

DMS - Pôle Pharmacopée et préparations pharmaceutiques

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

### COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

#### Formation restreinte

#### «Substances chimiques et radio-pharmaceutiques»

#### Séance du jeudi 18 janvier 2024 par visioconférence

### Ordre du jour

Points étudiés à l'ordre du jour	Pour étude / information
<b>9H15 – Ouverture de la session en visioconférence</b>	
<b>I – 9h30 Début de la séance</b>	-
<b>II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts</b>	<b>Pour information</b>
<b>III – Actualités européennes</b>	<b>Pour information</b>
<b>IV – Dossiers à examiner en séance :</b> <u>Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 35.4 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Dapagliflozine propylèneglycol monohydratée (3137)</u> Référence: PA/PH/Exp. P4/T (19) 47 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur</li> </ul>	<b>Pour étude</b>
Délibération membres du CFP et ANSM	<b>Pour avis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Dapagliflozine propylèneglycol (comprimés de) (3175)</u> Référence: PA/PH/Exp. P4/T (21) 29 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur</li> </ul>	<b>Pour étude</b>
Délibération membres du CFP et ANSM	<b>Pour avis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ropinirole (chlorhydrate de) (2604) Référence: PA/PH/Exp. 10D/T (21) 59 ANP R2 Présentation rapporteur et co-rapporteur</li> </ul>	<b>Pour étude</b>
Délibération membres du CFP et ANSM	<b>Pour avis</b>

Points étudiés à l'ordre du jour		Pour étude / information
<b>12H30 – Pause déjeuner</b>		
<b>14h – Réouverture de la session en visioconférence</b>		
<b>V – Dossiers à examiner en séance (suite) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ivermectine</u> (1336) Référence: PA/PH/Exp. 7/T (22) 40 ANP <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présentation rapporteur et co-rapporteur</li> <li>- Audition de Virbac pour commentaires</li> </ul> </li> </ul>	<b>Pour étude</b>	
Délibération membres du CFP et ANSM	<b>Pour avis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Olodatérol (chlorhydrate d')</u> (3174) Référence: PA/PH/Exp. P4/T (21) 26 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur</li> </ul>	<b>Pour étude</b>	
Délibération membres du CFP et ANSM	<b>Pour avis</b>	
<b>17h00 - Fin de la réunion</b>		

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Igor CLAROT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédéric DEBORDEAUX	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe GERVAIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume GRACH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
<b>Participants ANSM DMS</b>			
Valérie SALOMON	Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès BERTOCCHI	Secrétaire Pharmacopée - Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renaud DE RICHTER	Secrétaire Pharmacopée - Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MALEC	Secrétaire Pharmacopée - Modératrice	<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
<b>Autres Participants ANSM</b>			
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 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"/>
<b>Invité</b>			
Stéphane SUCHET	Expert français dans le groupe 7, Ph.Eur. Partie prenante ; Laboratoires Virbac, audité pour dossier Ivermectine	<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 (8) 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. Aucun conflit n'est signalé pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 18 janvier 2024.

- Aucun lien n'a été identifié pour les membres

### III – Actualités européennes :

#### III-1 Pharmacopée européenne :

Les secrétaires de séance informent les participants des actualités de la Pharmacopée européenne :

- organisation par l'EDQM d'une conférence « *Aujourd'hui comme demain, ensemble pour la santé publique* » célébrant 60 ans d'excellence dans le domaine de la protection de la santé publique, les 11 et 12 juin prochain ;
- approbation de la participation de l'Egypte en tant que pays observateur à la Commission européenne de Pharmacopée ;
- accueil de la Pharmacopée indienne dans le groupe de discussion des Pharmacopée (PDG) ;
- demande du Conseil de l'Europe de désignation d'un rapporteur à l'« égalité des genres » à la Commission européenne de Pharmacopée ;
- suppression des tests de l'histamine (2.6.10) et des substances hypopressives (2.6.11) sur animaux ;
- plan d'action suite à la falsification ou la contamination de produits pharmaceutiques par de l'éthylène glycol et du diéthylène glycol.

### III-2 Nitrosamines

Un participant fait une présentation sur le sujet des nitrosamines : historique, évolution de la situation et adaptation stratégique au niveau européen (EMA).

