

Direction des métiers scientifiques DMS - Pôle Pharmacopée, qualité pharmaceutique des Médicaments chimiques, homéopathiques, à base de plantes et préparations.

Personnes en charge : Renaud DE-RICHTER, Laurence MALEC, Agnès BERTOCCHI.

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE «Substances et Préparations chimiques, pharmaceutiques et radio-pharmaceutiques - Galénique»

Séance du jeudi 27 juin 2023 par visio-conférence

Ordre du jour

| Points prévus à l'ordre du jour | Pour étude / information |
|--|--|
| 9H30 – Ouverture de la session en visioconférence | |
| I – 9h45 Début de la séance | |
| II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts | Pour information |
| III – Préparations pharmaceutiques : Présentations : - Enquête sur les préparations buvables - Enquête sur les préparations de pyriméthamine - Etudes de stabilité | Pour étude Pour information |
| 12H00 – Pause déjeuner | |
| 14h - Ouverture de la session en visioconférence | |
| IV – Actualité de la Pharmacopée européenne | Pour information |
| V – Dossiers à examiner en séance : <u>Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 35.1 :</u> - Lutécium (177Lu) zadavotide guraxétan (solution injectable de) PA/PH/Exp. 14/T (21) 50 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur | Pour étude |
| Délibération membres du CFP et ANSM | Pour avis |

| Points prévus à l'ordre du jour | Pour étude / information |
|--|--------------------------|
| - Eau (150) injectable PA/PH/Exp. 14/T (19) 11 ANP R2 Présentation rapporteur et co-rapporteur | Pour étude |
| Délibération membres du CFP et ANSM | Pour avis |
| - Oxalique (acide) dihydraté PA/PH/Exp. 10D/T (19) 30 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur | Pour étude |
| Délibération membres du CFP et ANSM | Pour avis |
| 17h00 - Fin de la réunion | |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|-------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | |
| Sylvie BEGU-SOULIE | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jean BERNADOU | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pierre-Nicolas BOIVIN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Odile CHAMBIN | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Igor CLAROT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pierre COLIAT | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Yohann CORVIS | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sylvie CRAUSTE-MANCIET | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Frédéric DEBORDEAUX | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anne GAYOT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Philippe GERVAIS | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Guillaume GRACH | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Christine HERRENKNECHT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Karim KHOUKH | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monique LE GALL | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jessica LE VEN | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Pascale MACOURS | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dominique MARTIN-PRIVAT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Karen MILLET | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tiphaine MOREAC | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Florence PEYRON | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Damien PEYRONNET | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fabrice PIROT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alain RAGON | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nathalie RIZZO-PADOIN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Philippe-Henri SECRETAN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ian SOULAIROL | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Pierre-Cyril TCHORELOFF | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sandy VRIGNAUD | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Participants ANSM DMS | | | |
| Valérie SALOMON | Modératrice - Directrice DMS | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Muriel PASCO | Cheffe de Pôle Pharmac DMS | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Agnès BERTOCCHI | Secrétaire Pharmacopée | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Renaud DE RICHTER | Secrétaire Pharmacopée | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laurence MALEC | Secrétaire Pharmacopée | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Filippo CAPASSO | DMS évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Brigitte ROGEAU | DMS évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anne-Isabelle WAECHTER | DMS évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autres Participants ANSM | | | |
| Charlotte BRENIER | Cheffe de pôle CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sophie FOSSET | Scientifique CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pascal GIMENO | Scientifique CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yvan GRANGE | Scientifique CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hervé REBIERE | Scientifique CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Elsa BOHER | Evaluatrice DMM2 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Invités | | | |
| Roseline Mazet | Pharmacien hospitalier - invitée | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Présentations – Discussions

I. Ouverture de la séance :

La séance est ouverte par la modératrice et les secrétaires de séance.
Le nombre de membres présents (23) permet de respecter le quorum (10).

II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts :

Les secrétaires de séance procèdent à la vérification des conflits d'intérêt pour les sujets et les monographies étudiés. Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 27 juin 2023, aucun conflit n'est signalé.

- Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

III – Préparations pharmaceutiques :

III-1 Formulaire national : élaboration du programme de travail

III-1-1 Enquête sur les préparations buvables :

Trois membres du CFP font une restitution des résultats de l'enquête qu'ils ont menée auprès de PUIs et d'officines du sud de la France via un questionnaire. L'objectif est de recenser les préparations orales liquides magistrales (M) ou hospitalières (H) réalisées afin de définir lesquelles pourraient faire l'objet de l'élaboration d'une monographie au Formulaire national dans un contexte d'harmonisation.

