

Numéro unique de document : CP052018013

Date document : 02 Avril 2019

Direction : DPAI

Pôle : SM3P

Personnes en charge : Renaud KIESGEN-DE-RICHTER, Laurence MALEC, Agnès BERTOCCHI

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Substances chimiques

Séance du lundi 12 octobre 2018 en salle A012

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

Pascal	ANGER	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique	ARNAUD	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"/>
Serge	BESSET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lydie	BOUT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Francine	DOZOLME	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"/>
Philippe	GERVAIS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth	GOIDIN	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine	HERRENKNECHT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe	MAURIER	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine	MOREAC-PESSÉLIER	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"/>
Stéphane	SUCHET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe	VILLATTE	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte	BRENIER	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natacha	CHARLIER-BRET	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"/>
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"/>
Renaud	KIESGEN DE RICHTER	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Annie-Françoise	MAGGIO	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryam	MEHMANDOUST	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé	REBIERE	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 lors de la séance

9h30	Début de la séance
1	Introduction
1.1	Ouverture de la séance
1.2	Informations générales : pharmacopées Française et Européenne
1.3	Actualité des groupes Européens rattachés au Comité
1.4	Elaboration des monographies d'antibiotiques (groupe 7) Paraffines à la pharmacopée Européenne (groupe 13H)
12h30	Pause déjeuner
13h30	Reprise de la séance
2	Dossiers à examiner en séance
2.1	Gestion des conflits d'intérêts
2.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 30.3 - septembre 2018
	Almotriptan (malate d') (2970) – nouvelle monographie (groupe 10A)
	Latanoprost (2230) – nouvelle monographie (groupe 10B)
	Trifluridine (2910) – nouvelle monographie (groupe 11)
	Rosuvastatine (comprimés de) (3008) – nouvelle monographie (groupe 10B)
	Rosuvastatine calcique (2631) – révision (groupe 10B)
2.3	Questions diverses
3	Date de la prochaine réunion
	2019 : à définir
17h30	Fin de la séance

1 Introduction

1.1. Ouverture de la séance

La séance est ouverte par les secrétaires de séance.

Le nombre de membres présents (4) permet de respecter le quorum (2).

Un rappel du Règlement Intérieur est effectué, concernant notamment l'enregistrement sonore des débats, ainsi que l'obligation de disposer d'une Déclaration Publique d'Intérêts à jour sur le site « DPI Santé » pour pouvoir assister à la séance.

1.2. Informations générales : Pharmacopées française et européenne

L'activité de la Pharmacopée a été transférée de la Direction des Contrôles vers la Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI) en 2017. Un point d'information sur les nouvelles modalités de fonctionnement est présenté. Il concerne :

- le positionnement de l'équipe Pharmacopée au sein de l'organigramme de l'ANSM
- la composition et les missions du pôle auquel est rattachée l'activité de la Pharmacopée : Pôle Pilotage et Sécurisation des Métiers, des Processus et Pharmacopée (SM3P)
- le fonctionnement des différents Comités Français de la Pharmacopée (CFP) qui a été reconduit en 2018
- les différents groupes de travail de la Pharmacopée européenne en lien avec le Comité « Substances chimiques » et leur gestion au sein de l'équipe des évaluateurs scientifiques Pharmacopée.

1.3. Commission européenne de Pharmacopée

Les secrétaires de séance présentent les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors des deux dernières sessions de la Commission européenne de Pharmacopée, qui se sont tenues les 20 et 21 mars pour la 160^{ème} et les 19 et 20 juin pour la 161^{ème}.

Après un point sur les activités internationales (assemblée mondiale des Pharmacopées, symposiums et ateliers ayant eu lieu en 2018, harmonisation des Pharmacopées), des informations générales concernant l'organisation à la Pharmacopée Européenne sont présentées. Le renouvellement du président de la Commission aura lieu en mars 2019 et le renouvellement des experts suivra en novembre 2019.

