

Numero unique de document : CP032014033  
 Date document : 22/12/2014  
 Direction : Direction des Contrôles  
 Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation  
 Personnes en charge : Marie-Lise Miguères

**COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE**  
**Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie – N° 3**  
**Séance du 30 septembre 2014 en salle A012**

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Alain	ASTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Guillaume	SAINT-LORANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	SAUTOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tahmer	SHARKAWI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mamadou Lamine	TALL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre-Cyril	TCHORELOFF	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ali	TFAYLI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daniel	THIBAULT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	VACONSIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sofia	DICHOU	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yvan	GRANGE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lama	SARGI	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
<b>10 h15</b>	Début de la séance
<b>1</b>	Gestion des conflits d'intérêts
<b>2</b>	Adoption du compte rendu du CFP n°2 (CP032014023 du 02/06/2014)
<b>3</b>	<b>Préparations pharmaceutiques</b>
3.1	Préparations hospitalières :
3.1.1	Présence de lactose dans les préparations pédiatriques
3.1.2	Granulométrie des principes actifs
3.1.3	Formulation sans excipient dans les gélules à forte teneur en principe actif
<b>12h45</b>	Pause déjeuner
<b>14h00</b>	Reprise de la séance
3.2	Préparations officinales : Nouvelles formules à élaborer
<b>4</b>	<b>Pharmacotechnie</b>
4.1	Actualités des groupes européens rattachés au comité
4.2	<b>Dossiers à examiner en séance</b> : Pharmeuropa 26.3
4.2.1	Nouvelle monographie : « Comprimés de phosphate de sitagliptine monohydraté » 2927
4.2.1a	Sitagliptine comprimés projet de monographie Pha 26.3
4.2.1b	Sitagliptine comprimés résultats test dissolution (expert 1)
4.2.1c	Sitagliptine comprimés résultats test dissolution (expert 2)
4.2.1d	Sitagliptine comprimés résultats test dissolution (expert 3)
4.2.2	Projet de révision : « Spectroscopie Raman » 20248
<b>16h50</b>	<b>Fin de la séance</b>

## **Accueil des participants et ouverture de séance.**

La séance est ouverte à 10h15 par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (13) permet de respecter le quorum (7).

La communication par visio-conférence avec les représentants de l'ANSM du site de Vendargues n'a pas pu être établie pour cause d'intempéries.

Au nom du comité, la secrétaire de séance souhaite la bienvenue à Anne-Laure Camara, nouveau représentant de l'ANSM, qui assure la fonction de « référente scientifique qualité pharmaceutique galénique » à la Direction de l'évaluation de l'ANSM.

Elle signale également que Virna Cohen ne participera plus au comité car elle a rejoint le pôle « Génériques » de la DP5 de l'ANSM ; Sofia Dichou du pôle « Homéopathie, médicaments à base de plantes, préparations et ASMF » de cette même Direction rejoint le comité.

La secrétaire de séance informe les participants que la séance du comité est enregistrée (enregistrement sonore) conformément au règlement intérieur.

### **1 - Adoption du compte rendu du CFP N°2 du 02/06/2014 (CP032014023)**

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

### **2 – Gestion des conflits d'intérêts**

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les sujets étudiés.

Mme Blouet signale un lien d'intérêt potentiel avec l'excipient « mannitol ».

### **3 – Préparations pharmaceutiques**

#### **3.1 – Préparations hospitalières**

##### **3.1.1 – Présence de lactose dans les préparations pédiatriques**

L'objectif est de prendre une décision quant à l'utilisation du lactose dans les monographies pédiatriques du Formulaire National, notamment dans le cadre de leur utilisation chez le nouveau-né.

