



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

SAINT DENIS, le 2 Mai 2008

DIRECTION DES LABORATOIRES  
ET DES CONTROLES

UNITÉ PHARMACOPÉE

## COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOPÉE

### ASSEMBLÉE PLÉNIÈRE

Réunion du Mardi 19 Février 2008

---

---

### SOMMAIRE

1.	Liste des participants	2
2.	Point 1 : Ouverture de la séance par le Président	3
3.	Point 2 : Pharmacopée française, 10 <sup>ème</sup> édition	3
4.	Point 3 : Règlement Intérieur de la CNP	14
5.	Point 4 : Sujets scientifiques d'actualités (DLC)	14
6.	Point 5 : Groupes nationaux apportant leur avis à la PE	15
7.	Point 6 : Questions diverses	18
8.	Relevé d'Avis	19

## LISTE DES PARTICIPANTS

### 1) Membres de droit :

Mme TISSIER (représentant le Directeur général de l'Afssaps)  
 Mme DERBICH (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens)  
 M. GARNON (Office National Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales)

### 2) Membres, avec voix consultative, représentant les secteurs d'activités concernés :

Mme CARPENTIER (Les Entreprises du Médicament)  
 M. VILLATTE (Union des Industries Chimiques)

### 3) Membres choisis en raison de leur compétence scientifique ou technique :

Mme BAILLET-GUFFROY  
 M. BAILLEUL  
 M. BELLENOT  
 Mme BRUM  
 M. CHAMINADE  
 M. CHAUMEIL  
 M. COSTENTIN  
 M. DUBOST  
 Mme DUFAT  
 Mme FOURASTÉ (représentée par Mme BERNARDES)  
 M. FOURNEAU  
 Mme GAYOT  
 M. MOULIS (Vice-Président)  
 M. NICOLAS  
 M. RAMBOURG (Président)  
 M. WENIGER

### Secrétariat scientifique de la Commission :

Mme LÊ  
 Mme ARMEL  
 Mme CLEMENCIN  
 Mme SAINT REQUIER  
 Mme VILAIN

### Excusés :

Mme COHEN (Direction générale de la Santé)  
 M. POSTAIRE (Ministère chargé de la Recherche et Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)  
 M. le Directeur de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes  
 Mme CHIAPPINI (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments - AFSSA)  
 Mme GUIRAL-TREUIL (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire)

La séance est ouverte à 10 heures, Salle N° 1 de l'Afssaps.

Aucun conflit d'intérêt majeur de nature à faire obstacle à la participation des membres et experts aux débats n'a été relevé pour cette séance.

**POINT 1 : OUVERTURE DE LA SÉANCE par le Président de la Commission, M. Patrick RAMBOURG.**

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance en faisant un état des lieux de la réflexion en cours sur la publication des Tableaux de posologie. Il mentionne que ce sujet fera l'objet d'un point spécifique lors de la séance plénière du mois de juin.

Deux membres rappellent leur intérêt pour ces tableaux dans le cadre des enseignements, mais également pour faciliter l'interprétation de posologies non harmonisées de certains RCP de spécialités.

Le représentant du Conseil de l'Ordre soutient le maintien d'un référentiel officiel de posologie.

**POINT 2 : PHARMACOPEE FRANÇAISE : 10<sup>ème</sup> Edition.**

**2.1. GROUPES RATTACHÉS A LA COMMISSION NATIONALE : Programme de travail**

**FORMULAIRE NATIONAL :**

***Point réglementaire*** : Clarification du statut des préparations hospitalières et officinales en lien avec la publication du Formulaire national.

Le Service des Affaires Juridiques (SAJE) de l'Afssaps présente les différentes définitions juridiques des préparations magistrales, hospitalières et officinales au regard de la Directive 2001/83/CE modifiée portant code communautaire du médicament à usage humain et du Code de la Santé publique.

Cette présentation fait suite à la réunion du groupe « Formulaire National » du 27 novembre 2007 au cours de laquelle la question suivante a été posée : « Les préparations hospitalières (PH) qui sont ou seront décrites dans le Formulaire national acquièrent-elles le statut de préparations officinales (PO) du fait de cette inscription ? ». En effet les PO sont dorénavant décrites uniquement dans la Pharmacopée ou dans le Formulaire national, condition impérative depuis l'Ordonnance 2007- 613 du 26 avril 2007.

LE SAJE retrace l'historique des définitions des préparations magistrales (PM), officinales (PO) et hospitalières (PH) et leur encadrement réglementaire.

Les deux premières sont définies dans le code communautaire des médicaments à usage humain (Directives 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE) pour les exclure de son champ d'application.

