

Numéro unique de document : CP052016023

Date document : 24 juin 2016

Direction : CTROL

Pôle : NORSTA

Personne en charge : Frédérique BARBOSA

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Substances chimiques

Séance du vendredi 8 avril 2016 en salle 1

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain	DUGUET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Séverine	DUTEIL	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jurgen	ENGLERT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESSÉLIER	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lore	VIGNOLI	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yanna	CHEVALME	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle	GUY	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain	ROTIVAL	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 lors de la séance
--------	----------------------------------

10h00	Début de la séance
1	Introduction
1.1	Ouverture de la séance
1.2	Compte rendu de la séance du 21 janvier 2016 – adoption
1.3	Commission européenne de Pharmacopée 154 ^{ème} session mars 2016
2	Dossiers à examiner en séance
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmedica 28.1 janvier 2016
	Acétylcystéine (967) – révision
	Degré de coloration des liquides (2.2.2.) – révision
	Spectrométrie de fluorescence-X (2.2.37.) – révision
	Ibandronate sodique monohydrate (2771)
	Paracétamol (49) – révision
	Diazoxide (550) – révision
	Rupatadine (fumarate de) (2888)
3	Dates des prochaines réunions pour 2016
	vendredi 24 juin 2016
	octobre 2016 : à définir
17h30	Fin de la séance

1 Introduction

1.1. Ouverture de la séance

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (5) permet de respecter le quorum (3).

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

1.2. Compte rendu de la séance du 21 janvier 2016 - adoption

Le compte rendu de la séance du 21 janvier est adopté.

1.3. Commission européenne de Pharmacopée - 154^{ème} session mars 2016

Un représentant de l'Ansm présente les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors de la 154^{ème} session de la Commission européenne de Pharmacopée qui s'est tenue les 15 et 16 mars 2016.

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 à l'ordre du jour de la séance du 8 avril 2016, les conflits potentiels suivants sont signalés :

Mme Bargman-Leyder, M. Villatte pour la monographie "Paracétamol (49)".

2.2. Monographies en enquête dans Pharmeuropa 28.1 janvier 2016

ACETYLCYSTEINE

PA/PH/Exp. 10AT (15) 41 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- la **Teneur** : resserrement de la limite inférieure de 98,0 à 98,5 % sur la base des données de lots actuels;
- l'**Identification** : suppression de la méthode de préparation des échantillons pour l'IR et mise à jour de la 2^{nde} identification afin d'éviter l'utilisation d'un équipement non disponible dans les pharmacies (CLHP);
- l'essai **pH** : suppression;
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour améliorer la séparation des impuretés, avec la mise à jour des limites au regard des données de lots actuels;
- le **Dosage** : le point de fin de titrage est déterminé par potentiométrie afin d'éviter l'utilisation de *solution d'amidon R*, contenant de l'iodure mercurique.

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

La substance est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités; elle est utilisée comme mucolytique, comme source de cystéine en nutrition parentérale et comme antidote à l'intoxication aiguë avec le paracétamol. Dans ce dernier cas, la posologie est de l'ordre de 20 g en perfusion sur 20 heures.

Au vu des discussions et des essais expérimentaux réalisés par le laboratoire de l'ANSM, les propositions suivantes seront formulées à l'EDQM.

SUBSTANCES APPARENTEES

Le laboratoire de l'ANSM a effectué la **vérification expérimentale** de la méthode CLHP des Substances apparentées sur 5 échantillons de substance (2 fabricants différents) fournis par 2 laboratoires titulaires d'AMM. Les substances de référence ont été fournies par l'EDQM (impureté D) ou acquises auprès d'un fournisseur (impuretés A et B).

La méthode a été testée sur une colonne Hypersil ODS, 250 x 4 mm (5 µm), les autres paramètres étant ceux décrits dans le projet Pharmedia.

Le **temps de rétention** obtenu pour l'acétylcystéine est de 5,1 min, en accord avec la valeur "environ 5 min". La rétention relative (RR) de l'impureté D est trouvée plus faible (2,0 à 2,3) que la valeur présentée dans le projet Pharmedia (2,5). Pour les impuretés A et B, leur RR est cohérente avec celle qui peut être estimée à partir du chromatogramme présenté dans le projet Pharmedia.

