. Lire « Dissolvez, ..., 0,100 g de chlorhydrate de ropinirole... ».

##### *Solution témoin (a)*

Supprimer la mention « Laissez refroidir » lors de la description de la préparation de cette solution, cette action fait partie des bonnes pratiques de laboratoire.

##### *Solution témoin (c)*

Aligner la préparation de la solution témoin (c) sur la préparation de la solution à examiner (b) donc lire : « Dissolvez, à l'aide d'ultrasons, 0,100 g de *chlorhydrate de ropinirole SCR* dans 16 mL de phase mobile B. Puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A ».

##### *Solution témoin (d)*

Lire « ... l'impureté D) dans la phase mobile **A B** et .... », à l'image de la préparation des autres solutions.

### *Tableau de gradient*

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

### *Calcul des teneurs pour cent*

#### *- impureté A*

La solution témoin (b) est préparée à partir du chlorhydrate de ropinirole qui apporte une teneur en impureté A inconnue. Le dosage de l'impureté A est à faire par rapport au chlorhydrate de ropinirole en tenant compte du facteur de correction de 2,0 (document PA/PH/Exp. 10D/T (12) 33).

## **EAU**

Les teneurs dosées d'eau dans les lots sont voisines de 1 mg. Le choix de la méthode 2.5.32 est plus approprié.

Augmenter la précision de la prise d'essai pour ne pas avoir une tolérance d'erreur de pesée proche de la limite de la teneur en eau. En conséquence, lire : « au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de ropinirole ».

## **DOSAGE**

La spécificité de la méthode a-t-elle été vérifiée notamment pour confirmer l'absence de co-élution de l'impureté A avec la substance active ?

## POVIDONE

PA/PH/Exp. 13H/T (13) 27 ANP

La monographie fait partie du programme d'harmonisation des pharmacopées, la mise en enquête publique correspond à l'étape 4 de ce processus. La pharmacopée coordinatrice est la pharmacopée japonaise.

La révision concerne :

- Viscosité exprimée en constante K : remplacement du caractère  $\eta$  par  $v_{rel}$  symbolisant la viscosité cinématique.
- Acide formique, Impureté A et Impureté B : l'essai limite est remplacé par une approche quantitative, ce qui entraîne des modifications des paramètres techniques (colonne, phase mobile, débit et température).

Cette substance est enregistrée dans de très nombreuses spécialités pharmaceutiques, parfois comme substance active.

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

### VISCOSITE, EXPRIMEE EN CONSTANTE K

La viscosité dynamique  $\eta$  est remplacée par la viscosité cinématique  $v_{rel}$  (viscosité mesurée expérimentalement) dans la formule.

#### *Formule de calcul*

Dans la légende, remplacer " $v_{rel}$ " (lettre latine) par " $\underline{v}_{rel}$ " (lettre grecque).

#### *Critères d'acceptation*

Il est proposé de remplacer "valeur nominale" par "la valeur indiquée sur l'étiquette" et de remplacer "intervalle nominal" par "intervalle indiqué sur l'étiquette".

### ACIDE FORMIQUE

#### *Solution à examiner*

Corriger «"équivalant" en "équival~~ant~~" dans la version française. Cette correction est à faire également dans les essais Peroxydes, Hydrazine.

Pour le débit, lire "...1,0 mL/min..."

#### *Solution témoin*

Cette solution de 0,01 mg/mL correspond à une limite en acide formique de 0,05 %. Pour être cohérent avec la limite retenue de 0,5 %, la solution témoin doit être préparée à 0,1 mg/mL. Il est proposé de modifier la dilution finale en retenant 1,0 mL dans 10,0 mL, au lieu de 1,0 mL dans 100,0 mL.

#### *Phase mobile*

Il serait préférable de retenir " prélevez 1,4 mL ... et complétez à 1000 mL ... ".

### *Conformité du système*

Le critère retenu est peu pertinent. Serait-il possible d'utiliser une résolution entre deux pics ?

Il est demandé d'ajouter le temps de rétention de l'acide formique.

### *Formule de calcul*

Cette formule ne tient pas compte de la pesée exacte de l'acide formique anhydre R ni de sa pureté dans la préparation de la solution témoin. Il est proposé de la supprimer pour être en cohérence avec ce qui est habituellement rencontré dans les autres monographies.

## **HYDRAZINE**

L'indicateur de fluorescence n'est pas nécessaire. Des *plaques de silice pour CCM R* suffisent comme dans les monographies Copovidone, Carbidopa, Hydralazine.

## **IMPURETE A**

### *Solution à examiner*

Corriger "équivalant" en "équivalent" dans la version française.

