

Compte-rendu

Direction : Direction des Métiers Scientifiques
 Pôle : Pharmacopée et Préparations pharmaceutiques
 Personne en charge : Laurence Malec
 E-mail : laurence.malec@ansm.sante.fr

Comité Français de la Pharmacopée
«Substances et Préparations chimiques, pharmaceutiques et
radio-pharmaceutiques - Galénique»
Formation restreinte Substances chimiques et radiopharmaceutiques
Séance du 10 04 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
14h – Ouverture de la session en visioconférence		
1-	Début de la séance : introduction - tour de table	Pour information
2-	Actualités Pharmacopée	Pour information
3-	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
4-	Dossiers à examiner en séance : monographies en enquête dans Pharmeuropa 37.1 : - Argent (sulfate d') - 3013 PA/PH/Exp. 9/T (18) 7 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur Discussion membres du CFP et ANSM	Pour étude et discussion

4-	- Lévomenthol - 619 PA/PH/Exp. 10D/T (24) 60 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur Discussion membres du CFP et ANSM - Acétylsalicylique (acide) - 309 PA/PH/Exp. 10A/T (24) 68 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur Discussion membres du CFP et ANSM - Carbidopa monohydratée - 755 PA/PH/Exp. 10A/T (23) 81 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur Discussion membres du CFP et ANSM - Zirconium (89Zr) (oxalate de) pour radiomarquage, (solution d') - 3153 PA/PH/Exp. 14/T (21) 25 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur Discussion membres du CFP et ANSM - Alovudine (18F) (solution injectable d') - 2460 PA/PH/Exp. 14/T (24) 7 ANP Présentation rapporteur et co-rapporteur Discussion membres du CFP et ANSM	Pour étude et discussion
5-	Délibération membres de la formation restreinte du CFP et ANSM	Pour avis

19h15 – Fin de la réunion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BERNADOU Jean	Membre	☐	☒	☐
CLAROT Igor	Membre	☐	☒	☐
DEBORDEAUX Frédéric	Membre	☐	☒	☐
GERVAIS Philippe	Membre	☐	☒	☐
GRACH Guillaume	Membre	☐	☒	☐
HERRENKNECHT Christine	Membre	☐	☒	☐

LE VEN Jessica	Membre	☐	☐	☒
MACOURS Pascale	Membre	☐	☒	☐
MOREAC Tiphaine	Membre	☐	☒	☐
PEYRONNET Damien	Membre	☐	☒	☐
RIZZO-PADOIN Nathalie	Membre	☐	☒	☐
BERTOCCHI Agnès	Secrétaire de séance	☒	☐	☐
BOULEY Martine	Cheffe de pôle DMS	☒	☐	☐
CAPASSO Filippo	Evaluateur DMS	☐	☒	☐
KONTE Katy	Gestionnaire DMS	☐	☒	☐
MALEC Laurence	Secrétaire de séance	☒	☐	☐
SALOMON Valérie	Directrice DMS	☐	☐	☒
BRENIER Charlotte	Cheffe de pôle CTROL	☐	☐	☒
CIVADE Corinne	Scientifique CTROL	☐	☒	☐
FOSSET Sophie	Scientifique CTROL	☐	☐	☒
GRANGE Yvan	Scientifique CTROL	☐	☒	☐
REBIERE Hervé	Scientifique CTROL	☐	☐	☒

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

II. Point sur les DPI et les situations de conflits 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.

Elles procèdent ensuite à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées.

Aucun lien n'est signalé par les participants au regard des dossiers de l'ordre du jour de la séance du 10 avril 2025.

III. Actualités de la Pharmacopée

III-1 Pharmacopée Européenne :

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

- La célébration du 60^{ème} anniversaire de l'EDQM sur le thème « *Aujourd'hui comme demain, ensemble pour la santé publique* » qui s'est tenue les 11 et 12 juin 2024 : comment contribuer à une meilleure santé pour tous.