La discussion initiée à la précédente séance du comité se poursuit à la lumière de nouvelles informations présentées par un représentant de l'ANSM :

- une recherche bibliographique a été réalisée : l'étude de la littérature sur le sujet conduit à la prudence en cas de déficience en lactase et rappelle qu'il s'agit d'un excipient à effet notoire,
- une consultation des monographies de l'USP a été faite : celles-ci ne contiennent pas de formulation de préparations pédiatriques,
- la composition des différents laits maternisés « premier âge » a été examinée : seuls les laits prescrits aux nourrissons ayant des troubles digestifs présentent une teneur réduite en lactose ou en sont totalement dépourvus,
- une enquête auprès des Agences nationales du groupe OMCL « UPP » a été diligentée : les autrichiens et les allemands utilisent du lactose dans leurs préparations pédiatriques, les belges indiquent une contre-indication potentielle « en cas de déficit en lactase » dans leur Formulaire Thérapeutique Magistral, les portugais le proscrivent,
- différentes instances compétentes ont été consultées dont le Groupe de Travail Pédiatrie de l'ANSM (GT24 du 23/09/14) : les cliniciens, les galénistes et les pharmaciens hospitaliers du groupe ont voté à l'unanimité pour le maintien du lactose dans les préparations pédiatriques avec une seule contre-indication majeure : la galactosémie congénitale.

De nombreux échanges avec les participants s'ensuivent.

Une minorité de participants expriment à nouveau une réserve quant à l'utilisation du lactose dans les préparations hospitalières pédiatriques.

Au vu du rapport bénéfice/risque favorable, il est décidé, *in fine*, de continuer d'utiliser le lactose dans les préparations pédiatriques du Formulaire National. Dans les cas de galactosémie congénitale, de déficience en lactase ou pour les grands prématurés, une préparation magistrale avec un autre excipient peut être réalisée sur la prescription du pédiatre qui en a la connaissance.

### **3.1.2 – granulométrie des principes actifs**

Lors de la révision de la monographie des gélules de chlorhydrate d'amiodarone, la nécessité d'indiquer une spécification sur la granulométrie du principe actif dans la rubrique « CARACTERES » a été soulevée.

Deux membres font une présentation regroupant toutes les informations disponibles sur le chlorhydrate d'amiodarone, notamment :

- ses indications, les spécialités commercialisées et les formulations extemporanées décrites dans la littérature ainsi que leurs données de stabilité,
- ses propriétés physico-chimiques,
- les données de pharmacocinétique,
- un état des lieux des différents producteurs/fournisseurs,
- un exemple de granulométrie figurant sur le certificat d'analyse d'un lot de chlorhydrate d'amiodarone de qualité « Matière Première à Usage Pharmaceutique »,
- les différents paramètres en lien avec la granulométrie du principe actif.

La présentation a suscité les réflexions suivantes :

- ▶ dans le cadre de la préformulation, une étude de la dissolution *in vitro* menée dans des conditions rigoureuses pourrait permettre de s'affranchir des spécifications de granulométrie,
- ▶ la granulométrie du chlorhydrate d'amiodarone avait été fixée en fonction des spécifications inscrites dans les dossiers d'AMM des spécialités,
- ▶ la granulométrie s'avère être un paramètre critique pour certains principes actifs ; elle peut conditionner l'homogénéité du mélange et dans certains cas la biodisponibilité du principe actif,
- ▶ dans la littérature, il existe des controverses relatives aux relations entre biodisponibilité et granulométrie,
- ▶ il n'y a pas de spécifications de granulométrie dans les monographies de substances actives des Pharmacopées.

La décision d'indiquer ou non une spécification de granulométrie pour les principes actifs des monographies de préparations hospitalières sera rediscutée au prochain comité.

Pour la formulation des futures monographies de préparations pharmaceutiques, une démarche de développement galénique sera proposée lors d'un prochain comité.

### **3.1.3 – Formulation sans excipient dans les gélules à forte teneur en principe actif**

Le sujet concerne la présence ou non d'excipient dans les gélules à forte teneur en principe actif.

Dans la pratique hospitalière, ces gélules sont parfois réalisées sans excipient.

Il n'existe pas de recommandation officielle sur ce sujet.

Les points de discussion suivants sont abordés :

- en l'absence d'excipient, le contenu de la gélule correspond exactement à la dose thérapeutique ; le résultat est donc lots-dépendants et le volume apparent du principe actif peut être différent d'un lot à un autre,
- si la substance active possède des propriétés d'écoulement satisfaisantes, l'excipient n'est pas indispensable,
- dans le cas d'un lot de gélules préparées sans excipient, le contrôle analytique s'affranchit de l'essai de l'uniformité de teneur,
- un arbre décisionnel comportant des essais simples d'écoulement, de tassement et de mesure du volume apparent du principe actif pourrait être recommandé afin d'optimiser la formulation.