Concernant la **conformité du système**, la résolution obtenue entre les pics dus à l'acétylcystéine et l'impureté D est de 19,9 (minimum requis 5,0) et le facteur de symétrie du pic dû à l'acétylcystéine est de 1,1 pour un intervalle d'acceptation de 0,8 à 2,2.

La sensibilité de la méthode a été vérifiée par le calcul du rapport signal/bruit du pic d'acétylcystéine dans une solution à 0,03 % (seuil de déclaration). La valeur trouvée de 85 est bien supérieure à la valeur minimale requise de 10. De plus une détermination similaire pour l'impureté B, en raison de son facteur de réponse faible (0,3 par rapport à l'acétylcystéine), donne une valeur de 15.

La vérification de la répétabilité de l'injection (solution témoin (a)) donne un écart-type relatif de 0,8 % pour 3 injections.

Les **résultats** sur les 5 lots montrent que 3 lots (des 2 origines) ne sont pas conformes aux spécifications du projet Pharmedia. Pour ces 3 lots, la teneur d'une impureté inconnue de RR = 1,6 (probablement l'impureté C) est comprise entre 0,06 et 0,10 % et pour 1 de ces lots la teneur d'une autre impureté inconnue de RR = 1,3 est trouvée à 0,06 %. A noter que le total en impuretés est au plus égal à 0,16 % pour une valeur d'acceptation de 0,5 %.

Mélanges de solvants

Le terme "mélange" est inapproprié du fait qu'il s'agit d'une solution d'acide chlorhydrique.

De plus, en raison des perturbations de la ligne de base, il est proposé de modifier le solvant utilisé pour la préparation des solutions, en ajoutant de l'acétonitrile.

Le laboratoire de l'ANSM a réalisé des essais en préparant la solution témoin (a) dans un mélange Acétonitrile / HCl 1,03 g/L 3:97 V/V. Les résultats montrent une amélioration significative de la ligne de base par la disparition presque totale du pic système éluant à 3 min (très proche du pic dû à l'impureté A).

Ces essais confirment ceux obtenus par l'expert du groupe 10A qui avait préparé les solutions dans la phase mobile.

Aussi pour la cohérence de la méthode, il est proposé de préparer les solutions dans la phase mobile, à savoir acétonitrile / H₃PO₄ qsp pH 3,0 3:97 V/V et de supprimer la description du "mélange de solvants".

Solution à examiner - solution témoin (b)

Remplacer "Mettez en suspension" par "Dissolvez". L'acétylcystéine et l'impureté D se dissolvent complètement dans la solution d'acide chlorhydrique, comme dans la phase mobile.

Conformité du système

Résolution

La détermination de la résolution entre les pics dus à l'acétylcystéine et l'impureté D n'est pas appropriée, ces 2 substances étant très largement séparées.

Il est proposé de déterminer la résolution entre les pics dus à l'impureté B et l'acétylcystéine.

Au vu des essais réalisés par le laboratoire de l'ANSM, il est proposé de préparer la solution témoin (b) ainsi :

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg d'acétylcystéine et 4,0 mg de *L-cystéine R (impureté B)* dans 1 mL de phase mobile et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

et de définir la résolution :

- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'acétylcystéine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Une valeur de 4,3 a été trouvée entre ces 2 pics à partir d'une solution d'acétylcystéine à 8,0 mg/mL dopée à 4,0 µg/mL en impuretés A et B (0,05 %) et à 24,0 µg/mL en impureté D (0,3 %).

A noter qu'il aurait pu être proposé la détermination de la résolution entre les pics des impuretés A et B. Toutefois ceci n'est pas proposé car il n'a pas été possible de dissoudre l'impureté A à 40 µg/mL dans la solution d'HCl à 1,03 g/L. Les essais réalisés dans la phase mobile, l'eau, l'eau ajusté à pH 3,0 avec de l'acide phosphorique, l'eau ajusté à pH 9,0 avec de la triéthylamine ou l'acétonitrile n'ont pas permis de trouver un solvant permettant d'obtenir la dissolution totale de l'impureté A.

