

Numéro unique de document : CP052014043  
Date document : 16/01/2014  
Direction : CTROL  
Pôle : NORSTA  
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques – N° 4

Séance du jeudi 2 octobre 2014 de 6h45 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Séverine	DUTEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jurgen	ENGLERT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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"/>
Jean André Mathieu	TAFANI	Membre	<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"/>
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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain	ROTIVAL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 dans l'ordre de la séance
--------	--

10 h 05	Début de la séance
---------	--------------------

<b>1</b>	<b>Introduction</b>
1.1	Compte rendu de la réunion n° 3 (3 et 4 juillet 2014) - approbation

<b>2</b>	<b>Dossiers à examiner en séance</b>
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.3 juillet 2014
	Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques (2902)
	Salbutamol (529) - révision
	Salbutamol (sulfate de) (687) - révision
	Rabéprazole sodique (2868)
	Rabéprazole sodique hydraté (2331)

13h00	Pause déjeuner
-------	----------------

14h00	Reprise de la séance
-------	----------------------

<b>2</b>	<b>Dossiers à examiner en séance (suite)</b>
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.3 juillet 2014 (suite)
	Détermination potentiométrique du pH (2.2.3) - révision
	Sitagliptine (phosphate de) monohydraté, comprimés de (2927)
	Thiocolchicoside hydraté (2814)
	Thiocolchicoside cristallisé dans l'éthanol (2896)
	Prégabaline (2777)

<b>3</b>	Dates des prochaines réunions pour 2015
	jeudi 15 janvier 2015
	avril 2015 : à définir

17h45	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° 3 du 3 et 4 juillet 2014 - approbation**

Le compte rendu de la réunion n°3 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

## **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 2 octobre 2014, les conflits potentiels suivants sont signalés :

Mme Dozolme pour la monographie "Sitagliptine (phosphate de) monohydraté, comprimés de";

M. Anger, Mmes Arnaud, Bargmann-Leyder, Duteil, MM Rotger et Villatte, pour la monographie "Thiocolchicoside hydraté".

### **3.2 Monographies en enquête dans Parmeuropa 26.3 juillet 2014**

## **PRECURSEURS CHIMIQUES POUR PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES**

*PA/PH/ Exp. PRP/T (13) 17 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Actuellement les exigences relatives aux précurseurs chimiques figurent dans la monographie Substances pour usage pharmaceutique et dans la monographie Préparations radiopharmaceutiques. L'objectif est de regrouper les informations sur les précurseurs chimiques au sein d'un même texte. Les monographies Substances pour usage pharmaceutique et Préparations radiopharmaceutiques seront mises à jour pour supprimer les précurseurs chimiques de leur champ d'application. Il y a actuellement 4 monographies sur les précurseurs chimiques publiées à la Pharmacopée européenne.

Il est précisé dans la note explicative de la monographie que lors de l'utilisation des précurseurs chimiques, les quantités injectées au patient sont petites et administrées généralement de façon unique. Ces éléments ont servi de base pour établir les normes de qualité proposées dans cette monographie.

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

#### **NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE**

Dans la phrase « La norme de qualité requise pour ces précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques doit être considérée au vu des risques et des bénéfices pour les patients », il est discuté l'ajout des termes suivants : « ou pour les volontaires sains se prêtant à des recherches biomédicales ». Il sera fait une recherche pour savoir si cette précision figure déjà dans la Pharmacopée européenne. Si oui, une remarque sera faite pour ajouter également ces termes dans cette monographie.

A noter une correction de forme pour l'abréviation de tomographie par émission de positon (TEP).

Note post réunion : après recherche, les termes volontaires sains n'ont pas été trouvés dans la Pharmacopée Européenne.

#### **DEFINITION ET CHAMP D'APPLICATION**

Comme dans la monographie Substances pour usage pharmaceutique, le renvoi à la monographie Sécurité virale sera demandé, ainsi que le renvoi à la monographie Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales.

Il est proposé de remplacer « malade déterminé » par « patient déterminé » pour être homogène dans la rédaction de la monographie.

De plus, la même remarque s'applique sur la mention des volontaires sains.

#### **IDENTIFICATION**

Certaines méthodes citées dans le projet, comme la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ou la spectrométrie de masse sont utilisées dans les autres monographies pour caractériser les substances et ne sont pas ou très rarement utilisées pour l'identification des substances. Aussi, il sera demandé de ne pas donner d'exemple de méthode.

#### **CONTAMINATION MICROBIENNE**

La formulation de la norme par récipients unidoses ou multidoses est peu claire. Une expression par dose serait plus adaptée. Il sera vérifié si l'expression utilisée ici est liée au mode de détermination de l'essai et le cas échéant, il sera demandé des explications sur l'expression de la norme par récipient.