La présence d'excipient dans les gélules pédiatriques ne semble pas indispensable mais reste recommandée ; la responsabilité revient au pharmacien de faire une préparation avec ou sans support excipient.

### **Pause déjeuner 12h45 - Reprise de la séance 14h00.**

#### **Préparations hospitalières déclarées à l'ANSM**

Un représentant de l'ANSM fait une présentation sur les préparations hospitalières (PH) qui ont été déclarées à l'ANSM entre janvier 2012 et décembre 2013. Les informations présentées entrent dans le cadre du bilan réalisé tous les 2 ans par la Direction Produits en charge des préparations hospitalières. Elles concernent entre autres :

- le nombre des PUI qui ont déclaré des préparations hospitalières (PH): 121 PUI,
- les régions qui déclarent le plus grand nombre de PH : Ile de France et Nord-Pas de Calais,
- le nombre total de PH déclarées : 2059 dont 45% destinées à l'usage pédiatrique et 11% destinées à la gériatrie,
- les formes pharmaceutiques les plus déclarées : les gélules (53%), puis viennent les solutions (27%), les collyres (5%), les pommades (4%),...
- les voies d'administration : la voie orale reste prépondérante puis vient l'administration locale,
- les domaines thérapeutiques les plus déclarés : les maladies de l'appareil circulatoire (18%) et la dermatologie (13%),
- les 10 premières PH réalisées par le plus grand nombre de PUI :
  - o gélule de carmin de cochenille
  - o solution d'acide acétique
  - o solution de nitrate d'argent
  - o gélule ou suspension buvable de spironolactone
  - o solution de Lugol
  - o gélule ou suspension buvable de dexaméthasone
  - o gélule ou suspension buvable de captopril
  - o gélule ou poudre orale de bicarbonate de sodium
  - o solution de fluorescéine sodique
  - o vaseline salicylée
- les 10 premières PH réalisées en plus grand nombre d'unités :
  - o gélule de colistine + gentamicine
  - o collyre de ciclosporine
  - o gélule ou suspension buvable de captopril
  - o gélules d'hydrocortisone

- gélule ou suspension buvable de mercaptopurine
  - gélule ou suspension buvable de dexaméthasone
  - gélule ou suspension buvable de spironolactone
  - gélule d'amphotéricine B
  - gélule de bacitracine + céfalotine + gentamicine
  - gélules ou solution buvable de morphine
- la sous-traitance : 21 PUI sous-traitent 264 PH différentes.

Le bilan complet sera mis en ligne sur le site Internet de l'ANSM.

Un participant déplore le fait que la liste complète des préparations hospitalières déclarées ne soit pas publiée.

### **3.2 – Préparations officinales et/ou hospitalières**

#### **3.2.1 – Publication et révision de monographies**

Un représentant de l'ANSM fait une présentation sur la publication, la révision et les propositions de nouvelles formules au Formulaire National :

- 2 monographies ont été publiées au 1<sup>er</sup> juillet 2014 :
  - « solution buvable de glycérol à 0,634 g/mL »
  - « gélules de spironolactone (0,5 à 25 mg) »
- 4 monographies sont en cours de révision :
  - « gélules de chlorhydrate d'amiodarone (10 mg à 200 mg) »
  - « cérat cosmétique »
  - « cérat de galien »
  - « cérat de galien modifié »

La révision des cérats concerne la présence de borax (cf. réglementation REACH) ; des essais de suppression du borax et/ou son remplacement sont en cours.

La formulation des cérats repose sur la présence d'une phase lipophile majoritaire, d'une phase hydrophile minoritaire et cela en l'absence d'agent tensioactif en tant que tel pour stabiliser ces deux phases. Le borax serait, en plus de son activité antimicrobienne, stabilisateur de ces deux phases en formant un tensioactif avec les acides gras libres des cires.

