

Direction des métiers scientifiques - Pôle Pharmacopée et préparations pharmaceutiques
Personnes en charge : Renaud DE-RICHTER, Laurence MALEC, Agnès BERTOCCHI.

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

Formation restreinte Substances chimiques et radiopharmaceutiques

Séance du mardi 10 octobre 2023 par visio-conférence

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour étude / information
9H15 – Ouverture de la session en visioconférence	
I – 9h30 Début de la séance	-
II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III – Actualités de la Pharmacopée Européenne	Pour information
IV – Dossiers à examiner en séance : <u>Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 35.3 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Rosuvastatine zinc tétrahydratée (3135)</u> Référence: PA/PH/Exp. 10B/T (23) 19 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur 	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
<ul style="list-style-type: none"> <u>Topiramate (2616)</u> Référence: PA/PH/Exp. 10D/T (22) 40 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur 	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
12H30 – Pause déjeuner	

14h – Réouverture de la session en visioconférence	
IV – Dossiers à examiner en séance (suite) : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Étravirine (comprimés d')</u> (3122) Référence: PA/PH/Exp. P4/T (21) 36 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur 	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Baclofène</u> (0653) Référence: PA/PH/Exp. 11/T (17) 63 ANP R2 Présentation rapporteur et co-rapporteur 	Pour étude
Délibération membres du CFP et ANSM	Pour avis
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Amiodarone (chlorhydrate d')</u> (0803) Référence: PA/PH/Exp. 11/T (20) 40 ANP R1 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			
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Igor CLAROT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédéric DEBORDEAUX	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"/>
Jessica LE VEN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale MACOURS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine MOREAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Damien PEYRONNET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RIZZO-PADOIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Participants ANSM DMS			
Valérie SALOMON	Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Autres Participants ANSM			
Charlotte BRENIER	Cheffe de pôle CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corinne CIVADE	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie FOSSET	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal GIMENO	Scientifique CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yvan GRANGE	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé REBIERE	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Invitée			
Anne GAYOT	Membre FR « Préparations pharmaceutiques-Pharmacotechnie »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Informations - Discussions

I. Ouverture de la séance :

La séance est ouverte par les secrétaires de séance.

Le nombre de membres de la formation restreinte présents (10) permet de respecter le quorum (4).

II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts :

Les secrétaires de séance effectuent un bref rappel des règles déontologiques auxquelles sont soumis les membres du Comité ainsi que des bonnes pratiques de réunions en visioconférence.

Il est précisé que la séance fait l'objet d'un enregistrement sonore.

Les secrétaires de séance procèdent ensuite à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Concernant les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 10 octobre 2023 aucun conflit n'est signalé.

- Aucun lien n'a été identifié pour les membres

III – Actualités Pharmacopée :

III-1 Les secrétaires de séance informent les participants des points suivants :

- ANSM : modification de l'organigramme de la Direction des Métiers scientifiques de l'ANSM : création d'un nouveau pôle nommé « *Pharmacopée et préparations pharmaceutiques* » en charge de l'activité Pharmacopée et de l'évaluation des préparations pharmaceutiques.
- EDQM - Pharmacopée européenne :
 - o Publication du supplément 11.4
 - o Procédures alternatives aux essais sur animaux :

Le remplacement des essais sur animaux par des techniques alternatives in vitro est une des priorités de la Pharmacopée européenne. Un rappel de la stratégie conformément à la règle des 3Rs a été réalisé. Actuellement la suppression du test des pyrogènes sur lapin, voté en 2021, a entraîné la révision d'un grand nombre de monographies. Une soixantaine de textes est concernée, leur révision est prévue jusqu'en 2026, avant la suppression complète du test sur

lapin 2.6.8. Un nouveau chapitre *Pyrogénicité* 5.1.13 est passé en enquête publique au Pharmeuropa 35.1 et servira de guide pour le choix des tests à utiliser.

- Création à l'initiative de la France, par l'EDQM, le CD-P-PH et la Commission Européenne de Pharmacopée, de deux groupes de travail afin de lutter contre les pénuries de médicaments ; appel à candidatures de l'EDQM pour le groupe de travail sur l'élaboration d'un formulaire « ruptures » : <https://www.edqm.eu/fr/-/edqm-joins-efforts-to-tackle-medicines-shortages>.

III-2 Un membre du Comité expose brièvement les activités des 2 groupes de la Pharmacopée européenne traitant des excipients : EXP (performance des excipients) et EXS (stratégie relative aux excipients).

IV – Dossiers examinés en séance :

Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 35.3 :

Les 5 projets de monographies suivants ont été étudiés en séance.

