

Numéro : 20230921_CR_CFP_CHIMIE
Direction : Direction des Métiers Scientifiques
Pôle : Pharmacopée et Préparations pharmaceutiques
Personnes en charge : Laurence Malec

Comité français de la Pharmacopée
Formation restreinte
« Préparations pharmaceutiques et pharmacotechnie »
Séance du lundi 21 septembre 2023
(Réunion en Visioconférence)

Ordre du jour

Points étudiés	Pour discussion / information
13h45 – Ouverture de la session en visioconférence	
I – 14h00 Début de la séance : Introduction	Pour information
II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III – Dossiers examinés en séance : Formulaire national <ul style="list-style-type: none"> - Projet de monographie de gélules de pyriméthamine - Projet de monographie de suspension buvable de pyriméthamine - Projet de monographie de mélange d'excipients pour suspension buvable 	Pour discussion
IV – Ajout au programme de travail du Formulaire national : <ul style="list-style-type: none"> - Projet de monographie de gélules de sulfadoxine - Projet de monographie de gélules de pyriméthamine et sulfadoxine 	Pour vote
Délibération membres de la formation restreinte du CFP et ANSM	Pour avis
V – Pharmacopée européenne : actualités des groupes de travail <ul style="list-style-type: none"> - Groupe « Excipient Performance » EXP - Groupe « Excipient Strategy » EXS 	Pour information
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"/>
Pierre-Nicolas BOIVIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Odile CHAMBIN	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karim KHOUKH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Monique LE GALL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique MARTIN-PRIVAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karen MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence PEYRON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrice PIROT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain RAGON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe-Henri SECRETAN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ian SOULAIROL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre-Cyril TCHORELOFF	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sandy VRIGNAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Participants ANSM DMS			
Valérie SALOMON	Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MALEC	Modératrice et secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renaud De-Richter	Evaluateur scientifique Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Katy KONTE	Gestionnaire DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brigitte ROGEAU	Evaluateur DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Roseline MAZET	Conseillère DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal GIMENO	Scientifique CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Invitée			
Christine HERRENKNECHT	Membre de la formation restreinte « Substances chimique et radiopharmaceutiques »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Présentations – Informations - Discussions

I. Ouverture de la séance :

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents à l'ouverture de la séance (7) permet de respecter le quorum (6).

La secrétaire de séance effectue 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.

II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts :

La secrétaire de séance procède ensuite à la vérification des conflits d'intérêt pour les sujets à l'ordre du jour de la séance du 21 septembre 2023. Aucun conflit n'est signalé.

□ Aucun lien n'a été identifié pour les membres

III – Projets de monographies de préparations pharmaceutiques étudiés en séance :

Deux projets de monographies à base de pyriméthamine sont en cours d'élaboration pour le Formulaire national ; il s'agit de préparations de :

- gélules de pyriméthamine
- suspension de pyriméthamine

Les 2 projets de monographies suivants font l'objet d'un vote en séance pour inscription au programme de travail du Formulaire national :

- gélules de pyriméthamine et de sulfadoxine
- gélules de sulfadoxine

III-1 Préparations à base de pyriméthamine en cours d'élaboration

III-1-1 Gélules de pyriméthamine

Les points discutés en séance concernent le choix de l'excipient et la gamme de dosage des gélules.

III-1-1-1 Choix de l'excipient :

▶ Méthodologie générale

Le choix peut être orienté par les critères suivants :

- la liste des excipients présents dans les spécialités à base de la substance active (de même forme pharmaceutique de préférence) ;
- la pratique hospitalière et officinale : enquête auprès des PUI déclarant la préparation et auprès des sous-traitants officinaux ;
- les monographies existantes dans les autres Pharmacopées ou formulaires nationaux ou dans les autres sources (Internet, littérature) ;
- les caractéristiques physicochimiques (hygroscopicité, solubilité, granulométrie...) et les propriétés galéniques de la (des) substance(s) active(s) et de(s) excipient(s) ;
- les excipients à effet notoire : rapport bénéfice-risque de leur utilisation au regard du seuil de toxicité, de la posologie et de la durée du traitement.

