

Numéro unique de document : CP052016043

Date document : 20 décembre 2016

Direction : CTROL

Pôle : NORSTA

Personnes en charge : Sylvie ARMEL, Muriel DURAN-CORDOBES, Laurence MALEC

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Substances chimiques

Séance du lundi 17 octobre 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Jürgen	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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 Secrétaire de séance (intérim)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte	BRENIER	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuelle	GUY	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Renaud	KIESGEN DE RICHTER	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Hervé	REBIERE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lama	SARGI	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 24 juin 2016 – adoption
2	Dossiers à examiner en séance
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 28.3 juillet 2016
	Métoclopramide (1348) – révision
	Métoclopramide (chlorhydrate de) monohydraté (674) – révision
	Lévétiracétam (2535) – révision
	Zolédronique (acide) monohydraté (2743)
13h00	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
2	Dossiers à examiner en séance (suite)
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 28.3 juillet 2016 (suite)
	Codéine monohydraté (76) – révision
	Codéine (chlorhydrate de) dihydraté (1412) – révision
	Codéine (phosphate de) hémihydraté (74) – révision
	Yttrium (⁹⁰ Y) (chlorure d') pour radiomarquage, solution de (2803)
	Lacosamide (2992)
3	Date de la prochaine réunion
	janvier 2017 : à définir
17h30	Fin de la séance

1 Introduction

1.1. Ouverture de la séance

La séance est ouverte par la secrétaire de séance par intérim.

Le nombre de membres présents (4) 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 24 juin 2016 - adoption

Le compte rendu de la séance du 24 juin 2016 est adopté.

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 17 octobre 2016, les conflits suivants sont signalés :

Mme Bargmann-Leyder, Mme Dozolme, Mme Duteil, M. Rotger, M. Villatte pour les 3 monographies Codéine monohydraté, Codéine (chlorhydrate de) dihydraté et Codéine (phosphate de) hémihydraté.

2.2. Monographies en enquête dans Pharmeuropa 28.3 juillet 2016

METOCLOPRAMIDE

PA/PH/Exp. 10A/T (15) 71 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'**Identification B** (IR) : introduction d'une procédure de dissolution-séchage en raison du phénomène de polymorphisme présenté par cette substance ;
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour améliorer la séparation des impuretés et permettre une meilleure reproductibilité de leur ordre d'élution, avec mise à jour des limites des Impuretés.

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

La substance est commercialisée dans une seule spécialité en France.

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

IDENTIFICATION C

Détection

Bien que le libellé soit différent, la détection en lumière ultraviolette à 254 nm est déjà mentionnée dans la description de l'essai pour l'impureté E. La répétition n'apparaît pas utile, elle peut être supprimée.

S'il est décidé de conserver le paragraphe Détection, l'examen pour l'identification étant réalisé uniquement en lumière ultraviolette à 254 nm, il serait préférable de lire :

"examinez en lumière ultraviolette à 254 nm (avant pulvérisation de la solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1, nécessaire pour la détection de l'impureté E)"

SUBSTANCES APPARENTEES

Essai B par LC

Conformité du système

La conformité du système est vérifiée par la détermination de la résolution entre les pics dus à l'impureté A et au métoclopramide. Au vu des résultats de l'étude de robustesse de la méthode (document Exp. 10A/T (15) 23 1R), ce choix n'apparaît pas le plus adéquat.

Bien que la résolution entre ces 2 pics soit la plus faible, la modification des paramètres chromatographiques ne provoque qu'une faible variation dans la séparation de ces 2 pics.

Par contre la séparation entre les pics dus aux impuretés C et H, d'une part, et entre les pics dus aux impuretés F et A, d'autre part, est sujette à une variation plus importante lors de la modification de ces paramètres.

Aussi il serait préférable de vérifier la conformité du système sur l'une de ces paires de pics. La paire formée par les impuretés F et A est préférée en raison de l'élution voisine de l'impureté G.

METOCLOPRAMIDE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATE

PA/PH/Exp. 10A/T (15) 70 ANP

La **révision** de la monographie concerne l'essai des **Substances apparentées** pour lequel une méthode CLHP a été ajoutée pour contrôler les impuretés autres que l'impureté E, avec introduction de la liste des Impuretés.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 37 (2014), mais pas dans la JP XVI (2011). La substance est enregistrée et commercialisée dans plusieurs spécialités en France.

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

IDENTIFICATION C

Détection

Bien que le libellé soit différent, la détection en lumière ultraviolette à 254 nm est déjà mentionnée dans la description de l'essai pour l'impureté E. La répétition n'apparaît pas utile, elle peut être supprimée.