Le développement de formules sans borax devra être compensé par l'ajout de composés (par exemple tensioactifs lipophiles, hydroxyde de sodium, acide sorbique, glycérol etc...) qui permettront de maintenir à la fois la bonne conservation antimicrobienne des cérats mais aussi la stabilité des deux phases.

Un représentant de l'ANSM rappelle la méthodologie à suivre pour vérifier et valider l'efficacité de la conservation antimicrobienne de la formule qui sera mise au point. Les référentiels sur lesquels il convient de s'appuyer sont présentés.

Les participants ont posé des questions portant sur :

- La monographie générale Préparations semi-solides pour application cutanée (Ph. Eur. 04/2010 : 0132) : l'absence de définition du terme Cérat et la classification des formes semi-solides dans cette monographie sont évoquées.
- Les difficultés de financement des travaux conduits (achat des matières premières et rémunération des ressources) par des étudiants, sous couverts des professeurs des universités, sont évoquées. Un représentant de l'ANSM convient que la question de la participation financière

de l'ANSM à ces travaux destinés à l'élaboration de nouvelles formules pour le Formulaire national sera posée sous réserve qu'un devis soit présenté.

### 3.2.2 – Proposition de nouvelles monographies de préparations pharmaceutiques

Deux demandes officielles d'inscription au Formulaire ont été reçues :

- « suspension buvable de pyriméthamine à 2 mg/mL » pour usage pédiatrique.
- « gélules de déhydroépiandrostérone (DHEA ou prastérone 0,025 g – 0,050 g) ».

Ces deux demandes feront l'objet d'une évaluation par l'ANSM (évaluation du besoin et des données thérapeutiques).

D'autres propositions de formules ont été faites par les participants du comité ; une étude de ces propositions sera réalisée et des priorités seront établies.

## 4 – Pharmacotechnie

### 4.1 – Actualités des groupes européens rattachés au comité

Un représentant de l'ANSM présente l'actualité européenne [DEQM, EMA et PIC/S (Schéma de Coopération de l'Inspection Pharmaceutique)].

- Direction Européenne de la Qualité du Médicament :

- célébration du 50<sup>ème</sup> anniversaire de la DEQM en octobre 2014,
- lancement d'un nouvel extranet début octobre,
- sujets en cours de discussion dans les groupes DEQM rattachés au comité :

○ groupe 12 de la DEQM : standardisation de la charge particulaire (particules non visibles) pour les préparations oculaires, demande d'ajout d'une rubrique préparation intravitréenne dans la monographie préparations parentérales, demande de standardisation des spécifications pour les endotoxines et pour la contamination particulaire des préparations intravitréennes, demande d'ajout de la forme « liposomes » dans le glossaire du terme « dispersion colloïdale », abandon du projet de modification de la définition des prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire,

○ groupe WAT : monographie « Eau PPI » : dans le cadre de l'harmonisation internationale, discussions sur l'utilisation du « carbone organique total » (COT) en contrôle final sur l'eau PPI mais les avis divergent fortement entre pharmacopées, révision de la rubrique « Production » pour y introduire la production de l'eau PPI par osmose inverse.

○ groupe BET : le groupe de travail sur les endotoxines propose de ne plus évoquer ce test dans les monographies spécifiques sauf exceptions. Dans ces cas, seule la méthode à utiliser serait évoquée mais les limites ne seraient pas précisées. Conjointement, la méthodologie pour le calcul des limites en endotoxines serait décrite plus précisément dans la monographie générale 5.1.10 (Endotoxines bactériennes-recommandations pour la réalisation de l'essai) et les monographies « Substances pour usage pharmaceutiques » et « Préparations parentérales » seraient elles aussi révisées pour appuyer cette question des limites en endotoxines.

- 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 :
  - le formulaire de déclaration des personnes qualifiées, destiné à attester de la conformité aux BPF partie II des fabricants de substances actives lors des demandes d'AMM, a été publié (Juin 2014) accompagné d'un document guide pour son utilisation,
  - une guideline sur la procédure "Active Substance Master File" ASMF (publication août 2014),
  - de nouvelles questions / réponses sur les fabricants de substances actives à usage pharmaceutiques et la vérification de leur statut sont aussi disponibles sur le site de l'EMA,
  - la 2ème version de la guideline sur l'utilisation du proche infrarouge (publication juin 2014),
  - une guideline sur la qualité des médicaments administrés par voie orale à libération modifiée.
  