Ainsi l'article 2 prévoit que « Les dispositions de la présente directive s'appliquent aux médicaments à usage humain produits industriellement et destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres »,

et l'article 3 du titre II indique : « *La présente directive ne s'applique pas :*

1) *aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément **formule magistrale**);*

2) *aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (dénommés communément **formule officinale**);..... »*

Ainsi le champ de la directive est limité aux médicaments fabriqués industriellement (spécialités pharmaceutiques), ce qui permet aux Etats membres d'encadrer selon des normes nationales et non encore harmonisées par la directive les PM et les PO.

De son côté, la préparation hospitalière est une spécificité française, apparue dans le Code de la Santé Publique en 1992. En 1998, la loi de sécurité sanitaire a rendu obligatoire leur déclaration à l'Afssaps par les pharmacies à usage intérieur (PUI), mesure effective depuis 2004.

Depuis avril 2007, le législateur a modifié la définition des PO comme suit :

*«Tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».*

En novembre 2007, des principes de bonnes préparations ont été publiés. Les bonnes pratiques de préparation s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans des pharmacies à usage intérieur ou dans des officines de pharmacie. Le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries, dans les conditions de ces Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), est fixé à 300 unités galéniques par lot.

A la lecture des textes du Code de la Santé Publique (CSP), il apparaît que les PO sont réalisées dans les officines de ville, tandis que les PH sont réalisées dans les PUI, qui peuvent également réaliser des PM. En revanche, il n'est pas mentionné dans les attributions des PUI que ces dernières peuvent préparer des PO (articles R. 5126-8 et R. 5126-9)

Il est à noter que jusqu'en 1992, les attributions des pharmacies hospitalières et des officines de ville étaient identiques, les pharmacies hospitalières ayant pour vocation de préparer plus particulièrement les médicaments dispensés aux patients de l'hôpital.

Actuellement, les PUI peuvent exécuter des préparations à la demande des officines de ville.

Il est rappelé que le Formulaire national est un référentiel de qualité décrivant des modes opératoires et des méthodes de contrôles : y sont inscrites des formules de préparations n'ayant pas d'AMM, préparées en petites séries, et pour lesquelles un intérêt thérapeutique tant en ville qu'à l'hôpital a été identifié. Ces formules peuvent répondre à la définition des PO ou des PH.

En conclusion, le statut des préparations officinales ou hospitalières ne peut être défini qu'au regard des définitions mentionnées dans le CSP, et non en vertu de leur inscription au Formulaire national. Des formules de préparations hospitalières peuvent donc être inscrites dans le Formulaire national.

Le problème des APSI (Allergènes Préparés pour un Seul Individu) est évoqué : leur définition s'apparente à celle de la PM, même s'ils sont préparés par lots.

LE SAJE indique qu'il existe en France un encadrement réglementaire spécifique pour ces préparations, avec autorisation données par l'Afssaps.

Un membre estime que la législation sur les Produits Officinaux Divisés (POD) devrait être revue, leur liste n'étant plus en phase avec le contenu de la Pharmacopée et du Formulaire national.

Le président réaffirme le rôle du Formulaire national en tant que référentiel pour un certain nombre de préparations, qu'elles soient réalisées dans les officines de ville ou les pharmacies à usage intérieur. Il insiste également sur la nécessité, après les multiples modifications de parties d'articles du code de la santé publique concernant les préparations, de revoir l'ensemble des définitions afin d'avoir un dispositif cohérent et plus facilement compréhensible. Il signale la constitution d'un groupe de travail « Préparations pharmaceutiques » au sein de la Pharmacopée européenne.

---

## **2.2. TEXTES : ADDITIONS A LA PHARMACOPEE FRANÇAISE**

### **2.2.1. DROGUES ET EXTRAITS D'ORIGINE VÉGÉTALE**

#### **– GALANGA (RHIZOME DE)**

Le rapporteur présente le contexte d'élaboration de la monographie.

Cette plante chinoise est inscrite sur la Liste des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française. Elle est utilisée en France et en Europe depuis de nombreuses années. Des monographies de cette plante sont publiées dans la Pharmacopée chinoise, japonaise helvétique et dans le Deutsche Arzneimittel Codex (DAC).

La monographie a été élaborée par le Laboratoire national de Contrôle (Unité de Physicochimie de Saint-Denis) à partir des échantillons fournis par l'Agence chinoise (SDA). Les identifications A et B ont été rédigées par un expert.