Une formule standardisée permet d'éviter les différences de formulation entre le traitement reçu par le patient à l'hôpital et celui qui lui est dispensé à l'officine dans le cadre de la poursuite de son traitement en ville.

▶ Préparations réalisées à l'hôpital

▪ Etat des lieux : les préparations buvables réalisées par les 11 établissements ayant répondu à l'enquête sont par ordre numérique décroissant :

- Clonidine (chlorhydrate) : solution et suspension (M et H) ◆
- Spironolactone : suspension (M et H)
- Riboflavine : suspension (M et H)
- Azathioprine : suspension (M et H)
- Cyclophosphamide : solution, suspension et sirop (M)
- Etoposide : suspension (M)
- Hydrocortisone : suspension (M et H)
- Hydrochlorothiazide : suspension (M et H) ◆
- Topiramate : suspension (M et H)

- Acide ursodésoxycholique : suspension (M et H)
- Ethambutol : suspension (M) ◆
- Pyrazinamide : suspension (M)
- Nadolol : suspension (M)
- Carbimazole : suspension (M)
- Flucytosine : suspension (M)
- Mélatonine : suspension (M et H)
- Morphine (chlorhydrate) : solution (M et H)
- Sildénafil : suspension (M et H)
- Valaciclovir : suspension (M) ◆
- Caféine (citrate) : solution et suspension (M et H)
- Sodium (benzoate) : suspension (H)
- Bétaxolol (chlorhydrate) : suspension (H)
- Bisoprolol (hémifumarate) : suspension (H)
- Nicardipine : suspension (M)
- Sotalol : suspension (H) ◆
- Glycérol : solution (M)
- Ruxolitinib : suspension (M)
- Gentamicine/Colimycine : suspension (M)
- Urée : suspension (M)
- Thalidomide : suspension (M)
- Letermovir : suspension (M)

Préparations réalisées par plus de la moitié des établissements interrogés

▪ Proposition de standardisation : les répondants à l'enquête souhaiteraient que les formules liquides à base des principes actifs suivants fassent l'objet d'une monographie au Formulaire national :

- Ethambutol ♦
- Nadolol
- Sodium (benzoate)
- Chloral (hydrate) ♦
- Nicardipine
- Sotalol ♦

▪ Excipients : les excipients utilisés dans ces préparations sont des mélanges liquides commerciaux prêts à l'emploi seuls ou combinés à d'autres excipients.

▶ Préparations réalisées à l'officine :

▪ Etat des lieux : les substances actives utilisées dans les préparations orales pédiatriques recensées auprès de 3 grands préparatoires d'officine géographiquement répartis sur toute la France et ayant répondu à l'enquête sont les suivants :

- Allopurinol
- Caféine
- Hydrocortisone
- Mélatonine
- Méthotrexate
- Oméprazole
- Potassium citrate
- Spironolactone
- Topiramate
- Azathioprine
- Pyriméthamine
- Nadolol
- Amlodipine (bésilate)
- Amiodarone (chlorhydrate)
- Acide folique
- Baclofène ♦
- Carvedilol
- Clopidogrel
- Dexaméthasone
- Enalapril (maléate)
- Esoméprazole
- Furosémide ♦
- Nicardipine
- Paracétamol
- Propanolol (chlorhydrate)
- Sildénafil (citrate)
- Thiamine
- Acide ursodésoxycholique

Les préparations les plus prescrites sont celles à base de :

- Mélatonine
- Oméprazole
- Topiramate
- Hydrocortisone
- Spironolactone
- Nadolol
- Amlodipine (bésilate)
- Azathioprine

Remarque : des préparations accrues à base de paracétamol ont été réalisées en début d'année dans le contexte de tension d'approvisionnement des spécialités.

▪ Excipients : les excipients utilisés sont du sirop simple ou des mélanges liquides commerciaux prêts à l'emploi seuls ou combinés à d'autres excipients.

Par ailleurs, il est à noter que :

- les préparations buvables pédiatriques représentent 12% de la totalité des préparations réalisées ;
- la forme sèche en gélules est privilégiée pour sa bonne conservation et sa forme sécurisante pour les parents ;
- la forme liquide représente seulement 3% des préparations réalisées ;
- l'absence de données de stabilité pour certaines préparations liquides utilisées en pédiatrie oriente le choix de la forme galénique vers la forme « gélule » ;
- les préparations de « julep » sont encore beaucoup réalisées.