#### IV – Dossiers examinés en séance :

##### Monographies en enquête publique dans Pharmedia 35.4 :

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

## Dossiers examinés en séance

---

### DAPAGLIFLOZINE PROPYLÈNEGLYCOL MONOHYDRATÉE (3137)

PA/PH/Exp. P4/T (19) 47 ANP

Cette substance est un oligosaccharide, indiqué dans le traitement du diabète de type 2 seul ou en association avec la metformine.

Deux spécialités contenant ce principe actif sont commercialisées en France sous forme de comprimés à 10 et 20 mg.

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

Il s'agit d'une nouvelle monographie de principe actif princeps, initiée par le groupe P4.

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 :

#### DEFINITION

Il s'agit d'un solvate de propylèneglycol qui est stéréo-chimiquement pur [(2S)-propane-1,2-diol], mais cela n'est pas contrôlé dans la monographie. En cas de présence de propylèneglycol 2R, le diastéréoisomère qui en résulterait pourrait modifier la forme cristalline et les solubilités.

#### CARACTERES

Aspect :

- Remplacer : « ... ~~qui peut contenir des morceaux~~ », par « ... pouvant contenir des agrégats ».
- Introduire le critère de poudre « *cristalline* » ou « *microcristalline* ».

#### IDENTIFICATION

C. Propylèneglycol : ne conviendrait-il pas de contrôler sa pureté énantiomérique ?

#### ESSAI

Propylèneglycol :

- *Les chromatogrammes* obtenus par les experts présentent un « pic système ». Une meilleure qualité du solvant utilisé (diméthylacétamide pour chromatographie au lieu de ~~pour analyses~~) permettrait certainement de le réduire ou de l'éliminer.
- *Température* : modifier la température initiale ~~150°C~~ par 140°C. Les rapports des experts montrent qu'à 150°C les analyses sont non-conformes, alors qu'elles le sont à 140°C.

*Étalon interne* : l'un des experts (PA/PH/LAB P4 (23) 16 R1) trouve les mêmes résultats avec ou sans l'étalon interne. Dans la mesure où la préparation des échantillons ne demande pas d'extraction et n'est ni laborieuse, ni délicate : supprimer l'utilisation de l'étalon interne.

#### Substances apparentées :

- *Solution témoin (b)* : il est inhabituel de diluer au 1/20 pour fixer le seuil de déclaration.  
Préparer la solution témoin (b) à 0.10%.
- Limites :
  - o *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent [solution témoin (b)]
  - o *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.
- Sensibilité : le rapport PA/PH/LAB P4 (23) 16 R1 montre que la sensibilité de la méthode est parfois insuffisante. Pour la préparation des phases mobiles, ne faudrait-il pas utiliser de l'acide trifluoroacétique *pour chromatographie* au lieu de l'acide *trifluoroacétique R* ?

---

### **DAPAGLIFLOZINE PROPYLÈNEGLYCOL (comprimés de) (3175)**

PA/PH/Exp. P4/T (21) 29 ANP

Il s'agit du produit fini de la substance active étudiée précédemment.

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) : Il est observé quelques différences entre les spectres par réflectance obtenus par les deux experts. Dans la mesure où le principe actif est à la fois un solvate et un hydrate, une fois la solubilisation et le séchage effectués, s'est-on bien assuré que l'acétone n'a pas modifié les spectres IR initiaux ?
- Bien que conforme au guide technique, l'utilité d'avoir le choix entre *les identifications A, B ou les identifications B, C* n'est pas évidente. Est-il possible de se contenter des *identifications A, B et de supprimer la C* ?

---

### **OLODATÉROL (CHLORHYDRATE D') (3174)**

PA/PH/Exp. P4/T (21) 26 ANP

Cette substance est un bronchodilatateur indiqué dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. Elle est administrée par voie inhalée et exerce un effet local par liaison et activation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. Elle est utilisée chez l'adulte à la posologie de 5  $\mu\text{g}/\text{jour}$ .

Il existe une spécialité commercialisée en France contenant ce principe actif en fraction unique.

La substance active est également utilisée en fraction associée à part égale avec du bromure de tiotropium monohydraté.

Il n'existe pas d'autres monographies de ce principe actif dans les autres pharmacopées.

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée par le groupe P4.

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 :**

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (2.2.29).

Ajouter la phrase « utilisez le procédé de normalisation ».

Substances apparentées :

*Conformité du système :* au vu des résultats obtenus, proposer une résolution de **2,0** au lieu de 1,5.