Facteur de symétrie

Le facteur de symétrie du pic d'acétylcystéine dans la solution témoin (b) a été trouvé à 1,1, soit dans l'intervalle d'acceptation standard (0,8-1,5).

Il est proposé de supprimer ce critère pour que le critère défini dans le chapitre 2.2.46 soit appliqué.

Rapport signal/bruit

En lien avec le commentaire sur la limite en impureté B et du fait de son faible facteur de réponse, il est proposé d'ajouter un critère pour le rapport signal/bruit sur le pic d'acétylcystéine de la solution témoin (a) avec une exigence minimale de 50.

Limites

Impureté B

Cette impureté présente un facteur de réponse bien inférieure à l'acétylcystéine (valeur trouvée de 0,3, qui confirme celle trouvée par l'expert du groupe 10A). De ce fait, dans 2 lots analysés, sa teneur est trouvée inférieure à la limite de 0,03 % sans appliquer le facteur de correction de 3,2, mais elle est de 0,04 et 0,05 % si le facteur de correction est appliqué.

Aussi l'impureté B est à spécifier en prenant en compte le facteur de correction de 3,2 pour être quantifiée correctement. Une limite de 0,07 % est suggérée en vue des résultats obtenus sur les lots analysés.

Impureté C

Bien que le laboratoire de l'ANSM, faute de disposer de l'impureté C, n'ait pas pu identifier l'impureté éluant avec une RR de 1,6, il est probable que cette impureté soit l'impureté C. Or elle a été retrouvée à des teneurs de 0,06 - 0,07 et 0,10 % dans 3 des échantillons analysés.

Aussi cette impureté devrait également être spécifiée, une limite de 0,12 % est suggérée.

Impureté inconnue

Une impureté inconnue de RR = 1,3 (Tr = 6,2 min) a été retrouvée dans tous les lots analysés entre une teneur de 0,04 et 0,06 %. En fait il s'agit d'une impureté de dégradation dont la teneur augmente rapidement d'une injection à l'autre comme il peut l'être constaté lors de la vérification de la répétabilité, au cours de laquelle la teneur en cette impureté passe de 0,03 % à 0,4 % (rapport d'aire) après 6 injections successives. Il est précisé que la 1^{ère} injection a été effectuée immédiatement après la préparation de la solution et que la teneur de 0,4 % est atteinte après 6 fois le temps d'analyse.

Bien que cette impureté élue après le pic principal, son spectre UV présente des similitudes avec celle observée par l'expert du groupe 10A pour l'impureté appelée "2-methyl-2-thiazoline-4-carbolic acid".

L'apparition de cette impureté qui entraîne des résultats de non-conformité a-t-elle été observée par les fabricants d'acétylcystéine ?

DOSAGE

Le laboratoire de l'ANSM a effectué la **vérification expérimentale** de la méthode volumétrique sur les 5 mêmes échantillons que ceux de la vérification de la méthode pour l'essai des Substances apparentées. Aucune difficulté de mise en œuvre ni d'anomalie de résultat n'a été rencontrée.

Toutefois pour se conformer au Guide technique (titrage redox), les limites de la teneur sont à définir 98,5 - 101,5 %.

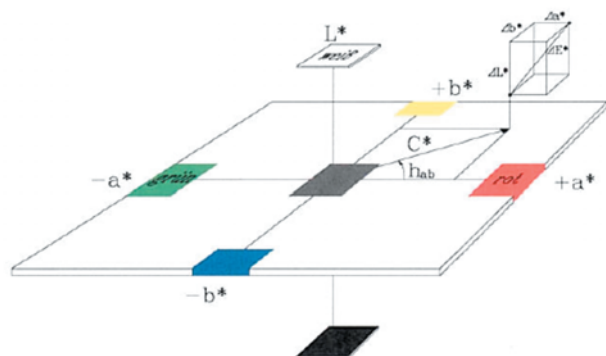
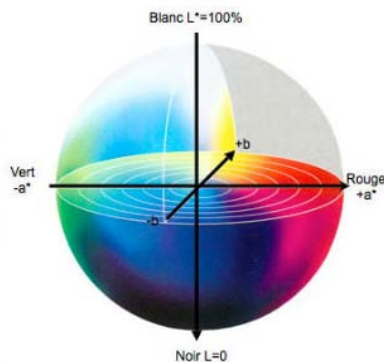
DEGRE DE COLORATION DES LIQUIDES