▶ Cas de la pyriméthamine

Caractéristiques physicochimiques :

La pyriméthamine se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou de cristaux incolores.

La substance est *pratiquement insoluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent*. Par conséquent si la préparation est administrée dans une boisson, le résultat sera une suspension plus ou moins dispersée selon l'excipient associé.

La substance comporte un groupement amine qui pourrait conduire à une réaction de Maillard en présence d'un sucre réducteur.

Les différents critères listés dans la méthodologie générale sont présentés. La discussion qui s'ensuit met l'accent sur le choix de la granulométrie de la pyriméthamine à utiliser et de l'excipient à sélectionner, leur solubilité dans l'eau et le dosage de pyriméthamine envisagé dans les gélules.

A l'issue de la discussion, parmi les excipients utilisés, le choix se porte *a priori* sur la cellulose microcristalline, sous réserve de faisabilité galénique et pratique au regard des granulométries disponibles.

III-1-1-2 Détermination de la gamme de dosage :

▶ Méthodologie générale

Le choix de la gamme peut être orienté par les informations suivantes :

- les dosages déclarés dans la base de télédéclaration de l'ANSM et ceux recueillies lors des enquêtes de terrain ;
- les dosages des monographies officielles et protocoles de la littérature ;
- les posologies officielles, schéma thérapeutique et dose maximale dans l'indication.

▶ Cas de la pyriméthamine

Les dosages déclarés dans la base PrHosper sont présentés, de même que ceux recueillis auprès des pharmaciens lors de l'enquête de terrain.

Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés. Dans l'indication de la toxoplasmose, la pyriméthamine est associée à la sulfadiazine ; pour la pyriméthamine, les posologies officielles sont les suivantes :

- de 100 mg/j (dose maximale) à 50 ou 25 mg/j
- de 0,5 à 2 mg/kg/j en 1 ou 2 prises pour l'usage pédiatrique

L'intervalle des dosages répertoriés va de 0,5 mg à 100 mg.

A l'issue de la discussion, il est décidé d'élaborer 2 monographies :

- une monographie de gélules avec une gamme allant de 0,5 mg à 20 mg pour couvrir notamment le besoin pédiatrique,
- une monographie de gélules avec une gamme allant de 25 mg à 100 mg.

Des essais seront réalisés pour vérifier la faisabilité technique.

Des travaux de mise au point analytique des méthodes de contrôle ont déjà été réalisés au laboratoire de l'ANSM, notamment pour l'identification et le dosage de la substance active seule. A l'issue de la définition de la formule, ces travaux pourront se poursuivre afin de finaliser le projet de monographie.

Une substance chimique de référence internationale titrée est disponible à l'EDQM.

Une réflexion sur la stabilité de la préparation devra également être menée.

III-1-2 Suspension de pyriméthamine

Les points discutés en séance concernent le choix de l'excipient et le dosage de la suspension.

Les formules officielles ou non officielles répertoriées sont les suivantes :

- monographie de l'USP « *Pyrimethamine oral compounded suspension 2 mg/mL* »,
- monographie SickKids « *Pyrimethamine 2 mg/mL oral suspension* »,
- formule proposée initialement par les pharmaciens officinaux : « suspension buvable de pyriméthamine à 2 mg/mL »,
- formule préparée par les pharmaciens hospitaliers et officinaux.

III-1-2-1 Choix de l'excipient :

Les excipients utilisés dans les formules répertoriées ne contenant pas de mélanges d'excipients commerciaux sont listés.

A l'issue de la discussion, la composition excipiendaire s'oriente vers un mélange de méthylcellulose à 1% et de sirop simple. La nécessité potentielle d'ajout d'un conservateur reste à définir, de même que les quantités des excipients.

III-1-2-2 Détermination du dosage :

Les préparations de suspensions de pyriméthamine préparés par les pharmaciens sont dosées à 2 mg/mL, de même que celles décrites dans les monographies et protocoles officiels.