L'intitulé de l'essai est à remplacer par Qualité microbiologique.

#### **ENDOTOXINES BACTERIENNES**

Ce point sera traité comme celui de la contamination microbienne.

## ETIQUETAGE

Il est mentionné que l'étiquetage doit comporter des informations qui peuvent recommander de tester la substance dans 1 ou plusieurs essais préliminaires de production avant de l'utiliser pour la production de préparations radiopharmaceutiques. Cette information doit également figurer dans le chapitre **PRODUCTION**, comme ceci est le cas actuellement dans la monographie Préparations radiopharmaceutiques.

## SALBUTAMOL

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 109 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- **l'Identification** : suppression de la 2<sup>nd</sup>e identification (aucun usage en pharmacie n'a été identifié);
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour permettre le contrôle de 7 nouvelles impuretés (K, L, M, N, O, P et Q), issues de nouvelles sources enregistrées en Europe, avec la mise à jour des limites et 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 n'est plus enregistrée en France.

Au vu des discussions et des essais expérimentaux réalisés pour le sulfate de salbutamol (méthode CLHP des substances apparentées identique), les propositions suivantes seront formulées à la DEQM.

## CARACTERES

Il est proposé de supprimer le point de fusion.

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Solution témoin (e)*

L'impureté F n'étant plus spécifiée, ni utilisée pour la conformité du système, lire " ... *pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C, N et O) dans ...".

### *Phase mobile*

Compte tenu des très importantes perturbations de la ligne de base après 20 min d'élution (voir le chromatogramme obtenu avec le blanc p. 11/14 du rapport d'étude Salbutamol sulfate), les 2 dernières étapes du gradient, qui correspondent plutôt à un rinçage de la colonne, sont à supprimer pour que l'interprétation du chromatogramme ne se fasse qu'entre 3 et 20 min, à l'image du chromatogramme en figure 1 qui s'arrête à 20 min.

### *Conformité du système*

La détermination de la **résolution entre les pics dus aux impuretés D et N** n'est pas pertinente dans la mesure où l'impureté P, nouvelle impureté spécifiée, élue entre ces 2 impuretés.

Par conséquent, il est proposé que la conformité du système soit effectuée

- soit par la détermination d'un **rapport pic/vallée** entre la hauteur du pic dû à l'impureté D et la vallée entre les pics dus aux impuretés D et P. Les essais réalisés par le laboratoire de l'Ansm montre qu'un rapport p/v de 7,9 a été obtenu à partir d'une solution de salbutamol contenant les impuretés D, P et N à une concentration relative correspondant à leur spécification. Une valeur minimale de 5,0 peut être proposée comme critère d'acceptation;
- soit par la détermination d'une **résolution** entre les pics dus aux impuretés P et N. Les essais réalisés par le laboratoire de l'Ansm donnent une valeur de 1,9 à partir de la même solution que ci-dessus. Une valeur minimale de 1,5 peut être proposée comme critère d'acceptation.

La première proposition est préférée en raison du dédoublement observé pour le pic dû à l'impureté N (voir le chromatogramme obtenu en page 14 du rapport d'étude Salbutamol sulfate), dédoublement certainement dû à la séparation partielle des diastéréoisomères de l'impureté.

Dans ce but, la préparation de la solution témoin (e) est à modifier afin de contenir de l'impureté P,

- soit par dilution finale avec de la solution témoin (a) à la place de la phase mobile A;
- soit par la préparation d'une substance pour conformité du système contenant l'impureté P, en plus des impuretés C, N et O.

Concernant la détermination du **rapport pic/vallée entre les pics dus à l'impureté J et au salbutamol**, le laboratoire de l'Ansm a obtenu une résolution presque complète. Même si ce résultat a été obtenu dans des conditions optimales (colonne neuve), il apparaît opportun de remplacer le rapport pic/vallée par la détermination d'une résolution entre ces 2 pics, à partir d'une solution qui donne des pics de hauteur similaire, en tenant compte du fait que l'impureté J a un facteur de réponse de 10 par rapport au salbutamol. Il est proposé :

Solution témoin (c). Prélever 0,1 mL de solution à examiner et compléter à 10,0 mL avec de la phase mobile A. A l'aide d'ultrasons, dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté J de salbutamol SCR* dans 1,0 mL de la cette solution à examiner. [NB : le flacon contient environ 45 µg d'impureté J]

Avec cette solution, la valeur minimale de la résolution entre les pics dus à l'impureté J et au salbutamol peut être définie à 2,0.

#### *Facteurs de correction*

Un facteur de correction est mentionné pour les impuretés J et E, alors que ces 2 impuretés ne sont plus spécifiées.