PA/PH/Exp. COL/T (15) 5 ANP

La **révision** de la méthode générale d'analyse concerne l'ajout de la **détermination instrumentale**, dans le cadre de l'Harmonisation des Pharmacopées.

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

Pour aider l'utilisateur à mieux visualiser la façon dont la mesure des coordonnées L*a*b* est effectuée, il serait utile d'introduire les schémas de l'espace colorimétrique. Les images suivantes sont proposées :



En illustrant la mesure de la différence de coloration sous forme de vecteur, l'image de droite permet de visualiser la transition entre les équations et l'application pratique.

Evaluation de la position au sein de l'espace colorimétrique L*a*b* (page 7)

Ce paragraphe, qui présente les principes de correspondance entre la position de la solution à examiner et celle de la solution témoin, devrait être placé entre les lignes 11 et 12 de la page 6.

Il est proposé que le tableau des valeurs obtenues pour les solutions témoins B, JB, J JV et R de la Ph. Eur. soit mis à disposition des utilisateurs dans la *Knowledge Dabase*.

SPECTROMETRIE DE FLUORESCENCE-X

PA/PH/Exp. MG/T (15) 6 ANP

La **révision** de la méthode générale d'analyse concerne l'ensemble du texte, à la demande des groupes de travail PAT et HM.

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

INTRODUCTION

Ligne 14, lire " ... couche électronique ~~profonde~~ interne de l'atome, ...", ce terme est celui utilisé pour la différencier de la/des couche(s) externe(s).

Ligne 16, lire "...sous la forme d'un rayonnement ~~X (rayonnement~~ de fluorescence X).", pour simplifier l'écriture.

Ligne 25, lire "Elle est aussi utilisée pour identifier des éléments inorganiques étrangers dans le contexte de la détection de ~~contrefaçons~~ falsifications", car 1) seuls les éléments inorganiques sont détectables par la spectrométrie de fluorescence X et 2) le terme "falsifications" est plus global que la contrefaçon (voir vocabulaire utilisé dans la Directive 2011/62/EU)

EQUIPEMENT

Ligne 30, lire "... un tube générateur de rayons X, ou un faisceau d'électrons dans le cas du microscope électronique à balayage ou, plus rarement ...", pour ne pas oublier ce type particulier d'équipement.

Ligne 32, lire "Selon la méthode de détection utilisée, le spectromètre XRF est dit dispersif en longueur d'onde (WD, pour *wavelength dispersive*) ou dispersif en énergie (ED, pour *energy dispersive*).", pour être en accord avec l'ordre des 2 paragraphes qui suivent et qui détaillent chacun des 2 types, d'abord WD puis ED.

Ligne 37, lire "... qui génère pour chaque photon de rayon X détecté ...", l'impulsion électrique est générée par chaque photon, particule comptable.

En fin de rubrique dans un paragraphe séparé car ceci concerne les 2 types de spectromètres, il est nécessaire d'ajouter que "Certains appareils sont fournis avec un étalonnage initial réglé en usine et cet étalonnage permet de réaliser des analyses semi-quantitatives".

EFFETS DE MATRICE ET INTERFERENCES

Ligne 5 (page 2)

Des concentrations de l'ordre de 0,1 pour cent en masse ne peuvent pas être considérées comme des traces. De plus cette notion de "traces" est source d'ambiguïté.

Pour ces 2 raisons, lire "Aux concentrations ~~traces (en moyenne moins de~~ de valeur inférieure à 0,1 pour cent en masse), la linéarité".

Ligne 6, lire "... la linéarité est généralement bien préservée ~~et la courbe d'étalonnage est linéaire, ...~~", la phrase barrée exprime la même chose que la phrase précédente, elle est inutile et peut être supprimée.

