

Numéro unique de document : CP052015013
Date document : 03/04/2015
Direction : CTROL
Pôle : NORSTA
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Substances chimiques – N° 5

Séance du jeudi 15 janvier 2015 en salles 1 & 2

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pascal	ANGER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique	ARNAUD	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	BARGMANN-LEYDER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean	BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vania	BERNARDES-GENISSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Antoine	BONNET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Francine	DOZOLME	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	DUGUET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Séverine	DUTEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jurgen	ENGLERT	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucien	FOSSE	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe	GERVAIS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine	HERRENKNECHT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	MAURIER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie	RIZZO-PADOIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques	ROTGER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François	SIMONDET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean André Mathieu	TAFANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lore	VIGNOLI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie	ARMEL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte	BRENIER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis	CHAUVEY	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yanna	CHEVALME	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel	DURAN CORDOBES	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
----------------------	--	--	---------	-------------------

Olivier	GARINOT	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	GIMENO	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuelle	GUY	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renaud	KIESGEN DE RICHTER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'Ansm Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Romain	ROTIVAL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lama	SARGI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Simona	TEODOSIU	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés dans l'ordre de la séance
10 h00	Début de la séance
1	Introduction
1.1	Compte rendu de la réunion n° 4 (02/10/2014) – approbation
1.2	Commission européenne de Pharmacopée – session de novembre
2	Dossiers à examiner en séance
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.4 octobre 2014
	Fluorocholine (18F) (chlorure de), solution injectable de (2793)
	Enalapril (maléate d') (1420) – révision
	Bacitracine (465) – révision
	Bacitracine-Zinc (466) - révision
12h45	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
2	Dossiers à examiner en séance (suite)
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.4 octobre 2014 (suite)
	Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3 (2.4.32) - révision
	Mycophénolate sodique (2813)
	Escitalopram (oxalate d') (2733)
3	Dates des prochaines réunions pour 2015
	jeudi 2 avril 2015
	juin-juillet 2015 : à définir
16h15	Fin de la séance

1 Introduction

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (7) permet de respecter le quorum (3) en début de séance.

Tous les participants ont reçu les documents envoyés.

La secrétaire de séance rappelle que, conformément au Règlement Intérieur, les débats font l'objet d'un enregistrement audio.

1.1 Compte rendu de la réunion n° 4 du 2 octobre 2014 - approbation

Le compte rendu de la réunion n°4 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

1.2 Commission européenne de Pharmacopée - session de novembre 2014

Un représentant de l'ANSM présente les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors de la session de novembre de la Commission européenne de Pharmacopée.

2 Dossiers à examiner en séance

2.1 Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers de l'ordre du jour de la séance du 15 janvier 2015, les conflits potentiels suivants sont signalés : M. Maurier pour la monographie "Fluorocholine (18F) (chlorure de), solution injectable de (2793)".

3.2 Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.4 octobre 2014

FLUOROCHOLINE (18F) (CHLORURE DE), SOLUTION INJECTABLE DE *PA/PH/Exp. 14/T (12) 5 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie.

La fluorocholine est utilisée en cancérologie lors d'examen d'imagerie médicale pour la réalisation de tomographies par émission de positon. Un produit dispose d'une AMM en France.

Des commentaires ont été reçus à l'ANSM de la part d'un fabricant de cette préparation. De plus, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) souhaite recueillir, via les Autorités Nationales de Pharmacopée, les commentaires des fabricants sur la limite en DMAE dans leur produit.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

IMPURETE A

Dans la monographie, la teneur résiduelle en DMAE est fixée à 0,3 mg/V. Il est précisé également que pour les études sur les tumeurs cérébrales, la littérature recommande une teneur maximale 0,1 mg/V. Dans la rubrique étiquetage, il est bien indiqué que la préparation ne convient pas pour les études sur les tumeurs cérébrales.

Actuellement il n'est pas encore possible de fixer de limite en DMAE pour l'étude des tumeurs cérébrales, ainsi, une limite spécifique ne peut pas être indiquée dans la monographie pour cette utilisation.
Les données de lots fournies par un participant seront communiquées à la DEQM.