Suite à l'enquête publique, il a été décidé d'introduire un étalon interne dans le dosage du cinéole par chromatographie en phase gazeuse dans l'huile essentielle.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.*

## – LIPPIA ALBA (FEUILLE DE)

L'étude de cette plante et l'élaboration de la monographie entre dans le cadre des travaux financés par le Conseil scientifique de l'Afssaps.

Un Laboratoire de Pharmacognosie a répondu à l'appel d'offre et a travaillé sur l'élaboration de cette monographie.

Le rapporteur rappelle le contexte de l'élaboration de la monographie. Il s'agit d'une plante médicinale dont l'usage traditionnel est largement répandu en Amérique centrale et du sud, en particulier, dans les Caraïbes, la Martinique, la Guadeloupe et la Guyane. Son nom créole « *twa tass* » signifie qu'il faut en boire trois tasses pour obtenir une bonne efficacité.

Un travail important a été effectué par un doctorant sur la phytochimie de la plante. De nombreux échantillons en provenance de Guadeloupe, de Martinique et de Guyane ont été analysés et les données bibliographiques importantes ont permis de répertorier les composés chimiques et les composants variés de l'huile essentielle. Il est apparu que cette plante présentait une multitude de chimiotypes qui ont été classés en sept chimiotypes dont deux seulement correspondent aux échantillons analysés. Seuls ces deux chimiotypes sont décrits dans la monographie.

Le dosage colorimétrique proposé permet de doser les dérivés totaux de l'acide ortho-dihydroxycinnamique qui selon la littérature participeraient largement à l'activité neuro-sédative de la plante.

Les identifications A et B ont été rédigées en collaboration avec le laboratoire de Pharmacognosie de Lille, un laboratoire de Guadeloupe et un expert.

La chromatographie sur couche mince de l'identification et de l'essai permet de déterminer le chimiotype (carvone et citral) et de rechercher une falsification potentielle par l'*Aloysia triphylla*.

Ce travail a constitué en partie la thèse du doctorant qui a pu aussi signer quatre publications relatives à l'étude de cette plante.

Une question est posée concernant les modalités d'études des propriétés neuro-sédatives de cette plante. Il est répondu qu'il s'agissait d'études pharmacologiques préliminaires *in vitro* sur les dérivés ortho-hydroxycinnamiques majoritaires, effectuées sur des récepteurs de benzodiazépines et des récepteurs morphiniques.

*Sous réserve des corrections rédactionnelles proposées, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.*

## **2.2.2. LISTE DES PLANTES MÉDICINALES**

### **INSCRIPTIONS SUR LA LISTE A**

Un certain nombre de plantes chinoises sont à l'étude dans le cadre du programme de travail de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), et un groupe d'experts européen spécialistes en MTC (Médecine Traditionnelle Chinoise) a été mis en place par la Commission de la Pharmacopée Européenne. Ce groupe a pour mission de poursuivre l'élaboration de monographies pour ces plantes afin de garantir une qualité acceptable, nécessaire tant dans un cadre d'enregistrement de médicament que lors de la fabrication de préparations magistrales ou officinales en contenant.

Les deux plantes qui sont présentées ci-après sont donc à l'étude au niveau européen ; les projets de monographies ont déjà été publiés dans Pharmeuropa pour enquête publique et sont en cours de finalisation. Elles s'ajoutent aux autres plantes chinoises inscrites récemment sur la liste des plantes médicinales : Notoginseng, Carthame, Bistorte, Sanguisorbe, Schisandra, Fraxinus rhynchophylla.

Ces deux plantes sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise. Elles sont déjà connues en Europe et utilisées largement dans certains états membres.

Un dossier bibliographique réunissant toutes les données scientifiques a été élaboré pour chacune des plantes et a été examiné au préalable par le groupe de travail. Ce dossier est présenté en séance.

#### **– ARNEBIA EUCHROMA (RACINE DE)**

Des monographies de cette plante sont publiées dans les Pharmacopées chinoise et japonaise.

Cette plante appartient à la famille des boraginacées, elle est donc susceptible de contenir des alcaloïdes pyrrozilidiniques toxiques.

Les données bibliographiques étudiées mettent en évidence les composés chimiques principaux qui sont des naphthoquinones (avec plus de 10 structures différentes dont la shikonine), des alcaloïdes pyrrozilidiniques (0,0006 pour cent) et d'autres composés comme les benzophénones, dérivés de l'acide caféique ainsi que des composés phénoliques.

Concernant la pharmacologie, les études sont nombreuses et décrivent des mécanismes d'action variés, beaucoup de brevets sont déposés ; les activités identifiées sont principalement à effet anti-inflammatoire, cicatrisante, anti-bactérienne et anti-fongique.