PREPARATION DE L'ECHANTILLON

Echantillons en poudre

Ligne 22, la mention "en tapotant doucement la cellule, jusqu'à ne plus observer de tassement visible" relève des BPL, elle peut être supprimée.

Une autre méthode de préparation est à ajouter, celle sous forme de "perle" qui résulte d'une fusion vitrifiante, notamment avec du tétraborate de lithium.

Echantillons solides

Lignes 28-29, la phrase "Il est essentiel que l'épaisseur de l'échantillon soit suffisante ... par des variations d'épaisseur" concerne les 3 formes physiques d'échantillons (liquide, poudre et solide).

Elle doit être déplacée (par exemple à la fin de cette rubrique) et mise sous forme d'un paragraphe spécifique.

Un ordre de grandeur de l'épaisseur d'échantillon "suffisante" est à ajouter. Il est suggéré "(de quelques mm)".

Ligne 32, il serait utile de préciser un ordre de grandeur pour l'"épaisseur appropriée".

MODE OPERATOIRE

Conditions de mesure

Il serait utile d'ajouter le fait qu'il soit possible d'opérer sous air, sous vide ou sous hélium, ces différentes conditions permettent d'améliorer la sensibilité pour la quantification des éléments légers.

Test de conformité du système

Tel que décrit ce test ne convient pas car il ne correspond pas à la pratique. Il serait souhaitable de la remplacer par une mention précisant que selon l'objectif de l'analyse mise en œuvre (identification, essai de pureté ou dosage), la conformité du système est vérifiée par un ou plusieurs des contrôles de performances de l'instrument, sur la base des mêmes critères d'acceptation.

Toutefois si le test tel que décrit dans le projet devait être maintenu, il est nécessaire de tenir compte des propositions de correction suivantes :

Critère d'acceptation

Ligne 45, remplacer "dopé" par "contenant", il ne s'agit pas d'une surcharge.

Le critère décrit ne convient dans le cadre d'une identification effectuée dans le but d'un screening car il est difficilement envisageable de préparer un témoin pour chaque élément potentiellement détectable. Pour ce type d'analyse, un appareil qualifié suffit. Aussi supprimer le critère "30 pour cent dans le cas d'une identification".

A noter que la valeur de 30 % diffère de celle mentionnée sous Vérification de l'étalonnage en page 3 (20 % d'écart pour une identification).

CONTROLE DES PERFORMANCES DE L'INSTRUMENT

Vérification de l'étalonnage

Ce test concerne la méthode d'analyse alors qu'il devrait traiter de l'appareillage. Il est à remplacer, en complément de la Résolution du détecteur, par :

- la **vérification de la position du pic**, qui consiste à vérifier la précision sur l'axe des X du spectre, en énergie pour ED-XRF et en longueur d'onde pour WD-XRF;
- la **vérification de l'intensité du pic**, à savoir la vérification du nombre de coups sur l'axe des Y.

Les procédures et les critères décrits dans l'USP 37 sont proposés.

IBANDRONATE SODIQUE MONOHYDRATE

PA/PH/Exp. 11/T (15) 55 ANP

Il s'agit d'une **nouvelle** monographie, élaborée à partir des données fournies par 2 fabricants.

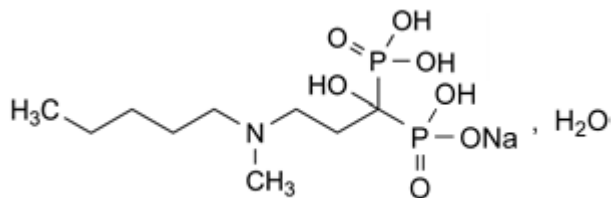
Il n'existe de monographie de cette substance ni dans l'USP 37 (2014), ni dans la JP XVI (2011).

La substance est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités, mais seules les spécialités princeps sont actuellement commercialisées.