Une présentation de la conférence peut être consultée sur le site Internet de l'EDQM :

<file:///D:/Users/Lmalec/Downloads/Presentation%20-%20Celebrating%2060%20years%20of%20excellence%20in%20public%20health%20protection%20-%20The%20EDQM%20and%20the%20future%20by%20Petra%20DOERR.pdf>

- Le cadre stratégique de l'EDQM pour 2024-2027, qui comporte 7 objectifs basés sur les valeurs du Conseil de l'Europe :
 - Réactivité, capacité à réagir et à traiter les défis et priorités actuels (*Responsiveness*)
 - Rayonnement mondial (*Global Outreach*)
 - Implication des parties prenantes (*Stakeholder engagement*)
 - Développement durable (*Sustainability*)
 - Modernisation des méthodes de travail (*Modernisation*)
 - Développement des ressources humaines internes (*People development*)
 - Renforcement de la culture de service organisationnelle (*Culture of service*)

Pour plus d'informations, le cadre stratégique à moyen terme peut être consulté sur le site Internet de l'EDQM :

https://www.edqm.eu/fr/d/2011892?p_i_back_url=%2Ffr%2Fsearch%3Fq%3DStrat%25C3%25A9gie%2BEDQM%2B2024-2027

- Dématérialisation de la Pharmacopée Européenne : le format papier sera supprimé à partir de la 12^{ème} édition. Le cycle d'édition sera désormais d'un an et comportera 3 numéros par édition (12.1 en juillet 2025 – 12.1 en octobre 2025 – 12.3 en janvier 2026). Par ailleurs une nouvelle plateforme de consultation en ligne permettra une meilleure ergonomie pour une navigation plus simple et plus intuitive. Elle sera disponible à partir du 24 juin 2025.
- Clarification pour le critère de conformité du système : une clarification éditoriale sera effectuée dans les monographies dans lesquelles il est fait référence dans l'essai du *DOSAGE* à l'essai des *Substances apparentées* ou l'essai de pureté. Il est proposé de remplacer le terme « *modification* » par le terme « *considération* » dans la phrase « *selon les indications de l'essai X, avec la(les) modification(s) suivante(s)* ». De même les exigences des critères à satisfaire ainsi que la référence de la solution sur laquelle réaliser les analyses de conformité du système devront être décrits clairement dans la rubrique du *DOSAGE* pour les nouvelles monographies et celles en révision. Une foire aux questions sera publiée sur le site de l'EDQM pour accompagner cette démarche de clarification, avec une période de mise à jour jusqu'au numéro 13.1.

- Nitrosamines dans les monographies de substances actives : la stratégie actualisée adoptée par la Pharmacopée Européenne concernant l'ajout d'une spécification pour les impuretés est décrite. Une distinction claire doit être faite quant au statut de l'impureté dans la substance active (précurseur ou nitrosamine). La stratégie peut être consultée sur le site Internet de l'EDQM :
https://www.edqm.eu/fr/-/new-strategy-for-n-nitrosamine-impurities-in-ph.-eur.-monographs?p_l_back_url=%2Ffr%2Fsearch%3Fq%3Dnitrosamines%2Bjanvier%2B2024
Par ailleurs, les experts du groupe mondial de discussion des Pharmacopées (PDG) travaillent également sur les approches et les défis relatifs aux nitrosamines.
- Présidence et vice-présidence de la Commission Européenne de Pharmacopée :
Le Dr Eugenia Cogliandro a été élue Présidente de la Commission Européenne de Pharmacopée lors de la 181^{ème} session (25-26 mars 2025).
Les deux vice-président(e)s seront élu(e)s lors de la session de juin 2025.
- Nouveau mandat d'experts : la Pharmacopée européenne renouvelle ses experts en novembre prochain. Un appel à candidature sera lancé pour le mandat 2025-2028. Les modalités de candidature pourront être consultées sur le site Internet de l'EDQM et seront relayées sur le site Internet de l'ANSM en temps utile.

III-2 Actualités du CFP :

Mandat actuel : la durée du CFP « *Substances et préparations chimiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques - Galénique* » et le mandat de ses membres est prorogé jusqu'au 31 décembre 2025.

Renouvellement : le CFP « *Substances et préparations chimiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques - Galénique* » sera renouvelé ainsi que ses membres en 2026. Les modalités de candidature pourront être consultées sur le site Internet de l'ANSM dès que possible. Les dossiers de candidature seront à envoyer en juillet 2025.

I. Dossiers examinés en séance

Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 37.1 : les 6 projets de monographies suivants ont été étudiés en séance.