Il convient de

- soit les spécifier chacune à 0,15 % pour que le facteur de correction soit pris en compte et de prévoir une substance témoin pour l'impureté E,
- soit supprimer les facteurs de correction, les 2 impuretés étant considérées comme non spécifiées. Ceci nécessite de vérifier que les résultats de lots pour l'impureté J ne dépassent pas 0,10 % en rapport d'aire.

## **IMPURETES**

Dans le nom de l'impureté N, ajouter (RS) après le n° des 2 carbones asymétriques.

Confirmer que l'impureté P est désignée par le terme "mixed ether" dans le rapport Exp. 10A/T (13) 102.

## SALBUTAMOL (SULFATE DE)

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 108 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- **l'Identification** : dans la 2<sup>nd</sup>e identification, l'identification D a été supprimée pour éviter l'utilisation de tétraborate disodique proscrit dans le cadre de la réglementation REACH et l'identification A (spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet) est supprimée car jugée non nécessaire;
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour permettre le contrôle de 3 nouvelles impuretés (O, P et Q), issues de nouvelles sources enregistrées en Europe et résoudre l'absence de séparation entre l'impureté I et le salbutamol, avec la mise à jour des limites et de la liste des Impuretés.

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 commercialisées.

Le Laboratoire de l'Ansm a effectué la **vérification expérimentale** de la méthode CLHP des Substances apparentées, sur 2 échantillons de substance (fabricants différents) fournis par un laboratoire titulaire d'AMM. Les substances de référence ont été fournies par la DEQM : salbutamol contenant de l'impureté P, Impuretés J et D, et salbutamol pour conformité du système (contenant les impuretés C, F, N et O).

La méthode a été testée sur une colonne Hypersil BDS C8, 150 x 4,6 mm (3 µm), les autres paramètres étant ceux décrits dans le projet de monographie.

Concernant la **conformité du système**, la résolution obtenue entre les pics dus aux impuretés D et N est de 2,6 pour une valeur minimale de 1,5 et le rapport pic/vallée entre l'impureté J et le salbutamol est de 900 (résolution presque complète entre les pics) pour une valeur minimale de 2,0.

La symétrie du pic dû au salbutamol dans la solution témoin (b) (0,1 % de la solution à examiner) est de 0,9 pour un intervalle d'acceptation de 0,8-1,5.

La sensibilité de la méthode a été vérifiée par le calcul du rapport signal/bruit du pic de salbutamol dans une solution à 0,05 % de la solution à examiner. La valeur trouvée de 25 est supérieure à la valeur minimale de 10.

Le **temps de rétention** obtenu pour le salbutamol est de 7,9 min, en accord avec la valeur "environ 8 min". Les rétentions relatives trouvées pour les différentes impuretés (J, C, D, P, N et O) sont cohérentes avec les valeurs présentées dans le projet Pharmeuropa (page 4/14 du rapport).

Les **résultats** sur les deux **lots** montrent que la teneur totale en impuretés est très faible (inférieure à 0,1 pour cent). Les seules impuretés détectées sont les impuretés C et O.

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

### SUBSTANCES APPARENTEES

*Solution témoin (e)*

L'impureté F n'étant plus spécifiée, ni utilisée pour la conformité du système, lire " ... *pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C, N et O) dans ...".



### Phase mobile

Compte tenu des très importantes perturbations de la ligne de base après 20 min d'élution (voir le chromatogramme obtenu avec le blanc p. 11/14 du rapport d'étude), les 2 dernières étapes du gradient, qui correspondent plutôt à un rinçage de la colonne, sont à supprimer pour que l'interprétation du chromatogramme ne se fasse qu'entre 3 et 20 min, à l'image du chromatogramme en figure 1 qui s'arrête à 20 min.

### Conformité du système

La détermination de la **résolution entre les pics dus aux impuretés D et N** n'est pas pertinente dans la mesure où l'impureté P, nouvelle impureté spécifiée, éluée entre ces 2 impuretés.

Par conséquent, il est proposé que la conformité du système soit effectuée

- soit par la détermination d'un **rapport pic/vallée** entre la hauteur du pic dû à l'impureté D et la vallée entre les pics dus aux impuretés D et P. Les essais réalisés par le laboratoire de l'Ansm montre qu'un rapport p/v de 7,9 a été obtenu à partir d'une solution de salbutamol contenant les impuretés D, P et N à une concentration relative correspondant à leur spécification. Une valeur minimale de 5,0 peut être proposée comme critère d'acceptation;
- soit par la détermination d'une **résolution** entre les pics dus aux impuretés P et N. Les essais réalisés par le laboratoire de l'Ansm donnent une valeur de 1,9 à partir de la même solution que ci-dessus. Une valeur minimale de 1,5 peut être proposée comme critère d'acceptation.