- Textes adoptés en attente de publication :
  - les chapitres 3 et 5 des BPF partie I pour les questions de maîtrise des contaminations croisées,
  - le chapitre 8 des BPF partie I avec l'introduction d'une rubrique pour la gestion des ruptures de commercialisation,
  - les bonnes pratiques de distribution des substances actives à usage pharmaceutique,
  - la Guideline destinée à formaliser l'approche de gestion des risques pour évaluer le niveau approprié de BPF pour les excipients.
  
- Textes en cours de révision ou dont la révision est annoncée :
  - la définition de "Nouvelles substances actives" (révision en cours),
  - la guideline sur les données de stabilité à présenter dans les dossiers de demandes de variation (révision en cours),
  - la guideline sur la chimie des substances actives (révision annoncée),
  - la guideline sur la sélection d'un procédé de stérilisation pour produit fini, substance active et conditionnement primaire (révision annoncée),
  - la guideline sur la qualité et la bioéquivalence des produits topiques (révision annoncée),
  - des questions / réponses pour les mentions à indiquer sur les notices en cas de présence de chlorure de benzalkonium (excipient à effet notoire) dans les médicaments,
  - des questions / réponses pour les mentions à mettre sur les notices en cas de présence d'amidon de blé,
  - "reflection paper" sur l'utilisation de co-cristaux et autres formes d'état solide pour les substances actives dans les médicaments,
  - l'annexe 15 des BPF avec l'introduction des notions de PAT, QbD et maîtrise des contaminations croisées,
  - l'annexe 16 des BPF avec une clarification des questions de certification,
  - l'annexe 17 des BPF sur la libération paramétrique.

Un accord de coopération a été signé entre l'EMA et l'Agence Européenne de la Chimie (définition de stratégies communes notamment pour échanges d'informations sur des fabricants de substances actives).

L'ANSM organise un séminaire PIC/S sur la question des locaux dédiés qui réunit 47 inspectorats. La nouvelle version du guide PIC/S sur les bonnes pratiques de préparations dans les établissements de santé a été publiée le 1<sup>er</sup> mars 2014.

Les participants demandent des précisions sur :

- la justification de la classification des préparations intravitréennes dans les préparations parentérales (et non pas dans les préparations oculaires). Cette classification semble liée à la voie d'administration,
- les exigences qui s'appliquent aux pharmaciens hospitaliers pour l'achat des matières premières pour usage pharmaceutique au regard de ce qui est demandé aux Pharmaciens Responsables des établissements pharmaceutiques : les pharmaciens hospitaliers peuvent-ils se contenter d'un certificat BPF des fabricants de substances actives ou faut-il qu'ils réalisent des audits de ces fabricants ? Il est rappelé que la réglementation pour les pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques ne s'applique pas aux pharmacies hospitalières. Seules les Bonnes pratiques de préparation (BPP) s'appliquent,
- le projet de révision des BPP. Un représentant de l'ANSM confirme qu'une révision est prévue en deux temps : une première révision portera sur l'actualisation des référentiels réglementaires puis une seconde révision ciblera les autres aspects qui nécessitent clarification ou amélioration,
- le contenu du guide PIC/S sur les bonnes pratiques de préparations dans les établissements de santé. La question de son opposabilité est également posée. Il est rappelé que les documents PIC/S ne sont pas opposables. Ce sont des documents destinés essentiellement aux inspectorats. Les documents destinés au public ont vocation à servir de guide pour l'interprétation des référentiels opposables,
- l'historique de création du PIC/S : La Convention d'Inspection Pharmaceutique a été créée dans les années 1970 puis le Schéma de Coopération de l'Inspection Pharmaceutique lui a succédé en 1995. Ce Schéma de Coopération est un accord informel entre autorités de santé plutôt qu'un traité officiel de reconnaissance mutuelle entre pays.