Dossiers examinés en séance

AMIODARONE (CHLORHYDRATE D') (0803)

PA/PH/Exp. 11/T (20) 40 ANP R1

Cette substance est un anti-arythmique de classe III indiqué dans la prévention et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque. Elle agit en ralentissant la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale, avec un effet bradycardisant modéré.

Elle est utilisée chez l'adulte à la posologie habituelle de 3 comprimés de 200 mg par jour (pendant 8 à 10 jours) mais un traitement d'attaque peut nécessiter jusqu'à 5 comprimés par jour maximum (1g).

De nombreuses spécialités contenant ce principe actif sont commercialisées en France sous forme de comprimés de 200 mg ainsi que d'une solution injectable à 150 mg/3 mL.

Il existe une monographie de la substance active à l'USP et à la JP.

Il s'agit d'une révision de la monographie initiée par le groupe 11 en charge de la monographie suite aux commentaires reçus lors de l'enquête publique du Pharmeuropa 33.1.

La révision porte sur les points suivants :

- l'identification des chlorures (identification B) : remplacement de la réaction (b) des chlorures par la réaction (a) afin d'éviter l'utilisation du dichromate de potassium conformément à la réglementation REACH ;
- l'impureté H : des modifications éditoriales et de réactifs ont été introduites ;
- les substances apparentées : la méthode par CLHP a été remplacée par une nouvelle méthode plus performante permettant la séparation de toutes les impuretés ;
- l'essai des iodures : changement d'unité pour les concentrations en acide chlorhydrique et en iodate de potassium (g/L à la place des moles) ;
- la perte à la dessiccation : modification du type de vide : vide « ordinaire » à la place d'un vide avec des caractéristiques bien précises ;
- la nomenclature de la substance active et des impuretés de la liste de transparence a été révisée.

Présentation de l'étude du projet de monographie par le rapporteur et le corapporteur.

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

ESSAI :

Substances apparentées :

- *Solution témoin (b)*. Supprimer un chiffre significatif dans la phrase suivante : « ... Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*. »
- *Équilibrage* : supprimer le temps d'équilibrage qui ne s'applique qu'en cas de changement de colonne et non pas entre chaque injection sur la même colonne.
- *Identification des impuretés* : en l'absence de données de repérage de cette impureté non spécifiée, demander si l'impureté I peut bien être chromatographiée avec la méthode proposée et dans l'affirmative de pouvoir disposer d'une rétention relative.
- *Facteurs de correction des impuretés* : en l'absence de données de validation, suite à la modification du pH de l'éluant, s'assurer que les facteurs de réponse ont bien été calculés.
- *Calcul des teneurs pour cent* : ajouter « *du chlorhydrate...* » dans la phrase suivante : « - *pour chaque impureté, utilisez la concentration du chlorhydrate d'amiodarone dans la solution témoin (a)* »

iodures :

Modification des unités des réactifs : bien que cela soit préconisé dans le guide technique, il serait plus convenable de laisser la concentration de l'acide chlorhydrique en Molarité plutôt qu'en concentration masse/volume pour éviter les sources d'erreur et les manipulations dangereuses.

TOPIRAMATE (2616)

PA/PH/Exp. 10D/T (22) 40 ANP

Cette substance est un anti-épileptique de deuxième génération indiqué en monothérapie de seconde intention ou en traitement adjuvant dans les épilepsies partielles et généralisées.

Le topiramate est utilisé chez l'adulte et chez l'enfant. Son mode d'action réside dans l'augmentation de l'acidité de l'acide gamma-amino butyrique qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur.

Le traitement doit être débuté à faible dose jusqu'à la posologie efficace, celle-ci pouvant aller jusqu'à 600 mg/j.

De nombreuses spécialités contenant ce principe actif sont commercialisées en France sous forme de comprimés et de gélules allant de 15 mg à 200 mg.

Il existe une monographie de la substance active à l'USP.

Il s'agit d'une révision de la monographie qui porte sur les points suivants :

- le pouvoir rotatoire spécifique : élargissement de la limite pour couvrir une nouvelle source de matière première
- les substances apparentées : la méthode par CLHP avec détection par le CAD a été remplacée par une nouvelle méthode avec détection à indice de réfraction ; cette nouvelle méthode couvre désormais la recherche de l'impureté A dont l'essai individuel par CCM a été supprimé de la monographie ;
- le dosage de l'eau : pour une modification de la précision de la prise d'essai de la substance active.

Présentation de l'étude du projet de monographie par le rapporteur et le corapporteur.

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

ESSAI :

Pouvoir rotatoire spécifique :

- *Élargissement de l'intervalle de spécifications* : s'assurer que les conditions d'obtention des résultats de données de lots ayant conduit à l'élargissement de la norme ont bien été vérifiées.