Après la Commission de juin 2019 (les 19 et 20 juin), un symposium international aura lieu à l'occasion de la publication de la Xe édition de la Pharmacopée Européenne, et du 25^{ème} anniversaire de la procédure de certification et du réseau Européen des laboratoires de contrôle (OMCL).

Une réunion spécifique concernant l'adaptation des monographies de produits finis à la Pharmacopée Européenne s'est tenue à Strasbourg en septembre.

Des informations concernant ce sujet sont également partagées et suivies d'une discussion.

Information sur les monographies de produits finis à la Pharmacopée Européenne

Outre les monographies de principes actifs ou d'excipients, la Pharmacopée européenne contient déjà environ 120 monographies de produits finis (Finished Products Monographs FPM). Il s'agit principalement de produits immunologiques (environ 80 FPM de vaccins) et biologiques, ainsi que d'antibiotiques, la plupart sous forme injectable avec pas ou peu d'excipients.

Il a également été décidé d'élaborer des monographies de PF avec des substances actives chimiques. Les premières monographies ont été élaborées selon la procédure « P4 » pour des produits princeps mono-source encore sous brevet, sur la demande de l'industriel.

Il est également possible d'élaborer des FPM par la procédure générale « P1 » pour les produits multi-sources ; c'est le cas par exemple de la monographie « *Rosuvastatine (comprimés de)* » élaborée par le groupe 10B et qui est examinée au cours de cette séance (cf. point 2.2).

La procédure « P2 » consiste quant à elle en l'adaptation de monographies nationales de substances actives. À la demande de quelques Industriels et d'Autorités Nationales de Pharmacopée, une nouvelle voie d'élaboration de monographies de produits finis a été proposée par la direction de l'EDQM nommée procédure « P2 bis » ; cette procédure concerne les produits multi-sources déjà génériques. Il s'agit d'Adapter des FPM existantes (AFPM) dans d'autres Pharmacopées, comme la BP, l'USP, la Pharmacopée Internationale, mais également les Pharmacopées d'autres pays. Il est prévu la création d'un groupe ad-hoc d'experts pour l'élaboration des AFPM.

Une réunion de concertation s'est tenue à Strasbourg à l'EDQM en septembre 2018, réunissant les Autorités Nationales de Pharmacopée, les Autorités d'enregistrement (Évaluation) ainsi que les laboratoires nationaux de contrôle (OMCL).

Une réunion préparatoire a également été organisée à l'ANSM concernant l'essai de dissolution qui est un point critique inscrit à l'ordre du jour de la réunion européenne.

1.4. Elaboration des monographies d'antibiotiques et paraffines à la Pharmacopée européenne

L'expert nommé dans le groupe « antibiotique » présente le travail effectué pour l'élaboration d'un guide concernant la rédaction des monographies sur les antibiotiques. Le but de ce travail est de faire un inventaire des limites en impuretés actuellement acceptées à la Pharmacopée Européenne et d'analyser les différences avec le guideline de l'EMA.

Une présentation des monographies concernant les paraffines liquides, semi-solides et solides est également effectuée. Une classification doit être établie en vue d'une harmonisation internationale.

2 Dossiers à examiner en séance

2.1. Gestion des conflits d'intérêts

Les secrétaires de séance procèdent à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 12 octobre 2018, le conflit suivant est signalé : Mme Arnaud pour la monographie « Latanoprost ».

2.2. Monographies en enquête dans Pharmeuropa 30.3 septembre 2018

ALMOTRIPTAN (MALATE D')

PA/PH/Exp. 10A/T (17) 104 ANP

Il s'agit d'une **nouvelle** monographie, élaborée à partir des données fournies par 3 fabricants. Il existe une monographie à l'USP. Neuf spécialités contenant cette substance active sont commercialisées en France ; il s'agit d'un antimigraineux, agoniste de la sérotonine. Cinq ASMF ont été déposés.