Les indications thérapeutiques traditionnelles retrouvées dans la littérature concernent principalement les affections cutanées, eczéma, rougeurs, brûlures légères (utilisation par voie cutanée), mais également le traitement de la fièvre (sous forme de décoction administrée par voie orale).

Les données de toxicologie ne mettent pas en évidence de risques majeurs. Cependant, les teneurs même faibles en alcaloïdes pyrrozilidiniques incitent à prendre les précautions nécessaires.

Ainsi, compte tenu des indications de la plante par voie topique, le groupe de travail propose l'inscription de cette plante sur la Liste A des plantes médicinales en mentionnant son utilisation exclusive en usage externe (selon la même approche que la Grande Consoude appartenant à la même famille).

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription d'Arnébia euchroma sur la Liste A des plantes médicinales avec les restrictions d'utilisation précitées.*

#### **– ASTRAGALUS MONGHOLICUS (RACINE DE)**

Cette plante appartient à la famille des fabaceae.

185 publications depuis 2005 sont disponibles sur cette plante. Elle est utilisée traditionnellement sous forme de racine sèche, entière ou fragmentée.

Cette plante fait l'objet de monographies publiées dans les Pharmacopées chinoise, japonaise et dans l'American Herbal Pharmacopoeia.

De nombreuses méthodes analytiques ont été utilisées pour permettre son analyse phytochimique et ont permis d'identifier ses constituants majeurs : les principaux constituants chimiques présents dans la plante sont des polysaccharides, des saponines triterpéniques (astragalosides de 1 à 4), des isoflavones, des acides aminés et de la choline.

Les activités de la plante selon les publications seraient principalement liées à l'activité des astragalosides ou des isoflavones.

La pharmacologie met en évidence des activités variées : action sur le système immunitaire, le système cardiovasculaire, un effet hépatoprotecteur, des propriétés anticoagulantes et antivirales.

Les données de toxicologie ne montrent pas de risques majeurs. Aucune alerte connue sur cette plante n'a été identifiée.

Il existe de nombreux compléments alimentaires contenant cette plante disponibles en Europe.

Utilisation traditionnelle chinoise : affection bronchique et syndrome grippal.

En conclusion, le groupe de travail n'a pas émis d'objection à l'usage médicinal de la plante. Aucun usage alimentaire traditionnel n'a été identifié dans la bibliographie.

Le Groupe de travail est favorable à l'inscription de la plante *Astragalus mongholicus* (racine de) sur la Liste A des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription de l'Astragalus mongolicus sur la Liste A des Plantes Médicinales.*

La question des conséquences de l'inscription de ces plantes sur la liste des plantes médicinales sur le circuit de distribution et sur leur statut est évoquée.

Le Secrétariat de la Commission rappelle que :

- L'inscription de la plante sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française permet de valider officiellement l'usage médicinal de cette même plante. Cet usage est à considérer uniquement de façon traditionnelle, le plus souvent en l'état et sous forme de tisane.
- De ce fait et tel que prévu dans l'article L.4211-1 5° du Code de la Santé publique, les plantes inscrites sur cette liste font partie du monopole pharmaceutique. Cette inscription permet donc de définir et de restreindre le circuit de distribution de ces plantes médicinales dans leurs conditions de présentation et d'utilisation.
- Cependant cette réglementation n'empêche nullement que cette même plante puisse être présente dans un complément alimentaire sous une autre forme de présentation et avec des allégations et une composition différente dès lors que le produit répond aux exigences du décret relatif aux compléments alimentaires du 20 mars 2006 et est autorisé dans ce cadre.

Il est rappelé que le décret prévoit que les plantes possédant une action pharmacologique et avec un usage thérapeutique exclusif ne peuvent être intégrées dans un complément alimentaire.

Ce décret prévoit également l'élaboration par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'un arrêté listant des substances et des plantes autorisés dans les compléments alimentaires.

- Dans le cadre de la Directive 2004/24/CE « médicaments traditionnels à base de plantes » (en cours de transposition), une plante médicinale utilisée traditionnellement pourra être présente dans une formule de médicament après dépôt d'un dossier d'AMM et autorisation selon les modalités définies dans cette directive.

### **2.2.3 HOMÉOPATHIE**

#### **– LOBÉLIE ENFLÉE PPH**

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Un premier projet avait été mis en enquête publique en juin 1999 mais l'adoption avait été suspendue dans l'attente de la confirmation de la pathogénésie. Le caractère homéopathique de la souche a été confirmé dans le cadre des nouveaux enregistrements.

Un projet actualisé qui tient compte des nouvelles exigences appliquées aux monographies a été remis en enquête publique.