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

FORMULE BRUTE

La présence des crochets ne se justifie pas, une représentation similaire à celle présentée pour Pamidronate disodique (1779) ou Risédronate sodique (2572) est à retenir. La représentation suivante est proposée :



DEFINITION

Lire "Monosodium trihydrogéné[1-hydroxy-3-[méthyl(pentyl)amino]propane-1,1-diyl]bisphosphonate de sodium monohydraté."

Teneur

La dissymétrie de l'intervalle d'acceptation vers les valeurs supérieures n'est pas cohérente avec les règles du Guide Technique pour les dosages volumétriques.

Il serait préférable de retenir l'intervalle "98,5 - 101,5 pour cent" ou d'apporter les résultats justifiants l'intervalle du projet Pharmedia.

CARACTERES

Aspect

Lire " poudre blanche, ~~sensiblement blanche~~ ou jaunâtre".

En relation avec l'European Public Assessment Report (EPAR) de la spécialité Ibandronic Acid Teva qui mentionne l'existence de plusieurs formes polymorphiques, ainsi que les brevets WO 2007074475 A2 et WO 2006/081963, il convient également d'ajouter que "L'ibandronate sodique monohydraté présente le phénomène de polymorphisme".

IDENTIFICATION A (IR)

Du fait de l'existence du phénomène de polymorphisme, une procédure de "recristallisation" est à prévoir.

ASPECT DE LA SOLUTION

La limite de l'opalescence par le témoin IV présente très peu d'intérêt en raison de son caractère peu discriminant. Pour que cet essai, nécessaire en raison de l'utilisation sous forme de solutions pour perfusion, soit pertinent en termes de contrôle qualité, la solution à examiner doit être **limpide**.

Il convient d'adapter la concentration de la solution à examiner à la concentration de la solution pour perfusion utilisée (1 mg/mL).

SUBSTANCES APPARENTEES

La méthode proposée pour contrôler les impuretés de la liste n'est pas acceptable en l'état.

Comme décrit par un fabricant, la méthode n'est pas suffisamment sensible pour le contrôle des ions phosphites (impureté F). Cette impureté ne peut ainsi être utilisée pour quantifier les impuretés éluant après l'impureté E;

- elle ne permet pas de contrôler correctement des impuretés potentielles de ce fabricant ("IBD-isomer" et "IBD-chloro");
- les limites en impuretés, en particulier celle pour les impuretés E et F et le total en impuretés organiques, sont trop strictes par rapport à celles enregistrées par ce fabricant.

De plus les points suivants soulèvent des interrogations :

- Pourquoi les impuretés A, B et C ne sont-elles pas positionnées dans le chromatogramme présenté?
- Quelles sont les données qui justifient les valeurs minimales des 2 résolutions proposées pour la conformité du système?
- Quelle est la justification de préparer 2 solutions témoin ? En ajoutant l'impureté B (au lieu du pamidronate disodique) dans la solution témoin (b), cette solution pourrait être utilisée pour la conformité du système et le calcul des teneurs.

En conséquence, il est demandé de :

- contrôler les impuretés E et F par la méthode Chromatographique ionique déjà décrite dans les monographies Etidronate disodique (1778) ou Pamidronate disodique pentahydraté (1779) et de tenir compte des résultats de lots du fabricant pour la définition des limites;
- contrôler les impuretés organiques (celles déjà mentionnées dans la monographie et celles du fabricant) par la méthode LC actuelle, en mode isocratique pour ne pas introduire de modification des facteurs de réponses des impuretés selon leur temps d'éluion;
- et de tenir compte des commentaires rédactionnels suivants :

Détection

Les paramètres de réglages sont à introduire, en précisant que "Les paramètres suivants peuvent être utilisés" s'ils sont donnés à titre indicatif.

Limites

Le moyen de calcul de la teneur en impureté E est à préciser.

EAU

En accord avec le Guide Technique, le temps de chauffage et le débit du gaz vecteur sont à mentionner en note de bas de page pour être ensuite ajoutés à la *Knowledge Database*.

DOSAGE

Il est nécessaire d'introduire, dans la formule de calcul, le paramètre de la teneur en eau de la substance.

IMPURETES

Impureté A

La dénomination chimique de cette impureté est à revoir pour être en accord avec les règles de l'IUPAC.