Substances apparentées :

- Préparation des solutions :
 - *Solution à examiner (a)* : modifier la préparation de la solution comme suit : « Dissolvez 0,400 g de topiramate dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile ».
 - *Solution à examiner (b)* : modifier la préparation de la solution comme suit : « Dissolvez 20,0 mg de topiramate dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile ».
 - *Solution témoin (e)* : modifier la préparation de la solution comme suit : « Dissolvez 20,0 mg de topiramate SCR dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile ».
- *Identification des impuretés* : en l'absence de données de repérage de ces 2 impuretés non spécifiées, s'assurer que les impuretés B et D peuvent bien être chromatographiées avec la méthode proposée et dans l'affirmative pouvoir disposer de rétentions relatives.

Eau :

Nombre de chiffres significatifs : bien que cela soit préconisé dans le guide technique, il serait préférable de conserver 3 chiffres après la virgule pour la prise d'essai de la substance active afin de s'assurer d'une précision suffisante ; en effet le résultat de cet essai est utilisé dans le calcul de la teneur et celui du pouvoir rotatoire spécifique.

ÉTRAVIRINE (COMPRIMÉS D') (3122)

PA/PH/Exp. P4/T (21) 36 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie de produit fini du princeps par la voie P4.

Il existe 3 spécialités princeps en comprimés de 3 dosages : 25, 100 et 200 mg.

La monographie de la substance active, dont l'enquête publique a été effectuée dans la Pharmeuropa 35.1, est encore en cours d'élaboration et n'a donc pas encore adoptée en commission.

Il existe une monographie du principe actif et du produit fini à l'USP.

Cette spécialité est un antiviral anti-VIH, inhibiteur de la transcriptase inverse.

Présentation de l'étude du projet de monographie par le rapporteur et le corapporteur.

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

IDENTIFICATION :

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24) :

- Ajouter la phrase suivante : « Il convient de s'assurer de la présence des bandes caractéristiques dues aux vibrations des nitriles, ainsi que des liaisons des atomes de brome (isotopes 79 et 81) avec les carbones aromatiques ». Pour ce faire, il serait utile de préciser les fréquences de vibration caractéristiques de ces 3 types de liaisons.

- L'un des rapporteurs ayant indiqué que la méthode par réflectance totale atténuée (ATR) donnait de meilleurs résultats que l'utilisation de pastilles de KBr (transmittance), il serait utile de conserver cette information dans la base de connaissances (« *knowledge database* »).
- Les 2 méthodes suivantes ont-elles été envisagées par les experts ?
 - soustraction du spectre du placebo de la matrice dont disposent les producteurs du produit fini, du spectre obtenu avec le produit fini,
 - extraction de la substance active suivie de l'enregistrement du spectre IR de la substance active débarrassée de la matrice.

ESSAI

Substances apparentées : *Limites*

Compte tenu du fait que les impuretés A, B, C et D sont des impuretés de synthèse et non de dégradation modifier la phrase suivante comme suit :

- *seuil de déclaration* : 0,1 pour cent ; ne tenez pas compte des pics dus aux impuretés A, B, C et D. »

Dissolution (2.9.3, Appareil 2) :

- *Milieux de dissolution* : les milieux de dissolution utilisés pour les 3 dosages, ainsi que les méthodes proposées semblent correspondre à la fois à une phase de désagrégation et à une phase de dissolution qui sont inusuelles ;
- *vitesses de rotation* : le fait que les « *Vitesses de rotation* » des dosages soient différentes est compréhensible du fait que les volumes de solution sont différents, mais il est très difficilement compréhensible que les « *temps* » de prélèvements soient différents. Y a-t-il une justification technico-scientifique alors que les Q obtenus sur les lots analyses sont importants ?
- *Solution témoin.*

On ne peut à la fois injecter le même volume après avoir préparé des solutions diluées en conséquence selon les dosages, et augmenter « si nécessaire » la dilution. Par conséquent, supprimer la phrase suivante :

~~« Si nécessaire, une étape de dilution supplémentaire avec la même solution peut être réalisée de façon à obtenir une concentration en étravirine correspondant à la concentration théorique en étravirine dans la solution à examiner, sur la base de la teneur déclarée des comprimés. »~~

- *Détection* : spectrophotomètre à 260 nm.

La longueur d'onde de détection pour l'essai des substances apparentées est de 310 nm ; pour l'essai de dissolution, la longueur d'onde de 260 nm est-elle bien justifiée ?