La drogue de départ est à l'état frais, non séchée.

Sur la teinture mère, les alcaloïdes totaux exprimés en lobéline sont dosés par titrimétrie en milieu non aqueux.

Il existe une monographie à la Homöopathisches Arzneibuch (HAB) mais la drogue de départ est la plante entière ; la teinture mère est fabriquée selon la méthode 3a et le dosage est spectrophotométrique.

Un membre fait remarquer que dans l'essai « Perte à la dessiccation » des drogues végétales, la température de chauffage à l'étuve s'exprime dorénavant avec une seule valeur : 105°C (sous entendu + ou - 2°C) et non plus avec la fourchette 100-105°C.

Cette modification sera intégrée aux monographies de souches homéopathiques après confirmation par le groupe d'experts Homéopathie.

Le vice-président fait remarquer que les teneurs sont indiquées avec un seul chiffre significatif. Dans le cas présent et compte-tenu de la méthode de dosage une précision plus grande ne sera pas indiquée.

Un membre regrette l'utilisation de l'éther dans le dosage.

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.*

### **2.3. TEXTES : MODIFICATIONS DE LA PHARMACOPEE FRANÇAISE**

#### **2.3.1. HOMÉOPATHIE**

##### **- ASPÉRULE ODORANTE PPH**

Des commentaires sont formulés sur le dosage: il sera précisé que le pH de la phase mobile A est de 2,0 (au lieu de 2) et les 2 dernières lignes du gradient seront supprimées.

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

##### **- BOLDO PPH**

La drogue est conforme à la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Le dosage de la teinture mère est une transposition du dosage de la drogue.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

##### **- CACTUS À GRANDES FLEURS PPH**

La drogue est à l'état frais.

Sur la teinture mère, un dosage des flavonoïdes totaux exprimés en rutine par spectrophotométrie ultraviolette a été développé. L'utilisation de la rutine SCR comme témoin a été préférée à une absorbance spécifique.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

#### – GRANDE BARDANE PPH

La drogue est à l'état frais et des précisions sont apportées sur le moment de la récolte. Les cétohexoses sont dosés dans la teinture mère en l'absence de mise en évidence d'autres traceurs plus spécifiques.

Pour plus de clarté, il sera précisé après :

C = concentration de la solution à examiner en mg/ml, déterminée sur la courbe d'étalonnage **établie selon les concentrations de la solution témoin.**

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

#### – GRANDE CAPUCINE PPH

Le dosage retenu pour la teinture mère est très spécifique. Il s'agit du dosage par chromatographie liquide avec détection UV de la glucotropéoline exprimée en sinigrine. La sinigrine est un nouveau réactif dont la pureté est déterminée par le procédé de normalisation.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

#### – PHYTOLAQUE PPH

La drogue est à l'état frais et les baies sont récoltées à maturité.

Sur la teinture mère, un dosage des flavonoïdes totaux exprimés en rutine par spectrophotométrie ultraviolette a été développé. Le calcul est effectué en référence à la rutine SCR.

L'identification des saponosides remplace celle des flavonoïdes.

La monographie de la HAB ne précise pas le moment de la récolte et ne prévoit pas de dosage de la teinture mère.

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

#### – RHODODENDRON PPH

La monographie a été republiée en 2002 sans dosage.

La révision porte sur l'ajout d'un dosage des tanins selon la méthode de la Ph. Eur. 2.8.14. Une seule identification du quercétol et de l'acide chlorogénique par CCM a été conservée.

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

**– SOLIDAGE VERGE D'OR PPH**

Sur la teinture mère, les flavonoïdes totaux exprimés en hypéroside sont dosés par spectrophotométrie.

Les composés phénoliques sont identifiés par CCM et permettent de mettre en évidence une éventuelle falsification par *Solidago gigantea* et par *Solidago canadensis*.

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

**– DIODURE DE DIMERCURE PPH**

Le dosage a été révisé. Il s'agit d'un dosage en retour de l'excès d'iode et la chute de burette est plus faible.

*Sous réserve de ces corrections, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

**– MAGNÉSIUM (HYDROGENOPHOSPHATE) TRIHYDRATÉ PPH**

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

**– MERCURE MÉTALLIQUE PPH**

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie ainsi modifiée.*

## **2.4. TEXTES : SUPPRESSIONS AU SEIN DE LA PHARMACOPEE FRANÇAISE**

### **2.4.1. MONOGRAPHIES FRANÇAISES A SUPPRIMER : ADDENDUM 6.2 DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE**

- ADRENALINE**
- HUILE ESSENTIELLE DE SAUGE D'ESPAGNE**

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à la suppression de ces deux monographies.*

### **2.4.2. MONOGRAPHIES FRANÇAISES A SUPPRIMER : AUTRE TEXTE**

- DIHYDROERGOTOXINE (MÉSILATE DE)**

remplacée par la monographie de la Pharmacopée européenne CODERGOCRINE (MÉSILATE DE) (2060).