---

## **IVERMECTINE (1336)**

*PA/PH/Exp. 7/T (22) 40 ANP*

L'Ivermectine est un antiparasitaire, antihelminthique. C'est un produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation de Streptomyces. Il est utilisé dans l'anguillulose intestinale, la microfilarémie à Wuchereria bancrofti, l'onchocercose, la gale. Il est également très utilisé comme vermifuge chez les animaux.

Il existe de nombreuses spécialités en médecine humaine, essentiellement sous forme de comprimés de 3 ou 6 mg et parfois sous forme de crème pour le traitement de la rosacée qui utilise les propriétés anti-inflammatoires de l'Ivermectine.

Il s'agit d'une révision de la monographie concernant essentiellement le dosage des substances apparentées. L'essai doit se faire à l'abri de la lumière, une nouvelle référence est utilisée pour permettre l'identification de nouvelles impuretés.

Le test de teneur en éthanol et formamide a également été révisé.

Un expert français, rapporteur de la monographie dans le groupe de la Pharmacopée européenne et ayant testé les différentes techniques a été audité pour présenter et expliquer ses résultats, les difficultés rencontrées et l'approche du groupe de la Pharmacopée européenne. Il a répondu aux questions que se posaient les experts du comité français de Pharmacopée, ce qui a rendu plus claires les modifications de la monographie.

Les rapporteurs du Comité ont ensuite présenté la monographie, ses révisions et donné leur avis.

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

La molécule étant complexe, il serait souhaitable d'indiquer la numérotation des carbones sur la structure de la molécule, au début de la monographie, pour permettre une meilleure identification des impuretés par la suite. Il convient notamment de vérifier la numérotation des carbones pour l'impureté D et de veiller à l'harmonisation du système de numérotation pour toutes les impuretés.

---

## **ROPINIROLE (CHLORHYDRATE DE) (2604)**

*PA/PH/Exp. 10D/T (21) 59 ANP R2*

Cette substance est un agoniste des récepteur de la dopamine utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et également dans le syndrome des jambes sans repos.

Il existe de nombreuses spécialités pour usage humain commercialisées en France (comprimés) et 1 spécialité vétérinaire (collyre). Il existe une monographie de ce principe actif à l'USP.

Le texte a fait l'objet d'une révision dans le Pharmeuropa 34.2. Suite aux commentaires reçus lors de l'enquête publique, la méthode a été revue et modifiée par le groupe d'experts.

La nouvelle révision porte sur :

- les substances apparentées et le dosage avec la méthode de CLUHP modifiée
- une modification de la prise d'essai de la substance pour le dosage de l'eau
- la mise à jour de la liste de transparence.

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 :

##### - Préparation des solutions :

- Remarque générale : en l'absence d'interactions avérées entre les impuretés, la préparation d'une seule solution témoin d'identification des impuretés contenant les impuretés D, E, G, H serait souhaitable pour simplification de la méthode, d'autant qu'elles semblent disponibles ; la solution témoin (j) pourrait être conservée pour cause d'instabilité de l'impureté I.
- Solution témoin (d) : remplacer « solution témoin (a) » par « solution à examiner (a) » dans la version française.
- Solution témoin (j) : conformément à la préparation des autres solutions, au lieu de préparer la solution dans un mélange des phases mobiles A et B, la solution pourrait être préparée en dissolvant l'impureté I dans un volume de phase mobile B puis complétée avec la phase mobile A en utilisant une pipette automatique.

- Chromatogramme : sur le chromatogramme de la figure 2604.-1., on remarque un pic élué à environ 11,5 minutes ; celui-ci n'apparaît pas sur le chromatogramme du « blanc ». Ce pic correspond-il à une impureté non spécifiée ? S'agit-il d'un pic issu de la dégradation de l'impureté I ? Quelle en est la structure ? Est-elle toxique ?

#### **DOSAGE :**

*Critère de conformité du système* : un critère de conformité du système pourrait être ajouté pour le dosage ; une résolution de 2,0 entre le pic dû au ropinirole et celui dû à l'impureté A, obtenus avec la solution témoin (c), pourrait être proposée.

---

#### **Date des prochaines réunions :**

S'il y a matière dans les Pharmeuropas, les prochaines réunions auront lieu :

- Le mardi 30 avril 2024.
- Juin (date à fixer)
- Octobre (date à fixer)