ARGENT (SULFATE D') (3013)

PA/PH/Exp. 9/T (1) 7 ANP

Cette substance est utilisée dans le traitement local des plaies exsudatives chroniques (ulcères veineux, escarres, ulcères du pied diabétique) et aiguës (brûlures, plaies traumatiques, plaies chirurgicales) à risque ou avec des signes d'infection locale, à partir de la phase de détersion. La substance est ajoutée à la matrice de certains pansements lui conférant des propriétés antibactériennes.

Il n'existe pas d'autre monographie officielle de cette substance active.

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée par le groupe 9.

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

pH :

- Demander la justification de la pertinence de l'essai du pH.
- Nature du couple électrode indicatrice/électrode de référence : l'essai décrit s'opère avec une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence Ag/AgCl à double jonction saturée de nitrate de potassium : signaler que les électrodes préconisées ne sont pas appropriées : l'utilisation d'une jonction liquide directe d'une électrode de référence Ag/AgCl contenant du KNO₃ saturé est à proscrire.
 - Une électrode en verre pourrait être testée comme électrode indicatrice, associée à une électrode de référence adaptée à une mesure de pH en présence d'ions argent, en précisant la nature de l'électrolyte et de la jonction ; les fabricants pourraient être consultés pour un choix d'électrodes plus approprié.

Nitrates :

L'effet de matrice ne semble pas avoir été testé sur cet essai : demander si ce point a été étudié.

Impuretés élémentaires :

Les lots qui ont été analysés sont très purs et aucun essai d'impuretés élémentaires n'est prévu dans le projet :

→ À l'instar de la monographie du NITRATE D'ARGENT, un essai global *Aluminium, plomb, cuivre et bismuth* pourrait être testé et introduit dans le projet.

Durée de dissolution :

Demander la confirmation que la durée de dissolution de 40 minutes à 70°C à l'aide d'ultrasons est la même pour la solution S (2.5 mg/mL) et pour la solution à examiner du DOSAGE (1,2 mg/mL).

LÉVOMENTHOL (619) *PA/PH/Exp. 10D/T (24) 60 ANP*

Cette substance est un dérivé terpénique utilisé comme antiseptique des voies respiratoires. Par voie locale, elle est rubéfiante et révulsive. Son activité s'exerce sur les terminaisons nerveuses de la peau.

Il n'y a plusieurs spécialités commercialisées en France qui utilise cette substance active en fraction associée dans des solutions pour instillation nasale ou fumigation ou des solutions buccales ou pour application cutanée, des gels, des crèmes, des pommades et des tampons imprégnés. Le menthol est également beaucoup utilisé comme excipient.

La substance active est l'énantiomère lévogyre, le (1*R*,2*S*,5*R*)-menthol (lévomenthol, DCI) qui est le constituant principal de l'huile essentielle de menthe poivrée.

Il y a par ailleurs une monographie du Menthol racémique à la Pharmacopée Européenne (623), et il existe une monographie de *Menthol* à l'USP, et 2 monographies à la Pharmacopée japonaise : le *dl-Menthol* et énantiomères et le *l-Menthol*.

Il s'agit d'une révision de la monographie du groupe 10D. La révision porte sur l'amélioration de la méthode de recherche des substances apparentées par chromatographie en phase gazeuse.

Présentation de l'étude de la révision par le rapporteur et le corapporteur.

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

DEFINITION

Le lévomenthol étant soit d'origine naturelle, soit préparé par réduction du thymol : préciser le champ d'application de la monographie : s'adresse-t-elle uniquement aux substances actives d'origine synthétique ou couvre-t-elle également les substances actives d'origine naturelle ?

CARACTÈRES

Aspect :

Remplacer le terme « *aciculés* » par « *aciculaires* »

ESSAI

Pureté énantiomérique :

La monographie décrit l'énantiomère lévogyre ; elle comporte un essai destiné à confirmer cet énantiomère par mesure du pouvoir rotatoire spécifique dans la *Première identification* de la section IDENTIFICATION ainsi que dans la section ESSAI par la même méthode [*Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7)*]. Dans le cas où la substance active est obtenue par voie de synthèse chimique, la forme dextrogyre s'avère être une impureté apparentée de la substance active qui pourrait être contrôlée par une chromatographie chirale.