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à la suppression de la monographie.*

**POINT 3 : RÉGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOPÉE.**

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption du règlement intérieur (dont la version révisée prend en compte les dispositions du décret n°2006-672 du 8 juin 2006 relatif à la création, à la composition et au fonctionnement de commissions administratives à caractère consultatif).*

---

**POINT 4 : SUJETS SCIENTIFIQUES D'ACTUALITÉS POUR LA DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES**

Un expert de la DLC présente le résultat de ses travaux concernant la recherche des esters de mésilate dans le Nelfinavir et dans le contexte de l'alerte du Viracept™.

En juin 2007, un contaminant, le méthanesulfonate d'éthyle (EMS) ou ester éthylique de l'acide méthanesulfonique, a été retrouvé dans la spécialité Viracept™ commercialisée en France par les laboratoires Roche.

Cette impureté est connue pour être un composé mutagène et carcinogène chez l'homme. La substance active de ce médicament est le mésilate de nelfinavir, antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase. A la suite de signalements, une alerte a été lancée en Europe et un rappel des lots contaminés a été effectué. Cette contamination est intervenue lors de la production du mésilate de nelfinavir utilisé pour fabriquer la spécialité pharmaceutique.

Les laboratoires de l'Afssaps ont été sollicités pour évaluer le taux de contamination des lots incriminés. Ils ont développé une méthode par chromatographie en phase gazeuse, utilisant une détection par spectrométrie de masse; la sensibilité de la méthode développée est telle qu'elle permet la détection de traces d'EMS dans le produit fini.

La méthode s'est avérée spécifique et permet désormais de quantifier des concentrations en EMS comprises entre 5 ppm et 100 ppm dans le produit fini.

La présentation n'a pas suscité de commentaires de la part des membres de la Commission.

## **POINT 5 : GROUPES NATIONAUX APPORTANT LEUR AVIS À LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE**

### **PHARMACIE CHIMIQUE A, B, C**

#### **Impuretés génotoxiques dans les substances actives & Politique de révision des monographies**

Un évaluateur de l'Afssaps présente le bilan des réflexions sur les impuretés génotoxiques.

En raison de la mise en application de la Note explicative du Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) de l'EMA « Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities » (CPMP/SWP/5199/02, EMA/CHMP/QWP/251344/2006) depuis le 1er janvier 2007, la Délégation française de Pharmacopée avait interrogé la Commission européenne de Pharmacopée en novembre 2006 afin que soit élaborée une procédure permettant la prise en compte de cette note explicative pour les monographies de Pharmacopée.

En effet, la note explicative de l'EMA (European Medicines Agency) s'adresse aux nouvelles substances actives, mais également aux nouvelles demandes d'AMM de substances actives existantes qui présentent un risque de présence de nouvelles impuretés génotoxiques ou de teneur plus élevées d'impuretés génotoxiques, comparativement aux médicaments déjà enregistrés de la même substance active. Ce principe s'applique également aux variations des AMM existantes.

De plus, bien qu'il soit également précisé qu'il n'y a pas lieu d'appliquer cette note explicative de façon rétrospective aux produits finis déjà autorisés, l'ajout de la mention « unless there is a specific cause of concern » laisse entrevoir l'éventuelle question des impuretés génotoxiques dans les substances existantes donc susceptibles d'avoir une monographie publiée dans la Pharmacopée Européenne.

Par ailleurs, à plusieurs reprises lors de l'examen des projets de révision de monographies, les experts français des groupes de travail constatent que parmi les impuretés mentionnées dans la liste de transparence sous la rubrique « autres impuretés décelables », certaines d'entre elles présentent une structure considérée comme potentiellement génotoxique, pour lesquelles une limite appropriée serait à définir.

Une réunion exploratoire a été organisée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) le 4 juillet 2007 et a fait l'objet d'un compte-rendu. L'objectif principal de ce compte rendu est de définir une approche sur la façon de traiter le problème des impuretés potentiellement génotoxiques dans les groupes d'experts européens aussi bien lors de l'élaboration de nouvelles monographies que lors de la révision des monographies existantes, notamment face aux commentaires des Autorités nationales de Pharmacopée. Une « table de décision », figurant en annexe, présente une esquisse de certaines situations courantes auxquelles se trouvent confrontés les Groupes d'Experts, avec les réponses proposées, la base de la politique restant le guideline du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Ce document a été soumis à la Commission européenne de Pharmacopée lors de sa session de novembre 2007. L'approbation finale de la démarche proposée est reportée dans l'attente de la consultation du groupe de travail Qualité et du groupe de travail Sécurité de l'EMA.