### *Solution témoin (b)*

Lire " ... 1-vinylpyrrolidin-2-one R (impureté A) et ..."

### *Phase mobile*

Compte tenu de la longueur d'onde utilisée 235 nm, lire « acétonitrile R1 », « eau R1 ».

### *Injection*

Lire " ... 50 µL ~~pour la conformité du système~~ de solution témoin (b)."

### *Conformité du système*

Il est demandé d'ajouter les temps de rétention de l'impureté A et de l'acétate de vinyle.

### *Formule de calcul*

Cette formule ne tient compte ni de la pesée exacte de 1-vinylpyrrolidin-2-one R ni de sa pureté dans la préparation de la solution témoin (a). Il est proposé de la supprimer pour être en cohérence avec ce qui est habituellement rencontré dans les autres monographies.

Il est demandé qu'un chromatogramme type soit ajouté

## **IMPURETE B**

### *Solution témoin*

Cette solution de 0,03 mg/mL correspond à une limite en impureté B de 0,6 %. Pour être cohérent avec la limite retenue de 3,0 %, la solution témoin doit être préparée à 0,15 mg/mL. Il est proposé de modifier la dilution finale en retenant 1,0 mL dans 10,0 mL, au lieu de 2,0 mL dans 100,0 mL.

#### *Phase mobile*

Il serait préférable de mentionner des volumes dont l'addition fait 100 et compte tenu de la longueur d'onde utilisée 205 nm,

Lire "eau pour chromatographie R, méthanol R2 (99:1 V/V)".

#### *Conformité du système*

Le critère retenu est peu pertinent. Serait-il possible d'utiliser une résolution entre deux pics ?

Il est demandé d'ajouter les temps de rétention de l'impureté B.

#### *Formule de calcul*

Cette formule ne tient compte ni de la pesée exacte de 2-pyrrolidone R ni de sa pureté dans la préparation de la solution témoin. Il est proposé de la supprimer pour être en cohérence avec ce qui est habituellement rencontré dans les autres monographies.

Il est demandé qu'un chromatogramme type soit ajouté.

### **CARACTERISTIQUES LIEES A LA FONCTIONNALITE - VISCOSITE**

Le tableau 0685.-1 permet de faire la correspondance entre K et la viscosité dynamique  $\eta$  en mPa.s et non la viscosité cinématique.

Il serait souhaitable de faire référence au test décrit précédemment dans la monographie, pour un souci de cohérence.

## TECHNETIUM (<sup>99m</sup>Tc) (OXIDRONATE-), SOLUTION INJECTABLE D'

PA/PH/Exp. 14/T (11) 38 ANP 1R

Ce produit est utilisé en scintigraphie osseuse.

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Celle-ci a déjà fait l'objet d'une première publication dans Pharmeuropa en 2012. Lors de cette enquête, la France avait fait 2 remarques suite à des informations fournies par un fabricant concernant d'une part l'identification C et d'autre part l'impureté A. Ces remarques ont été prises en compte par le groupe européen et la monographie fait donc l'objet d'une seconde enquête Pharmeuropa pour ces 2 modifications.

Un membre présente la monographie :

- La première modification est relative à l'identification pour laquelle une technique en CCM a été ajoutée et remplace la technique par chromatographie liquide. La CCM présentée est réalisée avec une solution de Technétium (99mTc) oxidronate a une concentration de 0,3 mg/mL environ ce qui correspond une concentration utilisée en routine.
- La seconde modification est relative à un changement de concentration de la solution de NaCl qui passe de 200 g/L à 9 g/L. Les pics obtenus reflètent ceux obtenus au quotidien.

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

### FORMULES

Les formules brutes et développées sont à ajouter.

### IMPURETE A

#### *Conformité du système*

Les informations relatives à la conformité du système sont manquantes. Il est proposé d'ajouter :

Facteur de retardement de l'impureté A : au maximum 0,1 (solution (a))

Facteur de retardement de l'oxidronate-[99mTc]technétium : au minimum 0,8 (solution (b))

### IMPURETE B

#### *Conformité du système*

Les informations relatives à la conformité du système sont manquantes. Il est proposé d'ajouter :

Facteur de retardement de l'impureté B : au minimum 0,9 (solution (a))

Facteur de retardement de l'oxidronate-[99mTc]technétium : au maximum 0,1 (solution (b))

Une question est posée sur l'absence d'essai limite de l'**ETAIN** alors que celui-ci est mentionné dans la monographie sur la solution injectable de Technétium (99mTc) médronate. Un représentant de l'Ansm répond que le groupe européen a débattu en avril 2013 de la question de la présence ou de l'absence d'essai limite de l'étain dans les monographies. Certaines monographies plus anciennes mentionnent cet essai limite. Le groupe a décidé de maintenir cet essai pour les monographies anciennes qui le citent et de décider de l'introduction de cet essai au cas par cas pour les nouvelles monographies ou les révisions.