La littérature fait état de publications concernant la durée de stabilité de suspension de pyriméthamine à 2 mg/mL, 5 mg/mL et 100 mg/mL.

Au vu de la pratique et de la posologie recommandée, il est décidé d'opter pour une suspension de pyriméthamine à 2 mg/mL permettant de couvrir le besoin pédiatrique et répondant à la demande initiale.

II-2 Suivi de projets de monographies de préparations communes à l'hôpital et à l'officine

Suite au recensement des préparations réalisées le plus fréquemment dans les PUI et les officines (cf. CR CFP du 27/06/2023), le travail se poursuit avec l'identification des préparations communes, dans le cadre du lien hôpital-officine. La liste de ces préparations sera communiquée aux membres du CFP pour constitution de binômes de rapporteurs et co-rapporteurs.

III-3 Mélange d'excipients pour suspension buvable

Il est envisagé d'élaborer un projet de monographie de mélange d'excipients pour suspension buvable afin de pouvoir disposer d'une alternative aux mélanges d'excipients commerciaux complexes très utilisés dans les préparations pédiatriques.

La formule doit être simple. La granulométrie des composants est à prendre en compte. La viscosité de la suspension est un paramètre important. L'ajout d'un tampon et d'un édulcorant peut être nécessaire en fonction de la substance active à mettre en suspension. La question de la présence éventuelle d'un conservateur se pose également.

Des réflexions pourraient être également menées sur la base des formules non commerciales existantes.

L'élaboration d'une monographie unique de mélange d'excipients standardisés s'avère de prime abord peu réaliste. Une liste de quelques substances faisant fréquemment l'objet de préparations pharmaceutiques pourrait être définie pour orienter plus spécifiquement le travail et élaborer une méthodologie de formulation. Un sous-groupe de travail sera constitué afin de poursuivre les réflexions sur ce sujet.

IV –Nouveaux projets de monographies pour ajout au programme de travail :

IV-1 Gélules de sulfadoxine

S'il est ajouté au programme de travail du Formulaire national, le travail d'élaboration du projet de monographie pourrait débuter par le choix de l'excipient et la gamme de dosage des gélules.

IV-1-1 Choix de l'excipient

Caractéristiques physicochimiques :

La sulfadoxine se présente sous forme d'une poudre cristalline ou de cristaux blancs ou blanc-jaune. La substance est *très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol*. Elle se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués. La substance comporte un groupement amine qui pourrait conduire à une réaction de Maillard en présence d'un sucre réducteur.

Les différents critères listés dans la méthodologie générale sont présentés.

Le mannitol ou la cellulose microcristalline pourraient être envisagés. Le choix se porte finalement *a priori* sur la cellulose microcristalline, sous réserve de faisabilité technique.

VI-1-2 Détermination de la gamme de dosage :

Les conditions de préparation des gélules par les pharmaciens officinaux ainsi que les informations à disposition étant restreintes, la discussion n'a pas permis d'aboutir à un consensus sur la gamme de dosage à fixer dans le projet de monographie.

Les travaux analytiques pourront débuter une fois que la formule aura été définie.

Une substance chimique de référence française devra être élaborée.

Une réflexion sur la stabilité de la préparation devra également être menée.

IV-1-3 Vote pour ajout au programme de travail

A l'issue de la discussion, l'ajout au programme de travail d'un projet de monographie de gélules de sulfadoxine fait l'objet d'un vote par les membres du CFP.

Question posée : L'élaboration d'une monographie de préparation de gélules de sulfadoxine peut-elle être ajoutée au programme de travail du Formulaire national ?

Votes	
Nombre de votants	7
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Conclusion

L'ajout au programme de travail du Formulaire national d'une monographie de préparation de gélules de sulfadoxine est adopté à l'unanimité des 7 membres présents au moment du vote.

IV-2 Gélules de pyriméthamine et sulfadoxine

L'association pyriméthamine-sulfadoxine fait partie des médicaments essentiels listés par l'OMS, dans le traitement ou la prévention du paludisme (respectivement 25-500 ou 12,5-250 mg).