→ Demander la justification de l'absence de contrôle de l'énantiomère dextrogyre.

Substances apparentées :

Identification des impuretés : compléter la phrase « *utilisez le chromatogramme fourni avec le lévomenthol pour identification des pics SCR pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D* » avec la mention « et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ».

ACETYLSALICYLIQUE (ACIDE) (309)

PA/PH/Exp. 10A/T (24) 68 ANP

Cette substance appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse

des prostaglandines. Elle inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2.

Elle est utilisée chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adulte avec une posologie maximale de 60 mg/kg par jour pour les patients de moins de 50 kg et une posologie maximale de 3000 mg/j pour les patients de 50 kg et plus.

Il existe de nombreuses spécialités commercialisée en France contenant cette substance active en fraction unique sous forme de comprimés à avaler, de comprimés à croquer, de comprimés gastro-résistants, effervescents, également sous forme de poudre pour solution buvable et injectable. La substance est utilisée en médecine humaine et vétérinaire.

Il existe 1 monographie officielle de cette substance active à l'USP, JP et à la Pharmacopée Internationale.

Il s'agit d'une révision de la monographie élaborée par le groupe 10A. La révision porte sur : les caractères, les substances apparentées, le dosage et les impuretés.

Présentation de l'étude de la révision par le rapporteur et le corapporteur.

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

DEFINITION

Teneur : dosage potentiométrique en retour

Compte tenu de la détection du point d'équivalence par potentiométrie (et non plus par un indicateur coloré) ainsi que des teneurs d'impuretés observées, la limite supérieure de la spécification pourrait être resserrée à 100,5% (versus 101,0%). Des données de lots supplémentaires pourraient étayer cette proposition.

ESSAI

Substances apparentées :

- *Conservation des solutions témoins* : selon les informations de conservation disponibles :
 - o une durée de conservation pourrait être ajoutée dans la phrase « *Les solutions témoins peuvent être conservées à condition de les placer au réfrigérateur, à 2-8°C* », ou alors
 - o l'une des mentions ci-dessous pourrait être ajoutée :
 - « *Les solutions témoins récemment préparées peuvent être conservées au réfrigérateur à 2-8°C.* »
 - « *Les solutions témoins préparées immédiatement avant l'emploi peuvent être conservées au réfrigérateur à 2-8°C* ».
- *Limites* : l'impureté C, produit de dégradation, pourrait être maintenue en qualité d'impureté spécifiée comme marqueur d'hydrolyse, avec pour conséquence :
 - o la modification de la préparation de la solution témoin (a)
 - o l'ajout d'une limite individuelle de 0,10%, à confronter avec les retours d'informations des fabricants durant l'enquête publique.

Cette modification permettrait par ailleurs une harmonisation tripartite de la limite de cette impureté dans les monographies de la substance active des 3 Pharmacopées Ph.Eur., USP et JP.

DOSAGE

La prise d'essai de la substance active pourrait être arrondie à 0,360 g au lieu de 0,364 g.

CARBIDOPA MONOHYDRATE (755)

PA/PH/Exp. 10A/T (23) 81 ANP

Cette substance est un antiparkinsonien de la famille des dopaminergiques qui vise à combler le déficit en dopamine dans certaines zones du cerveau, caractéristique de la maladie de Parkinson. Elle est utilisée en fraction associée avec la lévodopa ou avec la lévodopa et l'entacapone.

La posologie maximale chez l'adulte est de 375 mg/j.

Il existe de nombreuses spécialités commercialisée en France contenant cette substance active en fraction unique sous forme de comprimés à libération immédiate et à libération prolongée (10mg, 25mg, 50mg) et également sous forme de gel intestinal.

Il existe 1 monographie officielle de la substance à l'USP, JP et à la Pharmacopée Internationale.

Il s'agit d'une modernisation de la monographie élaborée par le groupe 10A. La révision porte sur : le titre, l'identification, l'impureté L, la pureté énantiomérique, les caractères, les substances apparentées, et le dosage.

Présentation de l'étude de la révision par le rapporteur et le corapporteur.