S'il est décidé de conserver le paragraphe Détection, l'examen pour l'identification étant réalisé uniquement en lumière ultraviolette à 254 nm, il serait préférable de lire : "examinez en lumière ultraviolette à 254 nm (avant pulvérisation de la solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1, nécessaire pour la détection de l'impureté E)"

SUBSTANCES APPARENTEES

Essai A

Cet essai présente de nombreuses différences par rapport à celui décrit dans la monographie Métoclopramide (1348) (solutions, absence de conformité du système) sans justification apparente. De plus, pour les 2 monographies, les facteurs de retardement devraient être ajoutés.

Par ailleurs, la limite en impureté E, définie à 0,5 %, est à ramener à 0,2 %, comme pour la monographie Métoclopramide.

Il serait vraiment souhaitable d'harmoniser les 2 descriptions.

Essai B par LC

Conformité du système

La conformité du système est vérifiée par la détermination de la résolution entre les pics dus à l'impureté A et au métoclopramide. Au vu des résultats de l'étude de robustesse de la méthode (document Exp. 10A/T (15) 23 1R), ce choix n'apparaît pas le plus adéquat.

Bien que la résolution entre ces 2 pics soit la plus faible, la modification des paramètres chromatographiques ne provoque qu'une faible variation dans la séparation de ces 2 pics.

Par contre la séparation entre les pics dus aux impuretés C et H, d'une part, et entre les pics dus aux impuretés F et A, d'autre part, est sujette à une variation plus importante lors de la modification de ces paramètres.

Aussi il serait préférable de vérifier la conformité du système sur l'une de ces paires de pics. La paire formée par les impuretés F et A est préférée en raison de l'élution voisine de l'impureté G.

LEVETIRACETAM

PA/PH/Exp. 10B/T (15) 75 ANP

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

- les **Caractères** : la solubilité dans l'hexane a été remplacée par celle dans l'heptane, solvant moins toxique,
- l'essai **Pureté énantiomérique** : l'hexane a été remplacé par l'heptane,
- l'essai **Impureté G** : une méthode par CLHP a été introduite pour contrôler cette nouvelle impureté,
- l'essai **Impureté C** : l'ancienne méthode par CLHP a été supprimée, cette impureté étant désormais contrôlée par la méthode des substances apparentées,
- l'essai des **Substances apparentées** : une nouvelle méthode par CLHP permettant de contrôler des impuretés supplémentaires a été introduite ; les limites d'impuretés ont également été mises à jour pour refléter les données de lots récents,
- les **Impuretés** : la liste de transparence a été mise à jour.

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

La substance est utilisée dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'adolescent. La posologie journalière maximale peut atteindre 3 g.

Cette substance est enregistrée dans de nombreuses spécialités commercialisées en France, sous forme de solution buvable, solution pour perfusion, comprimé et granulé.

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

PURETE ENANTIOMERIQUE

Colonne

- phase stationnaire : ajouter la taille des particules à la description de la phase stationnaire, "*gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R (5 µm)*"
- température : ajouter la température de la colonne, "*30°C*".

Chromatogramme

Demander l'ajout de l'unité de graduation de l'axe des ordonnées.

IMPURETE G

Limite

La limite proposée pour cette impureté spécifiée est de 0,05% ; compte tenu de sa qualification jusqu'à la limite de 0,10% et au vu des données de lots, proposez une limite à 0,10% dans la monographie, "*au maximum ~~0,05%~~ 0,10%*".

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution témoin (b)

Proposer la préparation d'une solution 2 fois moins concentrée afin que sa concentration corresponde à la limite des impuretés non spécifiées, soit 0,05% :

"... *Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 40,0 20,0 mL avec la phase mobile A*".

Colonne

Ajouter la température de la colonne, "*30°C*".

Impureté C

Afin d'améliorer la sensibilité de la méthode vis-à-vis de cette impureté et au vu de son spectre d'absorption dans l'UV, il pourrait être suggéré de travailler à une autre longueur d'onde, 230 nm serait plus favorable.

Notes de bas de page

- supprimer la référence (4) "*Chromspher Si*" relative à l'ancienne méthode des substances apparentées,
- ajouter le volume de délai utilisé lors du développement de la méthode.

IMPURETES

Proposer que soit ajoutée dans la liste de transparence l'impureté H suivante :

N-[(2S)-1-amino-1-oxobutan-2-yl]-4-chlorobutanamide (composé A de la monographie de l'USP).