La première proposition est préférée en raison du dédoublement observé pour le pic dû à l'impureté N (voir le chromatogramme obtenu en page 14 du rapport), dédoublement certainement dû à la séparation partielle des diastéréoisomères de l'impureté.

Dans ce but, la préparation de la solution témoin (e) est à modifier afin de contenir de l'impureté P,

- soit par dilution finale avec de la solution témoin (a) à la place de la phase mobile A;
- soit par la préparation d'une substance pour conformité du système contenant l'impureté P, en plus des impuretés C, N et O.

Concernant la détermination du **rapport pic/vallée entre les pics dus à l'impureté J et au salbutamol**, le laboratoire de l'Ansm a obtenu une résolution presque complète. Même si ce résultat a été obtenu dans des conditions optimales (colonne neuve), il apparaît opportun de remplacer le rapport pic/vallée par la détermination d'une résolution entre ces 2 pics, à partir d'une solution qui donne des pics de hauteur similaire, en tenant compte du fait que l'impureté J a un facteur de réponse de 10 par rapport au salbutamol. Il est proposé :

Solution témoin (c). Prélever 0,1 mL de solution à examiner et compléter à 10,0 mL avec de la phase mobile A. A l'aide d'ultrasons, dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté J de salbutamol SCR* dans 1,0 mL de la cette solution à examiner. [NB : le flacon contient environ 45 µg d'impureté J]

Avec cette solution, la valeur minimale de la résolution entre les pics dus à l'impureté J et au salbutamol peut être définie à 2,0.

### Facteurs de correction

Un facteur de correction est mentionné pour les impuretés J et E, alors que ces 2 impuretés ne sont plus spécifiées.

Il convient de

- soit les spécifier chacune à 0,15 % pour que le facteur de correction soit pris en compte et de prévoir une substance témoin pour l'impureté E,
- soit supprimer les facteurs de correction, les 2 impuretés étant considérées comme non spécifiées. Ceci nécessite de vérifier que les résultats de lots pour l'impureté J ne dépassent pas 0,10 % en rapport d'aire.

## IMPURETES

Dans le nom de l'impureté N, ajouter (RS) après le n° des 2 carbones asymétriques.

Confirmer que l'impureté P est désignée par le terme "mixed ether" dans le rapport Exp. 10A/T (13) 102.

## RABEPRAZOLE SODIQUE

PA/PH/Exp. 10C/T (13) 68 ANP

Il s'agit d'une **nouvelle** monographie.

Cette substance de la famille des benzimidazolés présente une activité anti-sécrétoire, inhibitrice de la pompe à protons, et est donc utilisée contre les ulcères digestifs et l'œsophagite par reflux.

La substance sous la forme sodique est enregistrée en France dans de très nombreuses spécialités (contrairement à la forme hydratée).

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) et dans la JP XVI (2011).

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

## FORMULE DEVELOPPEE

Il y a une double liaison entre les atomes de soufre et d'oxygène.

## DEFINITION

Il s'agit du racémique, supprimer le (R).

### *Teneur*

La limite totale pour les substances apparentées étant de 0,5%, la teneur devrait être de 97,5 pour cent à 102,0 pour cent.

## CARACTERES

### *Aspect*

- Le qualificatif « blanc-jaune » ne fait pas partie des couleurs retenues par le guide technique. Remplacer par « jaunâtre ».
- La substance est hygroscopique et non pas « très hygroscopique »  
L'utilité d'une deuxième monographie pour le Rabéprazole sodique hydraté n'est pas évidente et est-il normal qu'elles aient le même n°CAS ?  
La SCR du Rabéprazole sodique hydraté est décrite dans 3 essais (identification, substances apparentées (solution témoin C), et dosage par chromatographie liquide. La SCR retenue, Rabéprazole sodique (*anhydre*) ou Rabéprazole sodique hydraté, doit être la plus stable des deux et

le caractère « très hygroscopique » pose question. Les spécifications du Rabéprazole sodique hydraté semblent correspondre au monohydrate : si c'est le cas, le préciser dans le nom.

## IDENTIFICATION

Pour l'identification par spectrophotométrie IR, il serait préférable de disposer d'une SCR de Rabéprazole sodique (*anhydre*). Si la SCR est du Rabéprazole sodique hydraté, la dissolution suivie d'une évaporation à siccité est obligatoire : dans ce cas supprimer le début de phrase « ~~Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences~~ ».

Existe-t-il des données sur l'éventuelle existence d'un polymorphisme ?

S'agissant d'un racémique, ne faudrait-il pas vérifier l'absence de pouvoir rotatoire ?

## SUBSTANCES APPARENTÉES

*Mélange de solvants :*

- dans la mesure où la phase mobile est à pH 7,0 quelle est l'utilité du tampon à pH 11,3 ? et celui-ci ne risque-t-il pas de dimériser l'impureté F ?
- le mélange de solvants ne devrait-il pas contenir de l'acétonitrile plutôt que du méthanol ? Cf. la composition des phases mobiles A et C, et du gradient entre 0 et 7 min.