S'il est ajouté au programme de travail du Formulaire national, le travail d'élaboration du projet de monographie pourrait débuter par le choix de l'excipient et le dosage des gélules.

IV-2-1 Choix de l'excipient

Les différents critères listés dans la méthodologie générale sont présentés.

A l'issue de la discussion, dans la logique de la discussion concernant les gélules de pyriméthamine, le choix se porte de nouveau sur la cellulose microcristalline, sous réserve de faisabilité technique.

IV-2-2 Détermination du dosage :

Les déclarations de préparations dans la base PrHosper ainsi que le rapport d'expert fait état des dosages suivants :

- gélules à 1.25 mg de pyriméthamine et 25 mg de sulfadoxine
- gélules de 6,25 mg de pyriméthamine et 125 mg de sulfadoxine

La Pharmacopée internationale décrit est une monographie de comprimés à 25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine.

Remarque : les recommandations de l'OMS sont les suivantes :

- 25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine (traitement curatif du paludisme)
- 25 ou 12,5 mg de pyriméthamine et 250 ou 500 mg de sulfadoxine (traitement préventif du paludisme).

Concernant le dosage des gélules, plusieurs monographies pourraient être nécessaires pour couvrir le besoin pédiatrique et le besoin chez l'adulte. Pour la pédiatrie, la difficulté réside dans l'adaptation du dosage des 2 principes actifs en fonction du poids de l'enfant.

Les travaux analytiques pourront s'inspirer des méthodes décrites dans les monographies de la Pharmacopée internationale et de l'USP.

IV-2-3 Vote pour ajout au programme de travail

A l'issue de la discussion, l'ajout au programme de travail d'un projet de monographie de gélules de pyriméthamine et sulfadoxine fait l'objet d'un vote par les membres du CFP.

Question posée : L'élaboration d'une monographie de préparation de gélules de pyriméthamine et sulfadoxine peut-elle être ajoutée au programme de travail du Formulaire national ?

Votes	
Nombre de votants	7
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Conclusion	
L'ajout au programme de travail du Formulaire national d'une monographie de préparation de gélules de pyriméthamine et de sulfadoxine est adopté à l'unanimité des 7 membres présents au moment du vote.	

V – Groupe de travail traitant des excipients à la Pharmacopée européenne :

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)

- Groupe EXP : ce groupe anciennement dénommé « Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients *FRC* » a été renommé « Performance des excipients » ; le travail du groupe s'oriente sur :
 - o la qualité chimique des excipients : solubilité, impuretés,...
 - o les caractéristiques liées à la fonction d'excipient telles que la granulométrie, la répartition des poids moléculaires, le temps d'écoulement, la viscosité, ...ces informations se situent dans la section « *CARACTERISTIQUES LIEES A LA FONCTIONNALITE* » à la fin des monographies d'excipients ; cette section n'est pas obligatoire,
 - o les tensioactifs et notamment ceux utilisés par voie parentérale, voie d'administration impliquant des exigences associées supplémentaires.

- Groupe EXS : fort des réflexions menées par la Présidente et les experts du groupe EXP dans l'exercice de leur mandat, ce nouveau groupe de travail a pour objectif de poursuivre ces réflexions en termes de stratégie d'articulation entre les considérations de qualité et celles liées à la fonctionnalité dans les monographies d'excipients ; les sujets de réflexions concernent :
 - o le processus de normalisation des monographies,
 - o le niveau de qualité à exiger dans les monographies d'excipients,
 - o la notion d'impuretés dans les excipients, telle que la présence de nitrites,
 - o le cas particulier des excipients pour préparations parentérales,
 - o la notion de prise en compte de la voie d'administration.



Il est précisé que ce groupe n'a pas vocation à rédiger des monographies ; ces dernières seront gérées par d'autres groupes d'experts *ad hoc* de la Pharmacopée européenne.

La collaboration internationale est également évoquée dans le cadre de l'harmonisation des textes entre les 3 Pharmacopées européenne, américaine et japonaise.

Fin de la réunion à 17h00.

Date de la prochaine réunion : la prochaine réunion du CFP sera communiquée ultérieurement.