Par ailleurs, une autre méthode, proposée par le fabricant permet de mettre en évidence 3 impuretés supplémentaires. Toutefois, des informations complémentaires sont à apporter par la firme sur l'impact de ces impuretés sur la qualité de l'image et sur la biodistribution du produit, sur les quantités retrouvées ainsi que sur les modifications éventuelles de l'interprétation diagnostique en présence de ces impuretés.
Ce commentaire sera transmis accompagné des informations complémentaires.

IMPURETE B

Il sera suggéré d'ajouter, comme pour les solvants résiduels, que la préparation peut être libérée pour emploi avant la fin de l'essai.

IMPURETE D

Page 4, ligne 25, remplacer « *impureté B* » par « *impureté D* ».

ENDOTOXINES BACTERIENNES

Compte-tenu de la nouvelle politique concernant cet essai, les informations relatives aux endotoxines bactériennes doivent-elles être maintenues ?

PURETE RADIOCHIMIQUE - [¹⁸F]FLUOROCHOLINE

Le nom retenu pour le réactif Fluorométhylcholine est source d'ambiguïté. Il suggère qu'il s'agit d'un composé dérivé de la fluorocholine avec un radical CH₃ supplémentaire sur un des 2 carbones de la partie aminoéthanol, vu que l'atome d'azote porte déjà 3 "méthyl". Or cette substance est un dérivé de la fluorocholine dans laquelle un des 3 "méthyl" sur l'azote est remplacé par un radical éthyl.

De plus certaines publications utilisent le terme "fluorométhylcholine" pour désigner (à tort) la fluorocholine. De ces faits, il est proposé de retenir pour sa désignation le nom "fluoroéthylcholine" » (page 5, lignes 25, 30, 43 et 46).

ETIQUETAGE

Lire « ... la préparation ne convient pas pour ~~les études~~ l'utilisation diagnostique sur les tumeurs cérébrales. »

REACTIFS

Page 7, lignes 3 et 6 : introduire les noms complets des molécules

Page 7, lignes 6 : remplacer « fluorométhylcholine » par « fluoroéthylcholine »

ENALAPRIL (MALEATE D')

PA/PH/Exp. 10C/T (14) 28 ANP

La **révision** de la monographie concerne l'essai des **Substances apparentées** : introduction d'une étape isocratique dans le gradient de la méthode CLHP ; un facteur de correction a été introduit pour l'impureté H ; le facteur de correction de l'impureté G étant très élevé (environ 25), celle-ci est désormais quantifiée au moyen d'un étalon externe en utilisant une solution à examiner plus concentrée. Les limites relatives aux impuretés ont été révisées au vu de la qualité des produits approuvés sur le marché.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

SUBSTANCES APPARENTEES

Figure 1420.-1

La fin du gradient est à 28 min, ajuster le chromatogramme témoin en conséquence.

Solution témoin (c)

Au lieu de : « ... ~~mélange d'impuretés d'énalapril A SCR (impuretés C et H)~~... »

Ecrire : Dissolvez le contenu d'un flacon de mélange d'impuretés C et H d'énalapril SCR dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Phase mobile

Comme l'impureté D sort vers 27 min (RRT 2,1), il est nécessaire soit d'allonger le temps du gradient, soit celui du plateau final, au-delà de 28 min pour la fin de la chromatographie.

Conformité du système

- **rapport signal/bruit** : est-ce qu'un élément particulier justifie un rapport minimum de 40, alors que la valeur usuelle décrite au chapitre 2.2.46 est de 10 ?
- **rapport pic/vallée** entre la hauteur l'impureté A et l'énalapril : vérifier que la valeur d'au minimum 10 est bien obtenue, car cela ne semble pas être le cas sur le chromatogramme témoin (Figure 1420-1);

BACITRACINE

PA/PH/Exp. 7/T (10) 62 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- les essais **Composition** et **Substances apparentées** : une méthode améliorée capable d'identifier des impuretés supplémentaires a été introduite. De nouvelles limites sont proposées pour la composition et des limites d'impuretés individuelles sont proposées pour 13 impuretés spécifiées. La limite relative au total des impuretés et une limite d'au maximum 2,0 pour cent pour « toute autre impureté » ont été introduites.
- les essais **Peptides apparentés** et **Impureté E** : ces essais sont désormais incorporés aux essais de composition et des substances apparentées,
- l'essai **Stérilité** : il est supprimé car cette exigence est de la responsabilité de l'utilisateur,
- la liste des **Impuretés** : dans la mesure où elles sont connues, les structures des impuretés nouvellement introduites sont fournies.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 37 (2014) et dans la JP XVI (2011).