*Gradient*

Faut-il préciser de ne pas tenir compte des pics apparaissant après 27 minutes, ou apparaissant dans un « blanc » réalisé par l'injection du « mélange de solvants » ?

Si l'étape entre 27 et 32 min n'est qu'un rinçage de la colonne, sa description ne doit pas figurer dans le tableau Le chromatogramme fourni pour figurer dans la base de connaissances ne doit aller que jusqu'à 27 min (ou bien jusqu'à 32 min), pas jusqu'à 45 min.

*Auto-échantillonneur*

En français préférer le terme d'échantillonneur automatique.

*Limites*

Les limites en impureté A (0,5% et 0,15%) et en impuretés totales (0,5% et 0,5%) sont différentes entre les 2 monographies Rabéprazole sodique (*anhydre*) et Rabéprazole sodique hydraté.

Vu la différence de limites pour l'impureté A dans les deux monographies :

- si la limite en impuretés totales est de 0,5% pour le Rabéprazole sodique hydraté, ne devrait-elle pas être plus élevée pour Rabéprazole sodique (*anhydre*) ?
- ou bien la limite en impuretés totales pour le Rabéprazole sodique hydraté devrait être également de 0,15 pour cent ?

Ces limites doivent être basées sur des résultats de lots des fabricants.

## IMPURETES

Les impuretés D, E, et H, contenant un seul S=O, sont des racémiques (R,S)

Il manque la fermeture d'une parenthèse « ] » dans le nom des impuretés A, B, D, E, H et I.

L'impureté F, peut-être décrite sous la forme de 2 tautomères, le nom chimique doit correspondre à la formule représentée.

## RABEPRAZOLE SODIQUE HYDRATE

*PA/PH/Exp. 10C/T (12) 99 ANP*

Le CFP a examiné cette monographie simultanément à celle du Rabéprazole sodique.

Mêmes propositions et commentaires que pour le Rabéprazole sodique, PA/PH/Exp. 10C/T (13) 68 ANP.

## DETERMINATION POTENTIOMETRIQUE DU pH

*PA/PH/Exp. PCM/T (13) 19 ANP*

La **méthode générale est révisée** afin de laisser une plus grande flexibilité concernant le choix des tampons utilisés pour l'étalonnage du pH-mètre. Il ne commence pas obligatoirement par un étalonnage initial à pH 4,0. Par ailleurs, l'utilisation comme solutions tampons de matériaux de référence certifiés disponibles dans le commerce est autorisée.

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

### PAGE 1

#### *Ligne 13*

Remplacer : « défini comme l'opposé du logarithme de l'activité des ions hydrogène présents »,

Par : « défini comme l'opposé du logarithme de l'activité des **protons solvatés** (ou ions hydrogène solvatés) présents »

#### *Ligne 33*

Remplacer : « Ces deux électrodes, associées à un thermomètre, sont souvent regroupées sous la forme d'une électrode combinée. »

Par : « Ces deux électrodes, sont souvent regroupées sous la forme d'une électrode combinée et peuvent être associées à une **sonde de température**. »

#### *Ligne 39*

Remplacer : « Les pH-mètres récents sont pilotés par microprocesseur avec les logiciels (intégrés ou non) du fabricant, suivant les instructions fournies. »

Par : « Les pH-mètres récents sont pilotés par microprocesseur avec les logiciels (intégrés ou non) du **fabricant, et en suivant** les instructions fournies. »

*Ligne 44*

Après « Pour les électrodes à remplissage, il convient de vérifier l'absence de bulles d'air dans le bulbe et de s'assurer que le niveau de solution électrolytique interne est satisfaisant. »

Ajouter : « **L'orifice de remplissage doit rester ouvert pendant la mesure.** »

**PAGE 2**

*Ligne 10*

Après « L'étalonnage consiste à déterminer la pente (95-105 pour cent par exemple) et le zéro du système de mesure. »

Ajouter : « Le zéro (par ex. offset de +30mV) dépend de la valeur du pH à potentiel nul, qui dépend de la nature de l'électrode. »

*Ligne 43*

Remplacer : « Plongez les électrodes dans la solution à examiner et effectuez la lecture dans les mêmes conditions que celles appliquées pour les solutions tampons de référence. »

Par : « Plongez les électrodes dans la solution à examiner et effectuez la lecture dans les mêmes **conditions de température et d'agitation** que celles appliquées pour les solutions tampons de référence. »

*Tableau 2.2.3.-2.*

Supprimer la référence au « Tétraborate de disodium 0,01 M », ainsi que la colonne correspondante, car cette substance est classée H360D (REACH).