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

IDENTIFICATION

Seconde identification :

- A. : pour plus de clarté et d'homogénéité avec les autres identifications de la série, conservez la terminologie « *Pouvoir rotatoire spécifique (voir essai)* » en début de paragraphe.

Remarque : bien que les identifications D. et E. ne fasse pas partie de la révision actuelle, le commentaire ci-dessous sera tout de même reporté dans le DRT.

- D. et E. : ces 2 essais permettant de caractériser la fonction diphénol, l'essai D pourrait être supprimé pour ne conserver que l'essai E.

ESSAI

Impureté L (hydrazine) :

- *Préparation des solutions :*

- o Solution B : modifier la préparation de la solution comme suit : « Dissolvez, à l'aide d'ultrasons, 12,0 g de phtalaldéhyde R dans 150 mL de solution A et complétez à 200 mL avec la même solution ».
- o Solution C : modifier la préparation de la solution comme suit : « Prélevez ~~15,0~~ 15 mL d'acide phosphorique E et complétez à 100 mL avec de l'eau pour chromatographie R ».

- *Gradient* :

Les profils chromatographiques obtenus lors de l'étude du rapporteur indiquent la nécessité d'une étape de lavage de la colonne de 8 à 15 minutes dans la table de gradient, suivie d'une étape supplémentaire de 5 minutes pour un retour aux conditions initiales correct. Cette dernière étape est critique et n'est pas clairement indiquée dans le texte, règles de rédaction obligent. Par ailleurs une durée d'enregistrement de 20 minutes est prescrite ; cette information inhabituelle dans le cas d'une élution par gradient sous-entend que l'analyse doit être portée à 20 minutes sans préciser les conditions chromatographiques.

→ demander l'ajout exceptionnel d'une ligne de gradient supplémentaire de 15 à 20 minutes à 100% de *Phase mobile A*, ce qui permettrait d'indiquer l'intervalle nécessaire pour un retour sécurisé à la ligne de base, ou alors :

→ demander qu'une information éditoriale soit apportée dans le texte indiquant cette étape essentielle de 5 minutes d'équilibrage de la colonne, et par suite :

→ demander la suppression du temps d'enregistrement.

- *Longueur d'onde de détection* :

Demander la justification de la longueur d'onde de détection de 313 nm.

Pureté énantiomérique :

Préparation des solutions : la monographie indique un ajustement du pH à 5,3 avec de l'acide acétique R ; demander si l'acide acétique R convient bien dans tous les cas.

Perte à la dessiccation :

Compte tenu de la forme hydrate de la substance active, un microdosage de l'eau serait plus pertinent qu'une perte à la dessiccation, surtout s'il existe des formes cristallines différentes.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : corriger comme suit : A, ~~D, E~~, « D+E », F, H, I, J, K, L

ZIRCONIUM (⁸⁹ Zr) (oxalate de) pour radiomarquage, solution d' (3153)
PA/PH/Exp. 14/T (21) 25 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie qui concerne un nouveau radionucléide, émetteur bêta +, le Zirconium 89 sous forme d'oxalate pour radiomarquage. Il est utilisé pour la TEP (tomographie à émission de positon).

Le tableau des caractéristiques des radionucléides, du chapitre 5.7 de la Pharmacopée Européenne, sera mis à jour pour inclure les caractéristiques du Zirconium 89.

Suite à la présentation du rapporteur et co-rapporteur et des discussions en séance, des commentaires seront faits à l'EDQM. Ils concernent les paragraphes suivants :

PRODUCTION

Il est nécessaire de décrire plus amplement la production en apportant les éléments qui permettent de former de l'oxalate de Zirconium.

De même il serait important de préciser que l'irradiation protonique ne doit pas excéder 13 MeV pour éviter le risque de contamination par des polluants radionucléidiques.

IDENTIFICATION

- C : Préciser si l'identification C correspond bien à l'identification de l'oxalate.

ESSAI

Activité molaire apparente :

- Solution A : «...préparation à examiner correspondant à 14-20 Mbq ...»

À corriger comme suit «14-20 MBq ».

Stériorité et Endotoxines bactériennes (2.6.14)

→ Etant donné qu'il s'agit d'un précurseur qui ne sera pas directement injecté mais qui servira au radiomarquage, ne peut-on pas supprimer les tests de stérilité et d'endotoxines ?