ZOLEDRONIQUE (ACIDE)

PA/PH/Exp. 10C/T (16) 11 ANP

Il s'agit d'une **nouvelle monographie** élaborée à partir des données fournies par 4 fabricants.

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

Cette substance, utilisée dans le traitement des dystrophies osseuses, de la ménopause, de l'ostéoporose et des hypercalcémies induites par des tumeurs, est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités (princeps et génériques).

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

CARACTERES

Solubilité

La solubilité dans l'acide chlorhydrique 0,1 M est à compléter par celle dans l'hydroxyde de sodium 0,1 M, ou elle est à supprimer.

ASPECT DE LA SOLUTION

Lire "... colorée que la solution témoin B7 ou ~~BY7~~ JB7 ..." (version en français).

PH

La mention "Placez dans un bain à ultrasons pendant 10 min, si nécessaire." est à supprimer. Elle est absente du dosage alors que la solution préparée est la même (150 mg dans 50 mL d'eau). De plus elle relève davantage des BPL.

SUBSTANCES APPARENTEES

Solution A

La préparation de cette solution n'est pas habituelle dans la mesure où il est ajouté 2 substances à dissoudre après la réalisation du volume final.

Sauf justification, lire " Diluez 10 mL d'*acide perchlorique R* dans 800 mL d'*eau pour chromatographie R*, ajoutez 2 mL d'*acide phosphorique R*, dissolvez 10,8 g d'octanesulfonate de sodium R et 0,037 g d'édétate de sodium R et complétez à 1000 mL avec de l'eau pour chromatographie R. ~~A cette solution, ajoutez 10,8 g d'octanesulfonate de sodium R et 0,037 g d'édétate de sodium R.~~"

Préconditionnement de l'instrument

L'expression de la concentration en acide acétique est ambiguë quant à sa concentration finale (250 g/L ou 7,5 g/L), l'*acide acétique R* étant une solution contenant 290 g/L à 310 g/L d'*acide acétique glacial R*.

En supposant que la concentration finale voulue en acide acétique soit de 25 pour cent V/V, il convient de lire, en acceptant l'approximation de 1 g/mL pour la densité : "... une solution d'*acide acétique glacial R* à ~~25 pour cent V/V~~ 250 g/L."

Préconditionnement de la colonne

Il convient de préciser le but à atteindre lors des 10 à 15 injections de la solution à examiner, en ajoutant le critère qui permettra à l'utilisateur de considérer que, par exemple, 11 injections suffisent.

Conformité du système - résolution

Pour éviter la saturation du pic principal (dû à l'acide zolédronique) et permettre la détermination de la résolution (et non une résolution "apparente") entre les pics dus à l'impureté A et l'acide zolédronique, la préparation de la solution témoin (a) est à revoir quant au volume de solution à examiner ajouté, de façon à diminuer la concentration en acide zolédronique :

"... Prélevez 1,0 mL de solution, ajoutez 6,0 mL de ~~phase mobile~~ solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la ~~solution à examiner~~ phase mobile."

Limites - seuil de déclaration

Le pic éventuel dû aux nitrates est à omettre. Ajouter " seuil de déclaration : 0,05 pour cent, ne tenez pas compte du pic dû à l'ion nitrate."

CHLORURES, PHOSPHITES, PHOSPHATES ET BIPHOSPHONATE DE GLYCINE

Phase mobile

Ajouter le volume de délai ("dwell volume") en note de bas de page.

Limites - chlorures

La limite pour les ions chlorures est de 0,02 % alors que la teneur retrouvée dans les lots est 10 fois plus faible. Aussi si la teneur résiduelle en ions chlorures est un élément critique, il convient alors de définir une limite en relation avec les valeurs réellement trouvées (par exemple 0,005 pour cent). Sinon ce contrôle est à supprimer.

CONSERVATION

L'absence de cette rubrique est à confirmer.

IMPURETES

Ajouter les ions chlorures, les ions phosphate, les ions phosphite et le biphosphonate de glycine en les désignant chacun par une lettre.

CODEINE MONOHYDRATE

PA/PH/Exp. 11/T (16) 21 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'essai **Substances apparentées** : remplacement de la méthode CLHP par une méthode CLUP pour permettre le contrôle d'impuretés supplémentaires ;
- le **Dosage** : remplacement de l'indicateur coloré par un titrage potentiométrique.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 37 (2014), mais pas dans la JP XVI (2011). La substance est enregistrée en France dans plusieurs spécialités.

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

CARACTERES

Solubilités

Il serait souhaitable de remplacer la solubilité dans l'eau bouillante par la solubilité dans l'eau, si les données sont disponibles.