Pour le remplacer, ajouter s'il en existe, une référence commerciale entre pH 8 et 9,5.

Ajouter, s'il en existe, une référence commerciale à pH 7,0.

**PAGE 3**

*Ligne 4*

Remplacer : « Pour la mesure du pH de telles solutions, il convient d'utiliser des électrodes adaptées.»

Par « Pour la mesure du pH de **tels mélanges**, il convient d'utiliser des électrodes adaptées.»

Explication : il ne s'agit pas toujours de « solutions », le terme 'mélanges' convient mieux aux suspensions, émulsions, gels, colloïdes, etc.

Ajouter : « Rappel : lors de la réalisation de phases mobiles pour chromatographie, le pH est mesuré exclusivement sur des solutions aqueuses et pas sur des mélanges avec des solvants non-aqueux ».

*Lignes 22-24*

Supprimer la référence au « Tétraborate de disodium 0,01 M », car cette substance est classée H360D (Reach).

## **SITAGLIPTINE (PHOSPHATE DE) MONOHYDRATE, COMPRIMES DE** *PA/PH/Exp. P4/T (14) 11 ANP*

Un représentant de l'ANSM rappelle le **contexte de l'élaboration des monographies de produit fini par la DEQM.**

La phase pilote a commencé en janvier 2013. Cette démarche répond notamment à une demande du réseau des OMCLs qui souhaite avoir des méthodes standardisées pour le contrôle des produits finis dans le cadre des surveillances de marché. Le groupe pilote qui a travaillé sur le sujet était composé uniquement de représentants des autorités compétentes (évaluateurs, représentants d'OMCLs et représentants d'Autorités Nationales de Pharmacopées). L'ANSM était représentée par deux personnes de la Direction des Contrôles (Laboratoire et Pharmacopée).

Suite à cette phase pilote d'une année, la DEQM a décidé de poursuivre l'élaboration de monographies de formes pharmaceutiques pour des produits finis :

- qui ont été autorisés dans au moins un état membre de la convention de la Pharmacopée Européenne,
- et qui contiennent une substance pour laquelle une monographie a déjà été publiée dans la pharmacopée européenne ou est en cours d'élaboration.

Néanmoins, pour le moment seules des monographies de produit finis contenant des substances actives qui sont en Procédure P4 (monofabricant) seront élaborées.

Chaque monographie de produit fini couvrira plusieurs formulations et dosages d'une même forme pharmaceutique quand cela sera possible.

Suite à cette phase pilote, le groupe de travail a rédigé une « Note for guidance » pour permettre aux évaluateurs et aux utilisateurs de comprendre le contexte d'utilisation de ces monographies de produit fini. Ce document sera publié sur le site internet de l'EDQM.

Cette « Note » précise que même si une monographie de produit fini existe déjà dans la Pharmacopée Européenne, le demandeur d'AMM de ce produit devra présenter aux autorités d'enregistrement un dossier qualité complet y compris les données de validation.

Pour les substances apparentées, les monographies de la Pharmacopée Européenne ne sont pas développées pour prendre en compte toutes les impuretés potentielles des produits finis et donc tout nouveau fabricant devra prévoir des essais complémentaires pour suivre les produits de dégradation autres que ceux décrits dans la monographie du produit fini (par exemple les produits de dégradation liés aux excipients ou matériaux de conditionnement). Il sera de la responsabilité du demandeur d'AMM d'évaluer quelle seront les substances de dégradation qui seront à suivre en stabilité et cette évaluation sera partie intégrante du dossier d'AMM soumis à l'autorité compétente.

Les spécifications proposées dans les monographies sont les spécifications à fin de péremption.

Si une méthode est préconisée dans la monographie du produit fini pour le test de dissolution alors elle sera d'application obligatoire sauf si justifiée ou autorisée par l'autorité compétente. Le test de dissolution devra être discriminant pour assurer la détection de variabilités entre lots.

### **Etude de la monographie**

Il s'agit de la première monographie de produit fini.

La sitagliptine est une substance active hypoglycémiant orale de classe II (pour diabète de type II). Elle est essentiellement utilisée en association avec la metformine. Sa posologie maximale est de 100 mg / jour.

Il n'y a pas de monographie ni à l'USP ni à la JP mais des projets sont en cours pour la substance active et pour le produit fini dans l'USP.

La monographie de la substance active est en cours d'élaboration au niveau de la Pharmacopée européenne. Le projet de monographie a été publié en enquête publique dans le Pharmeuropa 26.1 (janvier 2014)

Les dosages actuellement autorisés pour la spécialité sont à 25 mg, 50 mg et 100 mg. La monographie a été élaborée à partir des échantillons confiés par le fabricant.