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

Titre

S'agissant du mono sel d'un di-acide, il est suggéré de remplacer « *Almotriptan (malate d')* » par : "*Almotriptan (hydrogénomalate d')*".

Teneur

Le dosage étant réalisé par CLHP, et au vu de la Figure 2970.-2, il est proposé de modifier la teneur comme suit : "*Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).*"

Production

Il est suggéré de proposer d'inclure une rubrique "**Production**", indiquant que si parmi les précurseurs il y a de l'aniline et de l'hydrazine, ceux-ci doivent être contrôlés et limités.

Caractères

Aspect : le caractère de cristallinité a-t-il été vérifié ?

Solubilité : il est proposé de ne conserver que 3 solvants sur les 4 et donc de supprimer "*l'éthanol anhydre*".

Identification B

La pertinence de cette identification par CLHP en sus de l'IR (identification A) est discutée. Faut-il la conserver ?

Essai

L'absence de traces d'acide fumarique a-t-elle été vérifiée ? Un essai limite existe à l'USP.

Dosage

Phase mobile : proposer "*27:73 V/V*" à la place de « ~~*26,8:73,2 V/V*~~ »

Impuretés

Supprimer le pluriel: "*Impureté spécifiée : A.*"

Impureté B : s'agit-il de la même impureté que le N-dimère C décrite dans la monographie de l'USP ? Dans la négative, il conviendrait d'introduire cette impureté dans la liste de transparence.

Remarque : il est prévu que le laboratoire de contrôle de l'ANSM fasse une vérification expérimentale de cette monographie. Les résultats seront envoyés à l'EDQM dès leur disponibilité.

LATANOPROST

PA/PH/Exp. 10B/T (17) 141 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie. Il existe une monographie à l'USP. Neuf spécialités de cet anti-glaucomeux, analogue de la prostaglandine, sont commercialisées en France. Seize ASMF ont été déposés.

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

Identification B

La pertinence de l'identification par CLHP en sus de l'IR (identification A) est discutée. Faut-il la conserver ?

Essai

Pouvoir rotatoire spécifique : en vue d'une harmonisation avec les monographies de « Carboprost trometamol » et « Iloprost ». Cet essai pourrait faire partie de l'identification.

Essai

Substances apparentées

Pour la « solution témoin A » et pour la « solution témoin C », les quantités d'huiles à peser sont très faibles. Il est proposé que les SCR soient délivrées de sorte que le contenu complet d'un flacon de SCR soit utilisé ; cela permettrait ainsi d'éviter d'effectuer des pesées.

Impureté F

Le total des impuretés incluant l'impureté F permettrait en théorie la limite basse à 94,0% or dans la définition : "Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre)" celle-ci est à 96,0%.

La teneur en impureté F semble élevée au regard de certains dossiers dans lesquels elle est limitée à 1,0 %. Vérifier que cette limite reflète les résultats obtenus au vu de données de lots récents.

Impureté H

Indiquer dans la "knowledge data base" le volume de délai de l'appareillage utilisé.

Limite : « Impureté H : au maximum 0,10 pour cent ».

Le Latanoprost est la "pro-drogue" et l'impureté H est le principe actif.

Cette impureté est spécifiée : pourquoi ne pas la pas limiter à 0,15 pour cent ? Dans la monographie de l'USP, celle-ci est limitée à 0,2%.

Dosage

Dans le document PA/PH/Exp. 10B/T (14) 130 1R, en tenant compte des impuretés, les lots 53093, 53094 et 53096 arrivent à 103%.

TRIFLURIDINE

PA/PH/Exp. 11/T (17) 99 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie.

Il existe une monographie à la BP et à l'USP. Une seule spécialité est commercialisée en France de cet antiviral inhibiteur de l'ADN-polymérase virale. Aucun ASMF n'a été déposé.

Des commentaires de deux producteurs ont été reçus.

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

Titre

La nomenclature est distincte de celle des monographies de l'USP et de la BP. La nomenclature IUPAC serait préférable, comme pour la monographie Alovudine (F18) injection.