PARACETAMOL

PA/PH/Exp. 10A/T (15) 69 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'**Identification** : mise à jour des 1^{ère} et 2nde identifications, ce qui permet pour cette dernière la suppression du dichromate de potassium;
- l'essai des **Substances apparentées** : nouvelle méthode CLHP pour améliorer la robustesse de la méthode et permettre le contrôle de 3 nouvelles impuretés (L, M et N).

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

La substance est enregistrée en France dans de très nombreuses spécialités.

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

SUBSTANCES APPARENTEES

Mélange de solvants et Phase mobile

Compte tenu de la longueur d'onde de détection (254 nm), la qualité R2 pour le méthanol est-elle indispensable? Si ce n'est pas le cas, retenir *Méthanol R*.

Solution témoin (b)

Cette solution témoin contient 1 µg/mL en chacune des impuretés K et J, soit une valeur relative de 100 ppm par rapport à la concentration en paracétamol dans la solution à examiner (10 mg/mL).

Il serait préférable de diviser par 2 cette concentration afin de l'établir pour l'impureté K à la valeur limite d'acceptation de 50 ppm. Pour éviter une dilution supplémentaire, il est proposé la préparation suivante :

"Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de 4-aminophénol R (impureté K), 5 mg de paracétamol SCR et 5,0 mg de chloroacétanilide R (impureté J) dans le mélange de solvants et complétez à ~~20,0~~ 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à ~~250,0~~ 200,0 mL avec le mélange de solvants."

Phase stationnaire - note de bas de page

Supprimer la phrase "Il est nécessaire d'utiliser une précolonne."

Si cette pré-colonne contribue à la séparation des impuretés, elle doit être décrite dans l'essai comme la colonne. Si elle a un rôle de "filtre", cet usage relève des BPL et n'a pas à être mentionné.

Phase mobile

Dans le tableau de gradient, la ligne "50-50,5 min" est à supprimer, elle correspond au retour aux conditions initiales.

Conformité du système - rapport signal/bruit

Tel que décrit la valeur minimale de 50 exigée pour le rapport signal/bruit (S/N) pour le pic de l'impureté J signifie que la limite d'acceptation de 10 ppm est inférieure à la limite de quantification ($100 / 5 = 20$ ppm). Ceci n'est pas acceptable.

De plus l'impureté qui présente la détection la plus critique est l'impureté K, compte tenu de son facteur de réponse (Fr) de 0,21 par rapport au paracétamol, alors que l'impureté J a un Fr de 1,35.

Aussi il est proposé de définir le critère de remplacement suivant :

"- rapport signal/bruit : au minimum ~~50~~ 20 pour le pic dû à l'impureté ~~J~~ K", pour la solution témoin (b) corrigée.

Si le critère de rapport S/N pour l'impureté J est conservée, il convient de définir la valeur minimale à 100, pour la solution témoin (b) corrigée.

Au vu des résultats obtenus par l'expert européen, la méthode présente une sensibilité suffisante pour répondre à ces exigences (LOQ de l'ordre de 1 ppm pour les impuretés J et K).

DIAZOXIDE

PA/PH/Exp. 10B/T (14) 10 ANP

La **révision** de la monographie porte sur les points suivants :

- l'**Identification** : suppression de la 2nde identification car la substance n'est pas utilisée en officine;
- l'essai des **Substances apparentées** : remplacement de la méthode par CCM par une méthode par CLHP afin de permettre le contrôle de 3 nouvelles impuretés;
- la rubrique **Impuretés** : introduction d'une liste de transparence.

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

La substance est utilisée dans le traitement de l'hypoglycémie. Elle est enregistrée dans plusieurs spécialités commercialisées en France. La posologie est inférieure à 2 g/jour.

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

ASPECT DE LA SOLUTION

L'écriture du témoin est erronée.

Lire "La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin ~~Y7~~ J7".

SUBSTANCES APPARENTEES

Phase stationnaire

- *description*: la phase stationnaire utilisée est un "gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases", et non pas "octylsilylé",
- note de bas de page/base de données de la Ph.Eur. : la colonne ayant servi aux essais est une "Lichrospher 60RP 18" qui est donc une C18, et non pas une "Lichrospher 60RP select B" qui est une C8.