Remarque post-réunion : Formulaire pédiatrique européen ♦

Sont publiées dans le Formulaire pédiatrique européen (site de l'EDQM) :

- une monographie de solution buvable de sotalol à 20 mg/mL ;
- une monographie de solution buvable d'hydrochlorothiazide à 0,5 mg/mL ;

Sont inscrits au programme de travail du groupe d'experts européen :

- un projet de monographie de solution buvable de furosémide ;
- un projet de monographie de solution buvable d'hydrate de chloral ;
- un projet de monographie de solution buvable de baclofène ;
- un projet de monographie de solution buvable d'éthambutol ;
- un projet de monographie de solution buvable de valaciclovir.

► Continuité du traitement hôpital-ville :

Les informations relatives au traitement médicamenteux figurant sur les ordonnances issues des centres hospitaliers à destination des officines sont essentielles pour la poursuite du traitement en sortie d'hospitalisation.

Pour assurer une bonne continuité du traitement, la forme pharmaceutique de la préparation à réaliser par l'officine doit notamment figurer sur l'ordonnance afin d'éviter que les patients reçoivent une forme galénique différente de celle reçue à l'hôpital (forme orale liquide versus forme orale solide par exemple). Il en est de même pour les excipients composants les préparations prescrites.

Des dosages simples sont dans la mesure du possible à privilégier. Les mesures de volume pour les formes liquides peuvent être difficiles pour les parents, que ce soit pour les préparations ou les spécialités. A noter l'existence de dispositif fixé au flacon permettant d'utiliser des seringues standards pour mesurer les volumes.

Remarque : les pharmaciens officinaux font généralement la démarche de contacter l'hôpital prescripteur afin d'obtenir les éventuelles informations manquantes.

L'analyse de ces informations de terrain permettra de statuer sur les préparations à standardiser dans le cadre du lien hôpital ⇒ ville.

III-1-2 Enquête sur les préparations de pyriméthamine :

Le rapporteur expert externe fait une présentation sur les préparations réalisées pour la prise en charge de la toxoplasmose congénitale et partage les résultats d'une enquête qu'il a menée auprès de 12 établissements (7 PUI et 5 officines sous-traitantes).

► Types de préparations recensées : les préparations réalisées sont :

- suspension buvable de pyriméthamine
- suspension buvable de sulfadiazine
- gélule de pyriméthamine
- gélule de sulfadoxine
- gélule de sulfadiazine
- gélule de pyriméthamine et de sulfadoxine

- ▶ Excipients : les excipients utilisés sont :
 - les mélanges d'excipients liquides commercialisés prêts à l'emploi, le sirop simple et la méthylcellulose pour les suspensions ;
 - le lactose, le mannitol, le saccharose, ou la cellulose microcristalline pour les gélules.
- ▶ Matières premières : les matières premières utilisées sont en grande majorité des matières premières à usage pharmaceutique en poudre. Elles sont disponibles.

▶ Options de formules à standardiser :

Deux projets de monographie de gélule et de suspension buvable de pyriméthamine sont actuellement en cours d'élaboration pour le Formulaire national.

Au regard notamment des schémas thérapeutiques (par exemple la sulfadiazine nécessite une prise quotidienne sur plusieurs mois de traitement), des besoins recensés ainsi que de l'absence ou des difficultés de fabrication de certaines spécialités, les préparations complémentaires qui pourraient être standardisées sont :

- gélule de sulfadoxine seule ;
- gélules de pyriméthamine et de sulfadoxine ;
- gélules de pyriméthamine et de sulfadiazine.

Remarque post-réunion : l'association sulfadoxine/pyriméthamine fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour le traitement du paludisme.

Un vote pour le choix des formules à base de pyriméthamine à élaborer sera organisé à la prochaine réunion et les travaux d'élaboration des projets de monographies pourront se poursuivre.

III-2 Etude de stabilité d'un médicament

Un évaluateur de l'ANSM fait une présentation sur l'attendu et l'évaluation des données de stabilité d'un produit fini dans le cadre d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les points abordés sont les suivants :