Par ailleurs le groupe de travail Sécurité (SWP) a élaboré un document sous forme de Questions/Réponses dans le but de clarifier certains aspects de la Note explicative. Une première version (doc. Réf. EMA/CHMP/SWP/431994/2007) est disponible sur le site internet de l'EMA.

Dans ce contexte, les experts des trois groupes nationaux de Pharmacie Chimique ont été sollicités pour commenter les propositions du compte rendu. Les différentes remarques émises peuvent être résumées de la façon suivante.

1- Il est signalé qu'un groupe d'experts issus de l'industrie pharmaceutique a proposé une procédure de contrôle des impuretés potentiellement génotoxiques (IPG) applicable à tous les stades de développement d'une molécule (Müller et al., 2006, publication mentionnée dans la note explicative). Ce document définit en outre une approche de « stage threshold of toxicological concern (TTC) » qui, tenant compte de la durée d'exposition du patient à l'impureté génotoxique, propose une valeur décroissante de la quantité journalière admissible pour cette impureté avec l'allongement du traitement. Cet aspect intéresse les essais cliniques de courte durée, voire en administration unique, car le calcul du TTC de 1,5 µg/jour s'appuie sur une analyse de risque supposant une exposition continue sur 70 ans, ce qui est très sévère dans le cadre des essais cliniques.

Il apparaît souhaitable que la note explicative de l'EMA évolue en tenant compte de cette approche « stage TTC » vers une note ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

2- L'utilisation de bases de données d'analyses de relation structure-activité, type DEREK, MCase ou TOPKAT, combinée à un essai tel que le test d'Ames constitue une bonne indication du potentiel génotoxique d'une impureté.

Une structure d'alerte ne signifie pas obligatoirement génotoxicité. Le contexte moléculaire (structure linéaire ou sur noyau aromatique) et les mécanismes de réparation cellulaire ne sont pas négligeables et doivent être pris en compte, ainsi que les éventuelles données disponibles sur la biodisponibilité.

Ces informations devraient être partagées par les autorités européennes. D'une part les données sont difficiles à obtenir et d'autre part il est essentiel que les études ne soient pas répétées.

Un programme de travail dont le pilote reste à définir (SWP et/ou QWP, autre organisme) devrait être mis en place pour alimenter les connaissances du potentiel génotoxique d'une structure dans une molécule donnée, en définissant une stratégie d'études prioritaires par exemple « époxy » dans les bêtabloquants, dérivé bromé ou chlorure d'alkylamine ...

3- Concernant la table de décision, les groupes sont globalement favorables à l'approche proposée.

Il est reconnu que le concept peut être pris en compte pour les nouvelles monographies à élaborer.

Toutefois, elle n'apparaît pas très utile pour les évaluateurs des dossiers d'enregistrement car la comparaison par rapport aux dossiers princeps est difficile en raison de leur ancienneté et donc de l'absence d'information sur les teneurs effectives en impuretés génotoxiques.

La notion de « nouvelles données » reste floue : nouvelles par rapport à quel repère, qui devrait apporter ces nouvelles données, et quelle latitude ont les autorités pour demander des données complémentaires en présence d'une impureté présentant une structure d'alerte ?

4- La note explicative de l'EMA ne mentionne aucune exigence pour les excipients. Pourtant elle devrait s'appliquer également à certains d'entre eux, surtout ceux qui peuvent contenir des impuretés connues pour leur génotoxicité et particulièrement pour ceux qui ne sont pas utilisés dans l'alimentation.

5- Une apparente incohérence apparaît entre cette note explicative et la note ICH Q3A/chapitre 5.10 de la Ph. Eur. qui prévoit que seules les impuretés quantifiées à une teneur supérieure à 0,10 pour cent doivent être identifiées structuralement. Qu'en est-il alors de toutes les impuretés trouvées systématiquement à des teneurs inférieures ?

Leur structure n'est pas connue, de ce fait qu'en est-il du risque génotoxique ? L'analyse du procédé de synthèse à savoir les réactifs mis en œuvre, les mécanismes réactionnels et les

conditions opératoires utilisées, les intermédiaires identifiés voire isolés permet une appréciation du risque de présence d'impuretés à structure d'alerte. Mais la confirmation de la génotoxicité ou son absence est quasiment impossible.