NB. Des réserves ont été émises par les participants sur la pertinence de cet essai tel qu'il est décrit dans le projet de monographie.

BACLOFÈNE (0653)

PA/PH/Exp. 11/T (17) 63 ANP R2

Il s'agit d'une révision qui porte principalement sur l'identification et les substances apparentées avec une nouvelle chromatographie liquide pour rechercher des impuretés supplémentaires.

Il existe une monographie à l'USP et la JP.

Ce principe actif est d'un agoniste sélectif des récepteurs gaba b (acide gamma-aminobutyrique), utilisé contre la dépendance alcoolique et pour la désintoxication alcoolique.

Présentation de l'étude du projet de monographie par le rapporteur et le corapporteur.

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

IDENTIFICATION

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Détection :

Cet essai consiste en une triple identification : l'extinction de fluorescence identifie la structure aromatique, la coloration à la ninhydrine permet l'identification de la fonction amine primaire et le facteur de retardement est une caractéristique globale de la molécule. Les différentes étapes sont donc nécessaires et la procédure de détection doit être clairement décrite. Par conséquent, modifier la phrase comme suit :

« Examinez à la lumière ultraviolette à 254 nm puis pulvérisez la solution de ninhydrine R3 jusqu'à ce que la plaque s'humidifie légèrement. Chauffez à 100 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour. »

ESSAI

Aspect de la solution :

Dans la version française corriger le mot hydroxide avec deux 'y' : « 40 g/L d'hydroxyde de sodium R ».

Substances apparentées :

Calcul des teneurs pour cent :

- *facteur de correction* : « multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,7 »

Dans son rapport, un expert du groupe fait état d'un facteur de correction de 0,8 (0,76) pour l'impureté A (facteur de réponse de 1,31) ; par conséquent il n'est pas nécessaire d'indiquer un facteur de correction de 0,7 pour cette impureté.

- Impureté C : le facteur de correction de cette impureté a-t-il été vérifié ?
- *Limites* :
 - impureté A : au maximum 0,5 pour cent
 - total : au maximum 1,0 pour cent,

Les limites ont été resserrées par rapport à la monographie précédente, mais un expert du groupe proposait de les resserrer d'avantage avec 0,2% pour l'impureté A et un total de 0,5% ; quelle est la raison du choix final ? Par ailleurs, l'impureté A semble être un produit de dégradation qu'il conviendrait de restreindre.

- *Figure 0653.-1.* : serait-il possible d'indiquer sur le chromatogramme la position de l'impureté G, lors de l'archivage dans la base de connaissances ?

ROSUVASTATINE ZINC TÉTRAHYDRATÉE (3135)

PA/PH/Exp. 10B/T (23) 19 ANP R2

Il s'agit d'une nouvelle monographie.

Il existe 5 spécialités : 3 sous forme de comprimés de 5, 10 et 20 mg et deux sous forme de gélules (10 et 20 mg) en association avec l'ézétimibe 10 mg.

Ce principe actif est un inhibiteur de l'hmg-coenzyme réductase, inhibiteur de la synthèse du cholestérol et/ ou des triglycérides et de leur absorption.

Les spécialités sont utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hyperlipidémie.

Présentation de l'étude du projet de monographie par le rapporteur et le corapporteur.

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

CARACTÈRES

Il conviendrait d'ajouter le caractère cristallin de la poudre :

« *Aspect* : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. »

IMPURETÉS

- L'impureté B est une impureté de synthèse qui utilise des composés énantiomériquement purs, par conséquent il conviendrait :
 - soit de remplacer (3*RS*,5*RS*,6*E*) (rosuvastatine) par (3*R*,5*R*) : épimère très majoritaire de la rosuvastatine (impureté B),
 - soit d'ajouter « *et énantiomères* » à côté de la formule, si la terminologie est conservée en l'état, bien que l'épimère (3*S*,5*S*) ait peu de chances d'exister. Cette solution est celle qui a été retenue pour la *rosuvastatine calcique*. L'impureté B est alors le mélange de 2 épimères, énantiomères entre eux, mais avec l'épimère (3*R*,5*R*) très majoritaire.
- L'impureté L [acide (3*Ξ*,5*Ξ*)-7-[4-(4-fluorophényl)-2-(*N*-méthylméthanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque] présente avec une limite de 0,15% dans la monographie de la rosuvastatine calcique (2631) est absente de la liste de transparence des impuretés de la rosuvastatine zincique ; cette absence est-elle justifiée (peut-être dû au procédé de purification) ?

Fin de la réunion à 17h

Dates des prochaines réunions :

Les prochaines réunions auront lieu :

- le jeudi 18 janvier 2024
- le mardi 30 avril 2024.