- les études de stabilité : définitions, utilité, objectifs ;
- les référentiels européens de la stabilité du médicament :
 - les lignes directrices de l'International Council for Harmonisation (ICH) : Q1A(R2), Q1B, Q1C, Q1D, Q1E,
 - les notes explicatives du Quality Working Party (QWP) de l'EMA : CPMP/QWP/159/96, CPMP/QWP/2934/99, CPMP/QWP/122/02Rev.1corr, CPMP/QWP/609/96/Rev2 ;
- la section 32P8 du module 3 du dossier d'AMM, dédiée à la stabilité du produit fini :
 - le type d'étude :
 - ❖ selon que le principe actif (PA) est connu ou non : étude à long terme (c'est à dire 25°C/60% HR) de 6 mois minimum (PA connu), mais si le PA est nouveau, cette étude devra porter sur une durée de 12 mois. Une étude en conditions accélérées de 6 mois est également requise (40°C/75% HR). Si l'étude en conditions accélérées présente des non-conformités à 40°C/75% HR, il doit également initier une étude en conditions dites intermédiaires (30°C/*65% HR, 6 mois). Dans le cas particulier où le demandeur envisage d'appliquer une mention de conservation à 30°C, il peut fournir une étude à long terme directement en conditions intermédiaires,
 - ❖ dans le cas d'un médicament destiné à être stocké au réfrigérateur, l'étude long terme est à 5°C+/- 3°C et les conditions accélérées sont 25°C/60% d'humidité relative (HR). Pour un médicament destiné à être stocké au congélateur, l'étude long terme se fera à -20°C+/- 5°C ;
 - la fréquence des points de contrôle (0, 3, 6 et 12 mois) :
 - ❖ les spécifications à péremption et les méthodes : attention de bien différencier les impuretés de synthèse du principe actif qui n'ont aucun risque d'évolution, des

impuretés de dégradation à spécifier. Pour éviter un mauvais choix des impuretés à contrôler ;

- les autres essais : produits de dégradation, et selon les formes pharmaceutiques teneur en eau, pH, stérilité ;
- l'évaluation à proprement parler de la stabilité : notion de changement significatif (+ de 5% de la valeur initiale), extrapolation ; à noter que l'ANSM ne peut pas donner les données du module 3.

Quelles exigences sur les données de stabilité sur le Formulaire national ?

- Jusqu'à présent, il n'y avait pas d'indication de stabilité.
- Les monographies de produits finis de la Pharmacopée européenne décrivent les impuretés de dégradations et de synthèse. Importance des études de stabilité en complément de la bibliographie qui n'est pas suffisante.

En conclusion, même si par nature, les préparations pharmaceutiques ont une courte durée d'usage par rapport aux spécialités pharmaceutiques, il est désormais indispensable que le Formulaire national présente des études de stabilité.

Informations

IV – Actualités de la Pharmacopée européenne :

Une secrétaire de séance présente les actualités de la Pharmacopée européenne, notamment :

- les nouveaux groupes de travail :
 - GT mRNVAC : vaccins à ARN messenger,
 - GT HTS : séquençage à haut débit,
 - GT ALU : aluminium dans les solutions de nutrition parentérale,
 - GT EXS : stratégie relative aux excipients,
 - GT aQbD : qualité par la conception en matière analytique,
 - GT NANO : nanomédicaments ;
- les faits marquants des 3 dernières Commissions européennes de Pharmacopée (novembre 2022, mars et juin 2023) : adoption et révision des textes étudiées au CFP, nitrosamines, limites des substances apparentées, réglementation REACH, Formulaire pédiatrique européen, projet de Formulaire de préparations pharmaceutiques dans un contexte de pénurie ;
- les priorités de la Commission européenne de Pharmacopée pour la période 2023-2025 : priorités techniques et non techniques.

Dossiers examinés en séance

LUTÉTIUM (¹⁷⁷LU) ZADAVOTIDE GURAXÉTAN (SOLUTION INJECTABLE DE) PA/PH/Exp. 14/T (21) 50 ANP

Ou Lutécium (117Lu)-ITG-PSMA-1 (solution injectable) monographie 3170

Cette nouvelle monographie a été présentée et analysée par nos experts désignés comme rapporteur et co-rapporteur.

Le PSMA est un antigène membranaire spécifique, surexprimé dans les cancers de la prostate.

EAU (150) INJECTABLE (monographie 1582) PA/PH/Exp. 14/T (19) 11 ANP

Cette monographie a été révisée dans un but d'harmonisation des monographies de préparations Radiopharmaceutiques selon le Guide pour l'élaboration des monographies de préparations radiopharmaceutiques. Elle avait déjà été publiée dans le Pharmeuropa 32.4 en octobre 2020, elle est à nouveau publiée dans ce Pharmeuropa 35.2 après ajout de modifications supplémentaires notamment sur la pureté radiochimique.