Pour l'**IDENTIFICATION C**, il est fait remarquer qu'il serait préférable que la méthode par CCM soit effectuée à partir d'une solution contenant les 2 substances (oxidronate de sodium et acide médronique). Toutefois, pour introduire cette modification, il est nécessaire de vérifier expérimentalement qu'il n'y a pas d'incompatibilité entre les 2 substances dans la même solution. De plus, l'industriel qui propose cette méthode la met en œuvre telle que décrite dans le projet.

Conclusion : aucune remarque ne sera faite sur ce point à la DEQM.

## **PRAZEPAM**

*PA/PH/Exp. 10C/T (13) 50 ANP*

La révision de cette monographie concerne :

- la Teneur : la limite inférieure est resserrée au vue des données de lots;
- l'Identification : la seconde identification est supprimée car cette substance n'est pas utilisée en officine;
- l'essai Aspect de la solution : cet essai est supprimé car la substance n'est pas utilisée par voie parentérale;
- l'essai des Substances apparentées : la méthode CCM est remplacée par une méthode CL, de type CLHUP;
- la rubrique Impuretés : ajout de l'impureté D.

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

### **ASPECT DE LA SOLUTION**

Le critère « *...la substance n'est pas utilisée par voie parentérale...* » n'est pas le seul pour supprimer cet essai.

La rubrique Conservation (à l'abri de la lumière) corrobore le fait que cet essai peut apporter des indications utiles sur la stabilité en raison d'un jaunissement possible.

Comme mentionné dans le Guide Technique, cet essai, apportant une indication sur la pureté générale en cours de conservation, est à maintenir.

### **SUBSTANCES APPARENTEES**

#### *Conformité du système*

Comme indiqué dans le rapport PA/PH/LAB 10C (13) 50 page 3, la hauteur du pic du prazépam est en dehors du domaine de linéarité du détecteur UV; la résolution telle que définie dans la méthode 2.2.46 ne peut être déterminée, il s'agit plutôt d'une "résolution apparente".

Aussi il est proposé :

- soit d'introduire dans le chapitre 2.2.46 la définition de la "résolution apparente" ;
- soit d'introduire dans la monographie la préparation d'une solution supplémentaire qui contiendrait des quantités similaires de l'impureté C et du prazépam et de faire effectuer le calcul de la résolution sur cette nouvelle solution.

## TRICLABENDAZOLE POUR USAGE VETERINAIRE

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 24 ANP

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

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

Cette substance, utilisée comme antiparasitaire contre la douve du foie, est enregistrée en France dans plusieurs spécialités, à la fois en médecine humaine (une seule spécialité) et en médecine vétérinaire.

Seule une monographie pour usage vétérinaire est proposée, le fabricant de la spécialité à usage humain n'ayant pas voulu fournir les informations nécessaires sur l'identité et la teneur réelle de certaines impuretés dans la substance active destinée à cette spécialité.

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

### CARACTERES

#### *Aspect*

Selon le document Exp. 10A/T (12) 134 – Table 2 (Résultats et Spécifications d'un fabricant), il est fait mention de l'aspect sous forme d'une poudre amorphe, ainsi qu'une coloration légèrement brune.

Aussi lire "poudre ~~crystalline~~ blanche ou ~~sensiblement blanche~~ légèrement brune".

#### *Polymorphisme*

Du fait de l'existence de plusieurs formes cristallines (selon les références bibliographies mentionnées dans le document Exp. 10A/T (12) 134) et de la forme amorphe, l'existence du phénomène de polymorphisme est à introduire.

La forme de point de fusion plus faible se convertit dans la forme de point de fusion élevée par recristallisation dans l'éthanol.

Aussi une dissolution dans l'éthanol puis séchage peut être proposé pour l'identification par IR.

### METAUX LOURDS

En conformité avec le Guide Technique (6<sup>ème</sup> édition 2011), un essai Métaux lourds avec une limite de 20 ppm est à ajouter, cet essai figure dans les spécifications des spécialités enregistrées pour un usage vétérinaire.

### IMPURETES

#### *Impureté B*

Il manque une fermeture de parenthèse.

Lire " 5-chloro-6-(2,3-dichlorophénoxy)-1H-benzimidazole-2-thiol"

Fin de la séance à 17h30

Rappel des dates retenues pour les séances en 2014

**Jeudi 3 avril 2014**

**Jeudi 3 juillet 2014**

**Jeudi 2 octobre 2014**