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

## REMARQUE GENERALE

Dans la mesure où les étapes de fabrication des comprimés peuvent comporter des étapes de granulation humide ou sèche impactant l'état d'hydratation initial de la substance active, enlever la mention « monohydraté » dans le cas des monographies des formes pharmaceutiques.

## IDENTIFICATION

### *Identification B*

Lire : « le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention ~~et ses dimensions~~ au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Solution à examiner*

- Confirmer qu'il n'est pas nécessaire de préciser dans la monographie que les comprimés sont à broyer.
- Confirmer que le prélèvement de 2,0 mL de la solution qui est une suspension ne présente pas de difficulté pour avoir une bonne répétabilité/reproductibilité de la méthode.

### *Solution témoin (c)*

- La préparation de la SCR de l'impureté A devrait pouvoir être faite par synthèse chimique,
- La durée de chauffage à 80°C de la solution pendant 20 - 48 heures est trop étendue. Cibler une durée de chauffage plus précise,
- Harmoniser la dénomination de l'impureté A avec celle utilisée dans la liste de transparence,
- Quel est l'intérêt de faire trois rinçages successifs du flacon alors que la solution témoin (c) ne sert pas à la quantification?
- D'une façon générale, la préparation de cette solution est complexe.

## DISSOLUTION

La méthode proposée, qui n'est pas la méthode du fabricant, semble être plus variable que la méthode d'origine. Confirmer en réalisant le test sur un plus grand nombre de lots que la variabilité de la méthode proposée dans Pharmeuropa n'est pas significativement différente de la variabilité de la méthode du fabricant.

### *Milieu de dissolution*

Pourquoi un milieu HCl à  $10^{-2}$  molaire a-t-il été choisi (c'est normalement  $10^{-1}$  dans la pharmacopée) ?  
Confirmer qu'il n'y a pas d'erreur.

## **IMPURETES**

L'utilisation de la terminologie « FP » pour les impuretés de dégradation du produit fini risque d'entraîner des confusions dans certains cas notamment si une impureté de synthèse du principe actif est aussi une impureté de dégradation du produit fini. Il serait préférable d'utiliser la même forme rédactionnelle pour dénommer les impuretés dans la monographie principe actif et celles dans la monographie produit fini.

## **THIOLCHICOSIDE HYDRATE**

*PA/PH/ Exp. 11/T (13) 50 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à partir des données fournies par 2 producteurs européens, à la demande des Autorités françaises, sur la base des travaux expérimentaux effectués pour l'élaboration de la NTPP n° 1242.

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 plusieurs spécialités commercialisées.

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

## **FORMULES**

Il est proposé d'ajouter

- le n° CAS : "602-41-5 (substances anhydre)"
- "(substance anhydre)", après la valeur de la masse moléculaire.

## **SUBSTANCES APPARENTEES**

### *Limites*

Concernant l'impureté L, du fait de la variabilité de sa teneur en fonction de la température de la colonne, il apparaît justifié de ne pas la prendre en compte.

Toutefois,

- pour éviter des dérives de sa teneur dans les lots analysés et en absence d'information fiable sur l'activité ou l'absence d'activité de ce conformère;
- par analogie avec la monographie Colchicine dans laquelle le conformère, impureté B, est limité à 1 %;
- et surtout pour le calcul de la teneur assignée de la SCR à venir utilisée pour le dosage (le calcul de cette teneur doit tenir compte de la teneur en impureté L, pour ne pas donner une valeur erronée par excès),



il est **préférable de spécifier l'impureté L**; une limite de 0,3 ou 0,4 % est proposée. Cette valeur est à confirmer par les résultats d'analyse des fabricants connus.

Par voie de conséquence, il conviendra d'élargir la limite du total en impuretés et de la limite inférieure de la teneur.

## THIOLCHICOSIDE CRISTALLISE DANS L'ETHANOL

*PA/PH/ Exp. 11/T (13) 52 ANP*

Il s'agit d'une nouvelle monographie élaborée à partir des données fournies par un producteur européen, en complément de la monographie 2814.

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 quelques spécialités commercialisées.

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

### FORMULES

Il est proposé d'ajouter

- "x CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH" dans la formule développée et la formule brute du thiolchicoside,
- "(substance anhydre)", après la valeur de la masse moléculaire.

### SUBSTANCES APPARENTEES

#### *Limites*

Concernant l'impureté L, du fait de la variabilité de sa teneur en fonction de la température de la colonne, il apparaît justifié de ne pas la prendre en compte.

Toutefois,

- pour éviter des dérives de sa teneur dans les lots analysés et en absence d'information fiable sur l'activité ou l'absence d'activité de ce conformère;
- par analogie avec la monographie Colchicine dans laquelle le conformère, impureté B, est limité à 1 %;
- et surtout pour le calcul de la teneur assignée de la SCR à venir utilisée pour le dosage (le calcul de cette teneur doit tenir compte de la teneur en impureté L, pour ne pas donner une valeur erronée par excès),

il est **préférable de spécifier l'impureté L**, une limite de 0,3 ou 0,4 % est proposée. Cette valeur est à confirmer par les résultats d'analyse des fabricants connus.