L'ensemble des modifications concernent l'ajout de précisions comme :

- une formule et la masse moléculaire relative ;
- une section production a été ajoutée pour préciser le moyen d'obtention notamment que « l'oxygène 15 est dérivé d'un gaz cible et de diverses réactions nucléaires » ;
- une détermination approximative de la période (110 à 135 secondes) correspondant à un élargissement de la fenêtre à $\pm 10\%$ de la valeur cible 2,04 min ce qui diminue le risque d'incertitude statistique de comptage ;
- un changement de la procédure de détermination de la valeur du pH ;
- un aménagement du contrôle de la pureté radionucléidique du fait qu'un gaz cible n'entraîne pas d'impuretés significatives dans la fabrication de l'eau marquée à l'oxygène 15 ;
- une modification de la fenêtre des valeurs d'acceptation de la pureté radiochimique à 95 %, la procédure est décrite en détail.

Les rapporteurs et co-rapporteurs nous ont présenté cette monographie.

Aucun commentaire ne sera transmis à la Pharmacopée Européenne, les modifications sont justifiées.

OXALIQUE (ACIDE) DIHYDRATÉ (2963) PA/PH/Exp. 10D/T (19) 30 ANP

DÉFINITION

Au vu de la forte teneur en eau (25 à 30%) et du fait des teneurs supérieures à 101,0% observées pour certains lots, il est proposé d'élargir les spécifications.

Proposition :

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre), au lieu de 99,0 à 101,0.

IDENTIFICATION

L'identification par IR n'est pas discriminante, elle n'est donc pas suffisante. Il est proposé soit de reprendre les 4 essais d'identification de la Pharmacopée allemande, soit d'ajouter l'examen des chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées par chromatographie en phase liquide.

Proposition :

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution.

Dans la préparation de la solution à examiner, le chauffage est-il justifié pour dissoudre la substance ? Par ailleurs, la température de chauffage n'est pas précisée.

D'après la solubilité décrite dans la rubrique *Caractères*, la substance est au moins dix fois plus soluble dans l'eau qu'à la concentration de cet essai (> 1 g/mL) et tout l'intérêt de l'essai de limpidité (2.2.1) réside dans le fait de pouvoir détecter des impuretés qui seraient moins solubles.

Proposition :

Supprimer « *en chauffant* » si non justifié : « ... Dissolvez ~~en chauffant~~ 5,00 g d'acide oxalique... »

Substances apparentées.

Il est précisé : « *Enregistrement* : 4 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner », soit une durée d'analyse d'environ 25 minutes.

Or le chromatogramme de la *Figure 2963.-1.* montre que l'acide oxalique est élué à environ 6 minutes et que l'impureté C est élue vers 32 minutes ; l'enregistrement a par ailleurs été prolongé au-delà de ce temps de rétention.

Dans l'hypothèse que le chromatogramme présenté corresponde bien aux conditions chromatographiques retenues pour cet essai, l'enregistrement devrait être prolongé jusqu'à au moins 6 fois le temps de rétention de l'acide oxalique.

Calcul des teneurs pour cent

Facteurs de réponse : les facteurs de réponse déterminés par les experts pour les impuretés A et B ne sont pas mentionnés ; par ailleurs, ces facteurs de réponse paraissent étonnants pour des molécules similaires.

Le facteur de réponse de l'impureté C a-t-il été déterminé ? Ne faudrait-il pas également inclure cette impureté dans la solution témoin (b), puisqu'elle est déjà décrite dans d'autres monographies et qu'elle existe comme réactif n°1044400.

Sensibilité

La LOD et la LOQ de l'acide oxalique ont-elles été déterminées ?

Note (1) de bas de page

Erreur typographique : écrire C610H avec le chiffre « 0 » (zéro) et non pas avec la lettre « O ».

Eau (2.5.12)

La fourchette de valeurs indiquée est proche des valeurs théoriques calculées pour un dihydrate. Cependant, certaines valeurs expérimentales [PA/PH/Exp. 10D/T (20) 48] dépassant la borne supérieure de la norme (30,3% au lieu de 30,0%), il est proposé d'élargir la borne supérieure de la norme et de centrer la norme sur la valeur de 28,5 %.

Proposition :

Eau (2.5.12) : 26,0 pour cent à 31,0 pour cent, ...

DOSAGE

Corriger la concentration du titrant comme suit : 0,1 M au lieu de 1M

Proposition :

Dissolvez 50,0 mg d'acide oxalique dihydraté dans 75 mL d'eau R. Titrez par l'*hydroxyde de sodium* **0,1 M**. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'*hydroxyde de sodium* **0,1 M** correspond à 4,502 mg de C₂H₂O₄.

Fin de la réunion à 17h

Dates de la prochaine réunion :

La date de la prochaine réunion du Comité est fixée au mardi 10 octobre 2023.

Il sera précisé ultérieurement si la séance sera plénière ou portera sur une formation restreinte en fonction du contenu du Pharmedia.