SUBSTANCES APPARENTEES

Remplacer "*Mélange de solvants*" par "*Solution A*", il s'agit d'une solution aqueuse d'acide phosphorique.

Phase mobile A

L'expression de la partie aqueuse de cette phase mobile n'est pas conforme au Guide de rédaction et elle est ambiguë quant à la concentration en acide acétique, l'*acide acétique R* étant une solution contenant 290 g/L à 310 g/L d'*acide acétique glacial R*.

En supposant que la concentration finale voulue en acide acétique soit de 2 pour cent m/V, il convient de lire : "... 96,0 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à ~~2 pour cent~~ 20 g/L préalablement ajustée à pH 4,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à ~~50 pour cent~~ 500 g/L."

Gradient de phase mobile

La valeur du volume de délai (dwell volume) est à ajouter.

Rétention relative

Les valeurs des rétentions relatives des impuretés D et I sont à échanger, l'impureté I éluant avant l'impureté D.

CODEINE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATE

PA/PH/Exp. 11/T (16) 20 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'**identification A** (IR) : remplacement du spectre de référence par la SCR;
- l'essai **Substances apparentées** : remplacement de la méthode CLHP par une méthode CLUP pour permettre le contrôle d'impuretés supplémentaires.

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 une seule spécialité.

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

SUBSTANCES APPARENTEES

Remplacer "*Mélange de solvants*" par "*Solution A*", il s'agit d'une solution aqueuse d'acide phosphorique.

Phase mobile A

L'expression de la partie aqueuse de cette phase mobile n'est pas conforme au Guide de rédaction et elle est ambiguë quant à la concentration en acide acétique, l'*acide acétique R* étant une solution contenant 290 g/L à 310 g/L d'*acide acétique glacial R*.

En supposant que la concentration finale voulue en acide acétique soit de 2 pour cent m/V, il convient de lire : "... 96,0 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à ~~2 pour cent~~ 20 g/L préalablement ajustée à pH 4,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à ~~50 pour cent~~ 500 g/L."

Gradient de phase mobile

La valeur du volume de délai (dwell volume) est à ajouter.

Rétention relative

Les valeurs des rétentions relatives des impuretés D et I sont à échanger, l'impureté I éluant avant l'impureté D.

CODEINE (PHOSPHATE DE) HEMIHYDRATE

PA/PH/Exp. 11/T (16) 19 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'**identification B** (IR) : remplacement du spectre de référence par la SCR;
- l'essai **Substances apparentées** : remplacement de la méthode CLHP par une méthode CLUP pour permettre le contrôle d'impuretés supplémentaires ;
- le **Dosage** : remplacement de l'indicateur coloré par un titrage potentiométrique.

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 plusieurs spécialités.

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

SUBSTANCES APPARENTEES

Remplacer "*Mélange de solvants*" par "*Solution A*", il s'agit d'une solution aqueuse d'acide phosphorique.

Phase mobile A

L'expression de la partie aqueuse de cette phase mobile n'est pas conforme au Guide de rédaction et elle est ambiguë quant à la concentration en acide acétique, l'*acide acétique R* étant une solution contenant 290 g/L à 310 g/L d'*acide acétique glacial R*.

En supposant que la concentration finale voulue en acide acétique soit de 2 pour cent m/V, il convient de lire : "... 96,0 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à ~~2 pour cent~~ 20 g/L préalablement ajustée à pH 4,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à ~~50 pour cent~~ à 500 g/L."

Gradient de phase mobile

La valeur du volume de délai (dwell volume) est à ajouter.

Rétention relative

Les valeurs des rétentions relatives des impuretés D et I sont à échanger, l'impureté I éluant avant l'impureté D.

YTTRIUM (⁹⁰Y) (CHLORURE D') POUR RADIOMARQUAGE, SOLUTION DE (2803)

PA/PH/Exp. 14/T (12) 8 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie.

Ce produit est un précurseur radionucléidique destiné au marquage *in vitro* de molécules développées à cet effet et n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients.

Deux précurseurs disposent d'une AMM délivrée par le biais d'une procédure centralisée européenne. Un produit destiné à être radiomarké avec la solution de chlorure d'yttrium pour radiomarkage possède une AMM centralisée européenne. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène de surface des lymphocytes B. Le médicament est utilisé dans le traitement de certains lymphomes.

Un fabricant de ce produit a transmis à l'ANSM ses commentaires lors de l'enquête publique. Ils ont été étudiés en séance.

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

PRODUCTION

Préciser la solution sur laquelle s'applique la spécification indiquée pour les émetteurs de rayonnement alpha (solution de strontium 90 ou de solution d'yttrium 90).