Il est proposé la nomenclature suivante :

1-[(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)-oxolan-2-yl]-5-(trifluorométhyl)pyrimidine-2,4-dione.

Il est également proposé d'ajouter entre parenthèses une dénomination commune telle que :

2'-déoxy-5-trifluorométhyluridine.

Caractères

Solubilité : ajouter si possible la solubilité dans un troisième solvant (lipophile).

Selon les commentaires reçus, la Trifluridine serait soluble dans l'éthanol.

Identification B

La pertinence de l'identification par CLHP en sus de l'IR (identification A) est discutée. Faut-il la conserver ?

Essai

Pouvoir rotatoire spécifique : à des fins d'harmonisation avec la monographie de l'USP, les commentaires reçus suggèrent de préciser une température de l'essai à 25°C.

Substances apparentées

Les commentaires reçus suggèrent de thermostatier l'injecteur à une température de 4°C ; de plus les données fournies montrent qu'une impureté apparaît au bout de 5 heures à 22°C.

Dans la mesure où les conditions de conservation indiquées dans la monographie sont "à l'abri de la lumière", il n'est pas précisé s'il faut procéder de même lors de cet essai.

Limites : selon les commentaires reçus, la limite du total d'impuretés est trop basse ; cependant, en l'absence de données de lots provenant de plusieurs années et du calcul théorique (3 sigma sur la moyenne), le total d'impuretés proposé dans la monographie (*total* : au maximum 0,15 pour cent) semble satisfaisant. Le commentaire n'est donc pas retenu.

Conservation

Les commentaires reçus mentionnent que le produit n'est pas sensible à la lumière.

ROSUVASTATINE CALCIQUE

PA/PH/Exp. 10B/T (17) 134 ANP

Il s'agit d'une révision de la monographie qui porte sur les points suivants :

Impureté L : une méthode par chromatographie liquide a été introduite pour le contrôle de cette impureté.

Substances apparentées : une nouvelle impureté a été introduite et l'impureté D est désormais spécifiée au vu des données de lots.

Impuretés : la liste de transparence a été mise à jour.

Cette substance est un inhibiteur de la synthèse du cholestérol et/ou des triglycérides. Plus de 30 spécialités sont commercialisées en France. Dix-huit ASMF ont été déposés et il existe d'autres sels, autres que le sel calcique.

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

Définition

Vérifier si la partie du nom "... 2-[méthyl(méthylsulfonyl)amino] ...", ne doit pas être remplacée par "... 2-[(méthanesulfonyl)(méthyl)amino] ..." (selon nomenclature IUPAC).

Identification C

Dans la mesure où il existe de la Rosuvastatine Zincique, s'assurer que le test proposé est spécifique au Calcium.

Substances apparentées

Impureté L

Phase mobile : proposer de remplacer « 446:234:650 V/V/V » par « 12:23:65 V/V/V »

Détection : remplacer « 243 nm » par « 242 nm » afin d'harmoniser avec les autres méthodes de la même monographie.

Facteur de correction : a-t-il été confirmé par un 2ème laboratoire ?

Eau

Une remarque est faite quant à la valeur de 6,1% (versus 6,0% dans la monographie de l'USP).

Impuretés

Commentaires transmis post-réunion du CFP par le Professeur Jean Bernadou

Impureté A : Au lieu de "... 2-[[2-hydroxy-2-méthylpropyl)sulfonyl](méthyl)amino]...", il est proposé :
"... 2-[(2-hydroxy-2-méthylpropanesulfonyl)(méthyl)amino]..."

Commentaire valable pour d'autres impuretés.

Impureté D : Vérifier s'il ne faut pas remplacer la partie du nom "... 4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2H-pyran-2-yl] ...", par "... 4-hydroxy-6-oxooxan 2-yl..."

Impureté F : Pour d'autres voies de synthèse, la protection de la fonction carboxylique par l'ester de tertio-butyle est remplacée par une protection sous forme de N,N-diméthyl-amide. Cette impureté a été répertoriée dans un ASMF.