La substance est enregistrée en France :

- en médecine humaine, en association avec le colistiméthate sodique et l'hydrocortisone en collyre pour le traitement anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil.
- en médecine vétérinaire, en association avec de le sulfate de néomycine, la prednisolone et le chlorhydrate de tétracycline en suspension intramammaire.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

REMARQUE GENERALE

L'autorité nationale de Pharmacopée constate une nette amélioration de la monographie.

IDENTIFICATION

Identification C

Lire « Calcinez 0,2 de de bacitracine. Il ne reste ~~qu'un résidu impondérable qui n'est pas jaune~~ **pas de résidu pondérable de couleur jaune** à température élevée. Laissez refroidir le résidu... ».

COMPOSITION

Solution à blanc

Pourquoi cette solution n'est-elle pas également injectée lors de la réalisation de l'essai Substances apparentées ?

Colonne

Les documents techniques ne mentionnent pas d'exigence particulière pour la température de la colonne. D'où vient cette exigence de température de colonne à 28°C ?

Note de bas de page

La granulométrie de la colonne est de **3 µm** et non pas 3,5 µm.

Phase mobile

Lors des essais réalisés par le laboratoire de contrôle de l'autorité nationale vétérinaire, il a été constaté qu'il y avait une difficulté à réaliser la solution tampon phosphate pH 6 telle qu'elle est proposée dans le projet Pharmeuropa. Le laboratoire de contrôle de l'ANMV propose donc les modifications suivantes :

Lire : « ajoutez 40 volumes d'*acétonitrile R*, 300 volumes d'*eau R* et 520 volumes de *méthanol R1* à 100 volumes d'une solution de ~~phosphate dipotassique R à 34,8 g/L~~ *monopotassique R* à 27,2 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec une solution de ~~phosphate monopotassique R à 27,2 g/L~~ *dipotassique R* à 34,8 g/L »

Injection

Dans la mesure où la longueur et le diamètre interne de la colonne diminuent, le volume injecté aurait pu être diminué de moitié (50 µl au lieu de 100 µl). La séparation des impuretés aurait été améliorée. Des essais peuvent-ils être réalisés ?

SUBSTANCES APPARENTEES

Injection

Pourquoi la « *solution à blanc* » décrite dans l'essai *Composition* n'est-elle pas injectée dans l'essai des *Substances apparentées* ?

Limites - Impuretés F, G

Quel est l'intérêt de spécifier ces impuretés notamment F et G ? et quelle est la pertinence de fixer des limites à 1,0 % pour ces impuretés alors qu'elles sont mal séparées ? ne devrait-on pas fixer une limite pour la somme ?

ENDOTOXINES BACTERIENNES

Dans la mesure où la substance est enregistrée uniquement dans une spécialité en santé humaine administrée par voie ophtalmique sous forme de collyre, cet essai est à supprimer de la monographie.

IMPURETES

Structure de l'impureté A, bacitracine C1

Pourquoi la structure stéréochimique de l'impureté A n'a-t-elle pas été déterminée alors que les configurations des autres impuretés ont pu l'être ?

BACITRACINE-ZINC

PA/PH/Exp. 7/T (10) 63 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- les essais **Composition** et **Substances apparentées** : une méthode améliorée capable d'identifier des impuretés supplémentaires a été introduite. De nouvelles limites sont proposées pour la composition et des limites d'impuretés individuelles sont proposées pour 13 impuretés spécifiées. La limite relative au total des impuretés et une limite d'au maximum 2,0 pour cent pour « toute autre impureté » ont été introduites.
- les essais **Peptides apparentés** et **Impureté E** : ces essais sont désormais incorporés aux essais de composition et des substances apparentées,
- l'essai **Stérilité** : il est supprimé car cette exigence est de la responsabilité de l'utilisateur,
- la liste des **Impuretés** : dans la mesure où elles sont connues, les structures des impuretés nouvellement introduites sont fournies.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 37 (2014) et mais pas dans la JP XVI (2011). La substance n'est plus enregistrée en France en médecine humaine. Il existe une spécialité en médecine vétérinaire sous forme de poudre pour solution buvable.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

REMARQUE GENERALE

L'autorité nationale de Pharmacopée constate une nette amélioration de la monographie.