Par voie de conséquence, il conviendra d'élargir la limite du total en impuretés et de la limite inférieure de la teneur.

## PREGABALINE

PA/PH/Exp. P4/T (12) 1 ANP

Cette **nouvelle monographie** est élaborée suivant la procédure P4.  
Plusieurs dosages de la spécialité sous forme gélules sont commercialisés et un seul en solution buvable.  
Il s'agit d'un dérivé anxiolytique, également analgésique « morphinique » et anticonvulsivant. La substance est contrôlée et les spécialités sur liste I.

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

### CARACTERES

#### *Solubilité*

Supprimer : « ~~et dans le méthanol.~~ »

### SUBSTANCES APPARENTEES

#### **A. Impuretés polaires éluées avant la prégabaline**

##### *Phase mobile*

*méthanol R2*, au lieu de R1, car la détection est à 210 nm.

##### *Enregistrement*

**1,3 fois le** temps de rétention de la prégabaline est suffisant, puisqu'il s'agit des impuretés éluées avant la prégabaline.

*Rétention relative* par rapport à la prégabaline (temps de rétention = **environ 40 9 min**), d'après le chromatogramme fourni à la Figure 2777.-1.

#### **B. Impuretés non polaires éluées après la prégabaline.**

##### *Phase mobile*

*méthanol R2*, au lieu de R1, car la détection est à 210 nm.

Inverser l'ordre des deux solvants, car celui en plus faible quantité doit être en premier : « Solution de *phosphate monopotassique R* à 3,40 g/L préalablement ajustée à pH 6,3 avec de l'*ammoniaque concentrée R*, *méthanol R2* (**45:55 V/V**).

##### *Injection*

~~**Injection : 20 µL.**~~ Supprimer, car c'est identique aux « indications de l'essai A des substances apparentées » et donc seulement les modifications sont mentionnées.

##### *Enregistrement*

~~**7,5**~~ **4 fois** le temps de rétention de la prégabaline.

### *Débit*

**Débit : 0,8 mL/min.** Le débit doit être mentionné, car le rapport PA/PH/LAB P4 (14) 4 réalisé par la DEQM stipule que la pression étant trop forte, c'est à ce débit que le laboratoire de la DEQM a travaillé.

Les rétentions relatives et la Figure 2777.-2 proviennent de ces mêmes essais de la DEQM : impureté A = environ 2,2 2,4 ; impureté D = environ 2,6 3,0.

*Conformité du système* : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,8 (**arrondir à 3,5 ou à 4,0**) entre les pics dus aux impuretés A et D.

Ajouter les facteurs de correction pour les impuretés A et D, respectivement 0,17 et 0,012 d'après le rapport Pa/PH/LAB P4 (14)4 et l'autre expert qui a testé la monographie préconise aussi dans le rapport PA/PH/Exp. P4/T (12) 24 de mentionner les facteurs de correction.

Une fois les facteurs de correction appliqués, ne plus spécifier l'impureté A, car d'après les données de lots les quantités trouvées sont en dessous de la limite de qualification (0,10%).

Les deux experts ayant testé la monographie proposent de n'effectuer qu'une seule chromatographie à gradient pour rechercher à la fois les Impuretés polaires éluées avant la prégabaline et les Impuretés non polaires éluées après la prégabaline. Il convient donc de valider la méthode proposée par la DEQM en page 9 du document PA/PH/LAB P4 (14) 4.

### **C. Pureté énantiomérique**

Pour la base des connaissances, corriger la légende de la Figure 2777.-3. Il s'agit en 1 du **dérivé de la** prégabaline et en 2 du **dérivé de** l'impureté B.

*Total des impuretés A et B et des impuretés non spécifiées* : au maximum 0,5 pour cent.

Reformuler : il s'agit du total des impuretés de l'Essai A, de l'Essai B et de l'Essai C.

### **IMPURETES**

A : la représentation avec la stéréochimie doit indiquer l'hydrogène vers le haut.

### **REACTIFS**

Préciser la pureté énantiomérique du réactif de Marey servant à la dérivatisation.

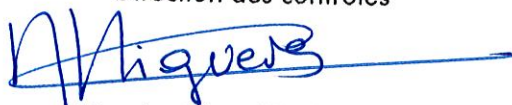
### 3 Dates des prochaines réunions

Les dates retenues pour les 2 séances à venir sont :

Jeudi 15 janvier 2015

Jeudi 2 avril 2015

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



**Marie-Lise MIGUERES**