6- D'un point de vue analytique, la mise au point de méthodes suffisamment précises et sensibles pour répondre aux exigences de limites liées au TTC est très consommatrice de temps et de moyens matériel. Il apparaît indispensable de limiter ce travail analytique à la détermination d'impuretés dont la génotoxicité a été effectivement démontrée et qui sont présente dans la substance étudiée. En effet, ces impuretés génotoxiques sont souvent hydrolysables. Aussi, non seulement ce caractère labile rend encore plus difficile leur quantification précise, mais il leur permet d'être facilement éliminées lors de la synthèse. Il n'apparaît nécessaire de mettre en œuvre une méthode analytique que dans les cas où la présence d'impuretés génotoxiques est fortement pressentie.

Depuis le mois de novembre 2007, les groupes QWP et SWP consultés ont émis une réponse favorable à l'approche proposée. Les demandes de modification/correction émises seront étudiées par le Praesidium de la Commission de la Pharmacopée européenne. Une nouvelle version du texte et de la table de décision sera proposée pour adoption à la prochaine session de la Commission européenne de Pharmacopée. Une date de mise en application reste également à définir.

La représentante du LEEM signale que le terme « produit autorisé » est ambigu ; il devrait plutôt être fait référence à la substance entrant dans la composition de la spécialité autorisée.

Elle signale également qu'avec l'amélioration des techniques d'analyses, dans le cadre d'une actualisation de dossier d'AMM par exemple, les impuretés non décelées jusqu'à présent peuvent le devenir. En appliquant strictement la réglementation actuelle, le laboratoire industriel peut parfois se retrouver à répondre à une cascade d'exigences (identification, voire qualification de cette impureté) obligeant la mise en œuvre de moyens analytiques importants. Dans certains cas il peut lui être demandé des essais de toxicologie si cette impureté présente une structure d'alerte, alors que cette impureté est présente dans la substance active depuis de nombreuses années. Cette situation, bien qu'extrême, ne rassure pas les laboratoires industriels.

Le représentant de l'Union des Industries Chimiques précise que de nombreuses impuretés génotoxiques sont des substances hydrolysables et peu stables. Leur teneur a tendance à diminuer dans le produit fini.

Il signale que l'application de la note explicative sur les produits existants ne pourra pas être immédiate, des délais sont indispensables.

De plus, l'analyse de risque du procédé de synthèse est un outil à privilégier.

*La Commission donne son accord aux propositions émises lors de cette présentation. La Délégation française sera en mesure d'adopter l'approche proposée et la table de décision lors de la 130ème session de la Commission de la Pharmacopée européenne.*

**POINT 6 : QUESTIONS DIVERSES**

Les différents symposiums organisés par la DEQM sont présentés pour information.

– CALENDRIER : *prochaine séance* : **Mardi 10 Juin 2008**

*La séance est levée à 13 h 30.*

Le Président de la Commission

La Secrétaire de la Commission

**Patrick RAMBOURG**

**An LÊ**

## PHARMACOPÉE FRANÇAISE – 10<sup>ème</sup> EDITION –

---

### RELEVÉ D'AVIS

#### LISTE DES PLANTES MÉDICINALES (10<sup>EME</sup> EDITION)

INSCRIPTION SUR LA LISTE A :

- ARNEBIA EUCHROMA (RACINE DE)
- ASTRAGALUS MONGHOLICUS (RACINE DE)

#### MONOGRAPHIES DE LA 10<sup>EME</sup> EDITION DONT LA MODIFICATION EST ADOPTÉE :

- ASPERULE ODORANTE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- BOLDO POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- CACTUS À GRANDES FLEURS POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- DIODURE DE DIMERCURE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- GRANDE BARDANE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- GRANDE CAPUCINE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- MAGNÉSIUM (HYDROGENOPHOSPHATE DE) TRIHYDRATÉ POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- MERCURE METALLIQUE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- PHYTOLAQUE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- RHODODENDRON POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- SOLIDAGE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

#### MONOGRAPHIES DE LA 10<sup>EME</sup> EDITION ADOPTÉES

- LOBÉLIE ENFLÉE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- LIPPICIA ALBA (FEUILLE DE)
- GALANGA (RHIZOME DE)

#### MONOGRAPHIES DE LA 10<sup>EME</sup> EDITION A SUPPRIMER

- ADRENALINE
- HUILE ESSENTIELLE DE SAUGE D'ESPAGNE

Autre texte :

- DIHYDROERGOTOXINE (MÉSILATE DE)