COMPOSITION

Solution à blanc

Pourquoi cette solution n'est-elle pas également injectée lors de la réalisation de l'essai Substances apparentées ?

Colonne

Les documents techniques ne mentionnent pas d'exigence particulière pour la température de la colonne. D'où vient cette exigence de température de colonne à 28°C ?

Phase mobile

Lors des essais réalisés par le laboratoire de contrôle de l'autorité nationale vétérinaire, il a été constaté qu'il y avait une difficulté à réaliser la solution tampon phosphate pH 6 telle qu'elle est proposée dans le projet Pharmeuropa. Le laboratoire de contrôle de l'autorité vétérinaire propose donc les modifications suivantes :

Lire : « ajoutez 40 volumes d'*acétonitrile R*, 300 volumes d'*eau R* et 520 volumes de *méthanol R1* à 100 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à ~~34,8 g/L~~ *monopotassique R* à 27,2 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec une solution de *phosphate monopotassique R* à ~~27,2 g/L~~ *dipotassique R* à 34,8 g/L »

Injection

Dans la mesure où la longueur et le diamètre interne de la colonne diminuent, le volume injecté aurait pu être diminué de moitié (50 µl au lieu de 100 µl). La séparation des impuretés aurait été améliorée. Des essais peuvent-ils être réalisés ?

SUBSTANCES APPARENTEES

Injection

Pourquoi la « *solution à blanc* » décrite dans l'essai *Composition* n'est-elle pas injectée dans l'essai des *Substances apparentées* ?

Limites - Impuretés F et G

Quel est l'intérêt de spécifier ces impuretés notamment F et G ? et quelle est la pertinence de fixer des limites à 1,0 % pour ces impuretés alors qu'elles sont mal séparées ? ne devrait-on pas fixer une limite pour la somme ?

IMPURETES

Structure de l'impureté A, bacitracine C1

Pourquoi la structure stéréochimique de l'impureté A n'a-t-elle pas été déterminée alors que les configurations des autres impuretés ont pu l'être ?

CHOLESTEROL TOTAL DANS LES HUILES RICHES EN ACIDES OMEGA-3

PA/PH/Exp. 13H/T (14) 46 ANP

La méthode générale est révisée. Le texte est totalement réécrit suite à la demande de la délégation norvégienne.

Par rapport à la méthode actuellement publiée dans la Ph. Eur., la méthode révisée présente les avantages suivants :

- Gain de temps : la durée de l'enregistrement chromatographique pour la solution à examiner et la solution témoin a été abaissée de 40 min à 10 min. En outre, la préparation de la solution à examiner a été simplifiée, en remplaçant l'extraction liquide-liquide (éther puis évaporation et dissolution dans l'acétate d'éthyle) par une extraction en phase solide (EPS) suivie de l'analyse directe de l'éluat.
- L'exactitude de la méthode proposée a été vérifiée jusqu'à 0,2 mg/g de cholestérol (contre 1,5 mg/g pour la méthode actuellement dans la Pharmacopée Européenne). Cet aspect est important car les données actuelles d'analyse de lots montrent que la teneur en cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3 peut être inférieure à 1,5 mg/g.
- L'éther n'est plus utilisé.

La validation de la méthode et une analyse de lots ont été fournis par la Norvège.

Au vu des discussions, les propositions suivantes sont formulées à la DEQM :

Il est fait la remarque que cette méthode n'est pas référencée dans les monographies de la Pharmacopée Européenne actuellement. Elle devrait l'être prochainement dans la monographie *Omega3 esters éthyliques 90*, en révision.