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

B. Autres impuretés émettrices gamma. Spectrométrie gamma.

« Conservez la préparation à examiner pendant une durée appropriée (environ 60-120 jours) pour assurer la décroissance du zirconium-89 jusqu'à un niveau permettant la détection des autres impuretés émettrices gamma. »

Habituellement (dans les autres monographies) 12 périodes sont préconisées pour éliminer la radioactivité, de plus un minimum est souhaitable plutôt qu'un intervalle de temps.

→Il conviendrait de corriger comme suit : « 40 jours minimum »

PURETÉ RADIOCHIMIQUE

Oxalate de [⁸⁹Zr] zirconium.

- Dépôt : Il doit y avoir une erreur dans le libellé « environ 2 mL »,
→ Corriger le volume en « environ 2 µL ».

ÉTIQUETAGE

- « *une administration directe chez l'être humain* »
En Français on écrira plutôt « une administration directe à l'homme »
- « *La concentration en acide oxalique* »

Comment est-elle calculée ? Où la trouve-t-on ? Elle ne figure pas dans la monographie.

→ Il faudrait ajouter dans l'étiquetage que « la solution convient à la préparation de produits radiopharmaceutiques marqués au zirconium 89 » comme dans les monographies 2798 et 2464.

→ Il serait intéressant d'ajouter comme dans les autres monographies de précurseurs, « le volume maximal pouvant servir à la préparation d'une dose destinée à un seul patient ».

IMPURETÉS

Dans le tableau des caractéristiques des radionucléides 5.7 : 3 chiffres après la virgule semblent être suffisants pour l'énergie de l'émission photonique en MeV.

→ Il serait intéressant également de déterminer **l'activité spécifique**.

ALOVUDINE (¹⁸ F) (solution injectable d') (2460)

PA/PH/Exp. 14/T (24) 7 ANP

L'alovudine ou fluorodésoxythymidine est une substance utilisée comme traceur associé au Fluor 18 dans la tomographie émission de positon. C'est un marqueur de la synthèse d'ADN. La monographie a été publiée en 2014 dans la 8^{ème} édition de la Ph.Eur, elle a été revue en 2024 et publiée dans le supplément 11.3 afin de supprimer le facteur de symétrie du pic de l'impureté B pour mise en conformité avec le chapitre 2.2.46. En 2023, une demande de révision concernait l'essai de pureté radionucléidique pour toutes les monographies de produits marqués au Fluor 18.

Cette monographie a donc été revue dans ce contexte.

ESSAI

Impureté B (tétrabutylammonium)

Cette version en enquête publique au Pharmeuropa 37.1 propose également le remplacement de l'essai d'impureté B (Tétrabutylammonium) en chromatographie liquide par un essai en

chromatographie couche mince (CCM). Cette substance est un catalyseur de transfert de phase utilisé dans la production de préparations contenant du Fluor 18.

La méthode HPLC est difficile à mettre en œuvre alors que l'essai en CCM est simple et facile à réaliser en routine, il est décrit dans le chapitre 2.4.33 de la Ph.Eur.

Éthanol (2.4.24 ► ~~ou une autre méthode validée appropriée~~ ◄)

Le chapitre général 5.4 Solvants résiduels spécifie : « *En cas d'utilisation de solvants résiduels qui relèvent des classes 1 ou 2 (voire de la classe 3 lorsque leur teneur est supérieure à 0,5 pour cent), il convient d'appliquer chaque fois que possible, la méthodologie énoncée dans la méthode générale (2.4.24).* » Dans le cas de l'Alovudine, l'éthanol est un excipient et non un solvant résiduel et sa limite est de 10%.

→ Le chapitre 2.4.24 doit donc bien être utilisé.

PURETÉ RADIONUCLÉIDIQUE

A Spectrométrie gamma.

La limite des impuretés était fixée à 0,1% mais il n'est pas possible de quantifier les impuretés radionucléidiques à période courte à cette limite en présence de taux élevés de Fluor 18 et compte-tenu de l'incertitude de mesure.

L'essai a été supprimé, ce qui est logique.

En conclusion, les avis des experts ont été favorables à ces révisions. Aucun commentaire ne sera fait sur cette monographie.

Fin de la réunion à 19h15.