Phase mobile

Conformément aux recommandations du Guide technique, une étape isocratique initiale pourrait être ajoutée (bien que la valeur du volume de délai de 1 mL soit une valeur limite).

Critère de conformité du système

L'intérêt d'une résolution minimale de 10 entre les pics dus au diazoxide et à l'impureté A est très limité (résolution > 5) ; les paires critiques sont plutôt les paires formées par les impuretés A/D, D/B et B/C. Une résolution minimale entre les impuretés D et B serait plus pertinente.

Chromatogramme

Pour la base de données, demander que soit présenté un chromatogramme dans lequel figure l'impureté D.

Limites

Si les données de validation le permettent, demander que l'essai, actuellement décrit comme un essai limite, soit transformé en un essai quantitatif. Le cas échéant, demander un complément de validation.

IMPURETES

Impureté B

Un doute est émis sur la probabilité d'obtenir l'impureté B dont la structure ne contient pas de chlore. Demander la confirmation de l'absence de chlore pour cette impureté,

Impureté D

Demander la confirmation de sa structure pour introduction dans la liste de transparence.

DOSAGE

La méthode de dosage fait appel à du diméthylformamide qui est reprotoxique (catégorie 2). Demander le remplacement de ce solvant.

RUPATADINE (FUMARATE DE)

PA/PH/Exp. P4/T (14) 24 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée selon la procédure P4 avec le producteur de substance active.

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

Cette substance, utilisée comme antihistaminique à action prolongée, est enregistrée en France dans 2 spécialités.

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

DEFINITION

Teneur

Compte tenu de la méthode utilisée (titrage volumétrie) et au vu des résultats de lots fournis par le fabricant, la limite supérieure est à définir à "101,0 pour cent".

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution témoin (b)

Lire " Dissolvez le contenu d'un flacon de *rupatadine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 1,0 mL du mélange de solvants, ~~agitez et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants~~".

Phase mobile

Les phases A et B doivent être inversées, la phase mobile A pour la phase aqueuse et la phase mobile B pour la phase organique.

Les colonnes du tableau de description du gradient sont également à échanger.

La phase aqueuse (*phase mobile A*) contient une concentration élevée de phosphate monosodique (50 mM), ce qui peut provoquer sa précipitation lors du mélange avec la phase organique, particulièrement en fin de gradient (proportion 50/50). Par ailleurs le rapport de l'OMCL signale la formation d'un précipité en mélangeant la solution à examiner et un mélange 50/50 des 2 phases mobiles A et B.

Le fabricant a-t-il mené des investigations sur ce risque de précipitation ? La concentration en phosphate monosodique monohydraté peut-elle être diminuée ?

Rétention relative

Lire " ... par rapport ~~au fumarate de~~ à la rupertadine ...".

Conformité du système - Résolution

La valeur minimale de 2,5 apparaît insuffisante pour permettre la séparation de chacune des impuretés A et B avec une impureté potentielle qui élue entre les 2. Compte tenu des valeurs obtenues par le laboratoire de l'EDQM et l'OMCL, une valeur minimale de 10,0 serait plus appropriée.

Limites

Le laboratoire de l'EDQM comme l'OMCL trouve une teneur supérieure à 0,10 % pour une impureté non spécifiée qui élue entre les pics des impuretés A et B. Cette impureté ne devrait-elle pas être spécifiée ? Le fabricant a-t-il des informations complémentaires sur cette impureté ?

PERTE A LA DESSICCATION

Au vu des résultats de lots obtenus par le laboratoire de l'EDQM, la limite de 1,0 % ne paraît pas adéquate. Y a-t-il une raison pour que la limite standard de 0,5 % ne puisse être retenue ?

IMPURETES

Impureté A

La structure de cette impureté sous forme d'ion pyridinium est à confirmer.

3 Dates des prochaines réunions

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

Vendredi 24 juin 2016

Lundi 17 octobre 2016

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles



Frédérique BARBOSA