Dans cette technique, une gamme d'étalonnage est ajoutée sur 5 ou 3 points suivant les teneurs attendues pour la solution à examiner. Il est demandé de clarifier le tableau 2.4.32.-1. - *préparation des solutions d'étalonnage* en faisant apparaître les concentrations des solutions d'étalonnage dans la première colonne, à la place de la teneur en mg/g.

Préparation de la solution à examiner

L'utilisation de tubes de quartz n'est pas rationnelle, des tubes en verre devraient être suffisants.

La précision « à examiner en double » n'est pas nécessaire, elle fait partie des bonnes pratiques.

Expliciter le terme « évaporer à siccité » lorsqu'il s'agit de soluté huileux.

« Chauffez à nouveau sur le bloc chauffant à 100°C » : Supprimer « à nouveau »

Pression

48,26 KPa. Signaler plutôt un débit constant, les appareils travaillent en général à débit constant.

Injection

Utiliser le terme « échantillonneur automatique » et non « auto-échantillonneur ».

« Procéder à 2 injections » est inutile, cela fait partie des bonnes pratiques de laboratoire.

Tracer la courbe d'étalonnage

Supprimer « par la méthode des moindres carrés », cela n'apporte rien, c'est une question de bonne pratique. Porter en abscisse la concentration en cholestérol et non la concentration nominale en mg/g, le calcul sera adapté en fonction.

Conformité du système

- Est-il pertinent d'indiquer le coefficient de corrélation de la courbe d'étalonnage ? Est-ce pour souligner sa valeur élevée (0,995) ?
- La résolution de 1,5 entre le cholestérol et l'alpha-tocophérol dans la solution témoin a-t-elle été vérifiée ? Aucun chromatogramme de la solution témoin n'a été fourni.
- Le facteur de symétrie n'est pas nécessaire, il se trouve dans le chapitre général 2.2.46 (techniques de séparation chromatographique).

MYCOPHENOLATE SODIQUE

PA/PH/Exp. P4/T (13) 11 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée selon la procédure P4 avec le producteur Novartis Pharma.

Il n'existe de monographie de cette substance ni dans l'USP 37 (2014) ni dans la JP XVI (2011). La substance, immunosuppresseur utilisée dans la prévention du rejet des greffes, est enregistrée en France dans deux spécialités.

Au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

DEFINITION

Lire "... 1,3-dihydro-2-isobenzofuran-5yl ...", comme retenu pour Mycofénoolate mofétil (1700).

SUBSTANCES APPARENTEES

Phase mobile

Retenir la qualité *eau pour chromatographie R* pour les phases mobiles A et B, compte tenu de la longueur d'onde de détection (216 nm).

Conformité du système - rapport signal/bruit

La valeur minimale requise de 50 apparaît importante, sans raison particulière.

En effet, la solution témoin (b) a une concentration relative de 0,05 % par rapport à la concentration de la solution à examiner. Compte tenu du fait que le rapport signal/bruit doit être au minimum de 10 pour un seuil de déclaration de 0,03 %, en prenant en compte le facteur de correction de 1,4 pour l'impureté A, une valeur minimale de 25 suffit pour vérifier que la sensibilité de la méthode est satisfaisante.

DOSAGE

Les résultats de l'OMCL (document P4 /T (14) 2) trouvés sur les 2 lots testés sont inférieurs à 99,0% alors qu'aucune impureté n'a été détectée. Cette discordance a-t-elle une explication ?

IMPURETES

La liste des impuretés est extrêmement réduite comparativement à celle de la monographie Mycophénolate mofétil (1700).

Si nombre d'entre elles sont liées à la partie mofétil, qu'en est-il de l'isomère Z (impureté C dans la monographie Mycophénolate de mofétil) ? Cette impureté est-elle également détectable par la méthode LC présentée dans cette monographie ?

Si tel est le cas, elle est à mentionner comme "autres impuretés décelables"; ceci serait utile à connaître pour les sources génériques à venir.

ESCITALOPRAM (OXALATE D')

PA/PH/Exp. 10B/T (11) 91 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée suite à la demande de l'Autorité Nationale de Pharmacopée danoise.

Cette molécule est un antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, utilisé dans les épisodes dépressifs majeurs et dans les troubles de l'anxiété sociale. La posologie journalière maximale est inférieure à 2 g.