Impureté L :

Préciser la stéréochimie des 2 carbones asymétriques afin d'harmoniser avec la représentation utilisée dans la monographie des « comprimés de Rosuvastatine ».

Remarque : dans le cas où il y aurait deux paires d'énantiomères, celles-ci seraient diastéréoisomères entre-elles, et pourraient être séparées par une CLHP non-chirale.

ROSUVASTATINE (COMPRIMES DE)

PA/PH/Exp. 10B/T (17) 18 ANP

Il s'agit de la première monographie de produit fini d'un principe actif chimique, élaborée par le groupe 10B suivant la procédure P1, à partir des données fournies par 5 fabricants.

Remarque : l'examen de cette monographie n'a pas pu être terminé lors du CFP. Une conférence téléphonique avec le rapporteur et le co-rapporteur a permis de finaliser les commentaires.

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

Titre

Dans le cas de la monographie du produit fini de la Sitagliptine [Sitagliptine (phosphate de) monohydraté, comprimés de] la nature du sel est indiquée.

Dans la mesure où il existe aussi des spécialités commercialisées avec la Rosuvastatine zincique, il serait judicieux d'indiquer dans le titre la nature calcique du sel couvert par la monographie.

Définition

Teneur : certains dossiers d'AMM font état d'une teneur à 95,0% à péremption.

Une teneur moindre est possible si elle est justifiée et autorisée par les Autorités compétentes.

"Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent" sont des critères d'acceptation standard.

L'élargissement de la norme basse doit être vu au cas par cas et ne doit pas masquer une formulation inadéquate, comme par exemple l'absence ou le mauvais choix de l'excipient stabilisant dans la formule.

PS (commentaire post-réunion) : le secrétariat du groupe d'experts 10B a rappelé que toutes les monographies étaient élaborées sur la base des dossiers d'enregistrement et qu'en l'occurrence les

spécifications proposées étaient celles du princeps. Le même rappel vaut pour les commentaires effectués sur les teneurs en impuretés C et D ci-dessous.

Identification

Un test pour le calcium devrait être inclus dans l'identification, puisqu'il existe des produits sur le marché avec le sel zincique de la Rosuvastatine. Ce test doit être spécifique pour différencier Ca et Zn.

Une fois la monographie de l'API Rosuvastatine zincique élaborée, cette monographie de produit fini pourrait s'appliquer également aux comprimés de Rosuvastatine zincique.

Identification A. : dans la version française, remplacer "... injectées dans le dosage...", par "... injectées lors du dosage...".

Essai

Substances apparentées

Ces spécialités sont prescrites pour un usage de long-terme. Les justificatifs nécessaires pour ces taux hors ICH ont-ils été fournis ? Les taux des impuretés C et D apparaissent particulièrement élevés. Des titulaires d'A.M.M. tiennent les normes de, respectivement 0,8% pour l'impureté C et 0,15% pour l'impureté D sur l'API et pour le produit fini, ils tiennent des normes de respectivement 1,0% pour l'impureté C et 0,5% pour l'impureté D à péremption. Les spécifications pour ces impuretés C et D devraient être resserrées.

Limites

Si la teneur maximale en impuretés C et D peut être réduite, le total doit également l'être.

Dans certains dossiers on trouve un total de 1,0%, voire 1,2% à péremption.

Un "- total : au maximum 1,2 pour cent" semble acceptable.

Dissolution

Dans les documents disponibles, le caractère discriminant du test de dissolution n'est pas démontré avec les conditions opératoires décrites dans la monographie ; le caractère discriminant doit être démontré pour toutes les spécialités testées par le groupe d'experts ainsi que pour tous les dosages existants sur le marché.

Dans le cas où la preuve du caractère discriminant de l'essai de dissolution dans ces conditions opératoires ne peut être apportée, l'option proposée n°4 (document PA/PH/SG (18) 63) doit être retenue.