## **4.2 – Dossiers à examiner en séance (Pharmeuropa 26.3)**

### **4.2.1 – Nouvelle monographie des « Comprimés de phosphate de sitagliptine monohydraté »**

La monographie est soumise au comité Préparations Pharmaceutiques / Pharmacotechnie pour recueillir les commentaires relatifs au Test de dissolution.

Un représentant de l'ANSM rappelle le contexte d'élaboration des monographies de produit fini de la Pharmacopée Européenne. Suite à la phase pilote, désormais achevée, la DEQM a décidé de poursuivre l'élaboration de monographies de produits finis uniquement pour ceux contenant des substances actives qui sont en procédure P4 (monofabricant).

Chaque monographie de produit fini couvrira plusieurs formulations et dosages d'une même forme pharmaceutique quand cela sera possible. Seules des monographies de produits finis pour lesquels la substance active possède déjà une monographie en cours d'élaboration ou déjà publiée seront développées.

Suite à cette phase pilote, le groupe de travail a rédigé une « Note for guidance » pour permettre aux évaluateurs et aux utilisateurs de comprendre le contexte d'utilisation de ces monographies de produit fini. Ce document sera publié sur le site Internet de l'EDQM.

Cette « Note » précise que même si une monographie de produit fini existe déjà dans la Pharmacopée Européenne, le demandeur d'AMM de ce produit devra présenter aux autorités d'enregistrement un dossier qualité complet y compris les données de validation.

Pour les substances apparentées, les monographies de la Pharmacopée Européenne ne sont pas développées pour prendre en compte toutes les impuretés potentielles des produits finis et donc tout nouveau fabricant devra prévoir des essais complémentaires pour suivre les produits de dégradation autres que ceux décrits dans la monographie du produit fini (par exemple les produits de dégradation liés aux excipients ou matériaux de conditionnement). Il sera de la responsabilité du demandeur d'AMM d'évaluer quelle seront les substances de dégradation qui seront à suivre en stabilité et cette évaluation sera partie intégrante du dossier d'AMM soumis à l'autorité compétente.

Les spécifications proposées dans les monographies sont les spécifications à fin de péremption.

Si une méthode est préconisée dans la monographie du produit fini pour le test de dissolution alors elle sera d'application obligatoire sauf si justifiée ou autorisée par l'autorité compétente. Le test de dissolution devra être discriminant pour assurer la détection de variabilités entre lots.

La monographie de la sitagliptine substance active est en cours d'élaboration et a été publiée lors d'un précédent Pharmedia (26.1 – Janvier 2014). Le princeps des comprimés de sitagliptine est actuellement commercialisé sous forme de comprimés dosés à 25 mg, 50 mg et 100 mg. La monographie couvre donc ces trois dosages.

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

#### **DEFINITION**

Ajouter que les comprimés de sitagliptine satisfont aux exigences de la monographie *Préparations pharmaceutiques (2619)*.

Lire : « Ils satisfont aux exigences de la monographie Comprimés (0478) **et de la monographie Préparations pharmaceutiques (2619)** ainsi qu'aux exigences supplémentaires suivantes.

#### **DISSOLUTION**

*Milieu de dissolution*

Pourquoi un milieu HCl à  $10^{-2}$  molaire a-t'il été choisi (c'est normalement  $10^{-1}$  dans la pharmacopée) ?  
Confirmer qu'il n'y a pas d'erreur.

### **4.2.2 – Projet de révision : monographie « Spectroscopie Raman » (2927)**

Un représentant de l'ANSM présente le projet de révision de la méthode générale de la spectroscopie Raman. La révision est pilotée par le groupe PAT qui a sollicité le groupe VSADM pour le volet technique du texte.

Deux participants du Comité ont travaillé à la révision et ont fait des propositions de modifications du texte.

Les points soumis à modifications sont présentés ; ils concernent :

- les généralités de la technique,
- la description de l'appareillage,
- la qualification de l'appareillage,
- la préparation de l'échantillon préalablement à son analyse

Tous les commentaires reçus seront transmis à la DEQM avant fin novembre.

## **5 – Date du prochain comité**

La prochaine réunion du CFP « Préparations pharmaceutiques-Pharmacotechnie » est fixée au 8 janvier 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**