De nombreuses spécialités de cette substance sont commercialisées en France.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 37 (2014).

Le projet de monographie a fait l'objet d'une vérification expérimentale au Laboratoire de l'ANSM.

Suite aux résultats du contrôle expérimental et au vu des discussions, les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

CARACTERES

Solubilité

Pour les 3 sources de matières premières testées, la substance annoncée comme « assez soluble » dans l'eau a été trouvée « pratiquement insoluble » : demander la confirmation pour la solubilité dans l'eau.

SUBSTANCES APPARENTEES

Impureté G

La quantification de cette impureté pose problème :

- soit elle est retrouvée dans les données de lots et dans ce cas il faut pouvoir la localiser sur les chromatogrammes, la spécifier et vérifier son facteur de réponse :
 - o proposer la préparation d'une solution de référence contenant l'impureté G, une spécification individuelle et éventuellement un facteur de réponse,
 - o demander des précisions sur le mode de quantification : doit-elle être quantifiée par rapport à la solution témoin (b) à 237 nm ou à 254 nm ?
- soit elle n'est pas retrouvée dans les données de lots et dans ce cas, ne pas investir une détection à 2 longueurs d'onde différentes.

PURETE ENANTIOMERIQUE

Solution témoin(a)

Cette solution est préparée à partir de « bromhydrate de citalopram SCR » contenant du citalopram (impureté K) et de l'escitalopram à parts égales.

Solution témoin(b)

Cette solution est préparée à partir d'une dilution au 1/1000^{ème} de la solution témoin (a) ; s'agissant d'une solution équimolaire, pour obtenir un seuil de déclaration à 0,10%, la solution témoin (b) doit être 2 fois plus concentrée : proposer la modification de la préparation de la solution témoin (b) suivante : « prélevez 1,0 mL

de la solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile».

EAU

Pour le semi-microdosage, les problèmes suivants ont été rencontrés :

- la vérification de l'exactitude n'a pas été satisfaisante en utilisant le méthanol comme milieu de dissolution ; ceci pourrait être dû à la dissolution incomplète de la substance à examiner dans ce solvant ; le dosage de l'eau a cependant pu être réalisé,
- des essais ont été entrepris dans le milieu « méthanol/formamide » (50:50 V/V) ; la substance est totalement solubilisée, le test d'exactitude est conforme aux exigences requises et les résultats analytiques sont très proches de ceux trouvés dans le premier cas :

proposer de dissoudre la substance à examiner dans ce mélange de solvants.

REMARQUE : pour cet essai, un microdosage de l'eau (12.5.32) serait plus adapté qu'un semi-microdosage (2.5.12).

CENDRES SULFURIQUES

Compte tenu de la présence de fluor dans la substance à examiner : précisez « dans un creuset de platine ».

DOSAGE

Le dosage a été réalisé dans le mélange prescrit par la monographie [(*acide acétique anhydre R / acide acétique glacial R (5/75 V/V)*)] ; des essais supplémentaires ont également été entrepris dans des milieux plus simples donnant des résultats satisfaisants (acide acétique glacial 100V et acide acétique anhydre 100V) : proposer de simplifier le dosage en remplaçant par « dans 80 mL d'acide acétique anhydre R » ou par « dans 80 mL d'acide acétique glacial R ».

IMPURETES

Impureté E

La protonation du « diméthyl-amino » ne se justifie pas : demandez la suppression de la charge + de l'atome d'azote.

Impureté H

La dénomination de cette impureté semble être erronée au niveau du terme « nitroxy » (1RS)-1-[3-(diméthyl*nitroxy*)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5 carbonitrile : demandez confirmation de la dénomination de cette impureté.

Impureté I

Les formes Z et E pouvant être présentes : représentez l'isomère E et ajoutez la mention «et l'isomère (Z) ».

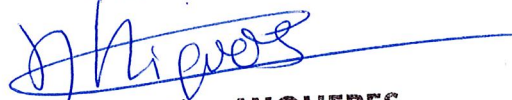
3 Dates des prochaines réunions

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

Jeudi 2 avril 2015

Jeudi 2 juillet 2015

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation
Direction des contrôles



Marie-Lise MIGUERES