Critère d'acceptation

Dans la mesure où le produit est un BCS de classe 3, un Q=80% à 15 minutes semble plus approprié ; cette valeur est celle acceptée pour plusieurs produits enregistrés. Cependant un Q=80% à 30 minutes pourrait également être accepté.

Notes en bas de page

Dans la mesure où de la rétention se produit sur certains filtres, et afin de conserver cette information importante, demander à ce que soit précisée dans le corps du texte "Filtrez à l'aide de filtres en cellulose"

Conservation

Une rubrique conservation figure dans la monographie de la substance active : « en récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 2 à 8°C ». Ne faut-il pas une rubrique conservation pour le produit fini ?

Impuretés

Impureté A

Cette impureté n'est pas une impureté de dégradation mais un intermédiaire de synthèse. Doit-elle figurer dans la liste de transparence du produit fini ?

Impureté B

Dans la monographie de la substance active, il est écrit "*et énantiomère*", ce qui implique la présence de formes RR et SS. N'est-ce plus le cas dans le produit fini où seul RR figurerait ?

Vérifier si la partie du nom "... 2-[méthyl(méthylsulfonyl)amino] ...", ne doit pas être remplacée par "... 2-[(méthanesulfonyl)(méthyl)amino] ..." selon nomenclature IUPAC.

Cette remarque s'applique également à la monographie de la substance active.

Impureté D

Vérifier s'il ne faut pas remplacer "... 4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2H-pyran-2-yl] ...", par "... 4-hydroxy-6-oxooxan 2-yl..."

Cette remarque s'applique également à la monographie de la substance active.

Impureté FPA

Cette impureté provient certainement du procédé de granulation ou d'enrobage en milieu éthanolique.

Au cas où un autre solvant que l'éthanol est utilisé lors du procédé de fabrication, l'impureté sera différente.

Si toutes les spécialités sont des comprimés enrobés, le préciser dans le titre de la monographie.

2.3. Questions diverses

Un participant demande des explications au sujet de la cote des projets de monographies.

Les informations suivantes sont apportées : la cote indique le nom du groupe d'experts en charge de la monographie (*PA/PH/Exp.11* : groupe 11). Le nombre entre parenthèse correspond à l'année d'édition du document (*PA/PH/Exp.11 (18)* : année 2018) ; celui-ci est suivi d'un numéro de document incrémenté par ordre croissant (*PA/PH/Exp.11 (18) 122*).

Si les documents subissent des révisions il est ajouté R1, R2, etc. à la cote (*PA/PH/Exp.11 (18) 122 R2* : 2^{ème} révision du document).

Lorsque le projet de monographie arrive au stade de l'enquête publique, le numéro de révision est remplacé par la mention « ANP » pour « Autorité Nationale de Pharmacopée » (*PA/PH/Exp.11 (18) 122 ANP*). A l'issue de la consultation publique, la totalité des commentaires reçus est intégrée au document ; la mention « ANP » est alors remplacée par « DRT » pour « Document Review Tool » (*PA/PH/Exp.11 (18) 122 DRT*). Une fois que le groupe d'experts a étudié les commentaires reçus, la mention « DRT » est remplacée par « DEC » pour « Decision » (*PA/PH/Exp.11 (18) 122 DEC*). Puis, lors du passage en Commission Européenne de Pharmacopée, la mention « COM » apparaît (*PA/PH/Exp.11 (18) 122 COM*). Enfin lorsque le document est adopté et prêt à être publié, la mention « PUB » apparaît (*PA/PH/Exp.11 (18) 122 PUB*). Les rapports analytiques du Laboratoire de l'EDQM porte la mention LAB (*PA/PH/LAB,.....*).

3 Date de la prochaine réunion

La date de la prochaine réunion du Comité sera communiquée ultérieurement.



Tô Quynh GANDOLPHE

Cheffe de Pôle pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée
Direction des politique d'autorisation et d'innovation