La spécification indiquée dans la monographie est inférieure à la limite de détection de la méthode du laboratoire primaire de métrologie français. Il sera demandé d'aligner la spécification avec cette limite de détection.

IDENTIFICATION A (Spectrométrie bêta)

En pratique, la détermination de l'énergie maximale des particules bêta émises est très difficile. Il sera proposé de réaliser l'identification en comparant le spectre obtenu à un spectre de référence ou en déterminant l'énergie moyenne.

IDENTIFICATION D

Dans l'expression des résultats, remplacer "solution témoin" par "solution à examiner".

PH

Il est nécessaire d'avoir une détermination précise de l'acidité de la solution pour réaliser le marquage des molécules. Il sera proposé de remplacer la mesure par bandelette par une détermination potentiométrique du pH (2.2.3).

ENDOTOXINES BACTERIENNES

Il sera demandé de préciser que la solution peut être libérée avant emploi avant la fin de l'essai.

PURETE RADIONUCLEIDIQUE

Ligne 32 : la formulation "Pesez les éluats combinés" n'est pas habituelle. Une autre formulation sera proposée.

PURETE RADIOCHIMIQUE

Exprimer la pureté radiochimique par rapport à la molécule faisant l'objet de la monographie, ici l'yttrium (ion Y^{3+}), comme cela est rédigé habituellement dans les monographies de précurseurs radionucléidiques (par exemple monographie Solution de chlorure de gallium ^{68}Ga pour radiomarquage (2464)). Il sera indiqué qu'un produit existant possède une spécification de "au minimum 97,0 pour cent de la radioactivité totale due à l'yttrium-90 sous forme d'ion Y^{3+} " déterminée par une technique de CCM différente de celle indiquée dans la monographie.

Plaque : la marque Varian n'existe plus. Remplacer "Varian" par "Agilent technologies".

ETIQUETAGE

Remplacer "que la solution ne convient pas pour un usage direct chez l'homme" par "que la solution n'est pas indiquée à une administration directe chez l'homme".

Remplacer "que la solution est destinée à être utilisée pour" par "que la solution convient à".

LACOSAMIDE

PA/PH/Exp. P4/T (15) 36 ANP

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

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

Cette substance, utilisée en association dans le traitement de l'épilepsie, est enregistrée en France dans plusieurs spécialités du titulaire princeps.

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

CARACTERES

Solubilité

Il est proposé de supprimer la solubilité dans l'éthanol, la solubilité dans un seul alcool (méthanol) suffit. De plus, les résultats trouvés pour l'éthanol par l'OMCL ne sont pas concordants avec ceux du fabricant.

PURETE ENANTIOMERIQUE

Injection

Il existe une incohérence entre les solutions injectées et celles utilisées dans la description de la méthode. Ainsi la solution témoin (a) n'est pas injectée, alors qu'elle est utilisée pour identifier l'impureté A. Néanmoins les solutions témoin (a) et (b) pourraient être fusionnées en une seule solution qui servirait à l'identification du pic dû à l'impureté A et à la conformité du système. Alors toutes les solutions préparées doivent être injectées.

Limites

La mention d'un seuil de déclaration n'est pas nécessaire, la méthode est très sensible (la limite de quantification est de 0,0007 %) et il n'y a pas de détermination de total.

SUBSTANCES APPARENTEES

Phase mobile

Pour quelle raison la solution d'acide trifluoroacétique doit-elle être préparée récemment ?
En l'absence de justification, cette mention peut être supprimée.

Injection

Le volume d'injection est particulièrement important, ce paramètre est d'autant plus critique au vu de la granulométrie de la phase stationnaire, soit 3,5 µm.

Il serait vraiment souhaitable de diminuer ce volume en augmentant conjointement la concentration des solutions injectées.

Limites

Au vu des résultats de lots (aucune impureté n'est détectée), il est proposé de limiter toutes les impuretés à la limite maximale de 0,10 %.

DOSAGE

La diminution du volume d'injection (10 µL au lieu de 100 µL) est particulièrement recommandée pour le dosage. Cette diminution permettrait d'obtenir un pic dont le facteur de symétrie serait conforme à l'intervalle de 0,8-1,5, à l'image de ce qui a été obtenu en injectant 100 µL d'une solution à 0,1 mg/mL (au lieu de 1 mg/mL).

3 Dates des prochaines réunions

Cette séance clôt le mandat du Comité français de la Pharmacopée Substances chimiques.

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles


FREDERIQUE BARBOSA