

Numero unique de document : CP032016013
Date document : 29/12/2016
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personnes en charge : Frédérique BARBOSA

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE
Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie
Séance du 9 février 2016 en salle A012

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Alain	ASTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elham	BLOUET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure	BRANDELY-PIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odile	CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine	CHARRUEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude	CHAUMEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne	GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Jacques	HOURI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michèle	JALABERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Damien	LANNOY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandre	MICHELET	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karen	MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence	PEYRON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Paul	RAFFAULT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	RAGON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume	SAINT-LORANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	SAUTOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tahmer	SHARKAWI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamine	TALL	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre-Cyril	TCHORELOFF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ali	TFAYLI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy	VRIGNAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	WEHRLE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fabien	XUEREB	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yvan	GRANGE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine	REBIERE - HERVIEUX	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	VACONSIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline	VILAIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sujets abordés lors de la séance	
10 h00	Début de la séance
1	Gestion des conflits d'intérêts
2	Adoption du compte rendu du CFP CP032015023 du 28/05/2015
3	Pharmacotechnie
3.1	Actualités des groupes européens en lien avec le Comité
3.2	Formes pharmaceutiques pour application cutanée : classification et essais
3.3	<u>Suivi des dossiers en cours</u> :
3.3.1	Installations eau PPI
3.3.2	Endotoxines
4	Préparations pharmaceutiques
4.1	Révision du texte général sur la taille des gélules : vote pour enquête publique
4.2	Préparation de pyriméthamine : vote pour forme pharmaceutique
13h00	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
5	Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 27.4
5.1	« Glossaire » 1502
5.2	« Méthode du viscosimètre à chute de bille et du viscosimètre automatique à bille roulante » 2.2.49
5.3	« Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients » 5.15
5.4	« Excipients obtenus par coprocédé » 2969
5.5	« Glycérol (monostéarate de) 40-55 » 495
5.6	« Poloxamères » 1464
6	Préparations pharmaceutiques- Pharmacotechnie
6.1	Protocole de préformulation
6.2	<u>Suivi des dossiers en cours</u> :
6.2.1	Révision : monographie des gélules de NaCl
6.2.2	NTPP : monographie des gélules de chlorhydrate d'amiodarone
6.2.3	Publication : monographie des gélules de nadolol
6.2.4	Suppression du borax dans les cérats du Formulaire national
6.2.5	Formulaire pédiatrique européen
17h30	Fin de la séance

Accueil des participants et ouverture de séance.

Le nombre de membres présents (15) permet de respecter le quorum (6).

La séance est ouverte à 10h15.

Il est rappelé que la séance fait l'objet d'un enregistrement sonore conformément au règlement intérieur.

1 - Adoption du compte rendu du Comité Français de la Pharmacopée N°5 du 28/05/2015 (CP032015023)

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

2 – Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées.

Les conflits potentiels suivants sont signalés :

- madame Blouet pour la monographie « Excipients obtenus par co-procédé (2969) »
- monsieur Chaumeil pour les nouvelles formulations de cérats.

3 – Pharmacotechnie

3.1 – Actualités des groupes européens en lien avec le Comité

Un représentant de l'ANSM présente l'actualité européenne (EDQM, EMA) :

- Commission Européenne de Pharmacopée :
 - Révision du guide technique pour l'élaboration des monographies (7^{ème} éd.). La révision porte notamment sur l'introduction des nouvelles exigences relatives à ICHQ3D,
 - organisation par l'EDQM d'un webinar sur les monographies de produits finis,
 - 1^{ère} adoption des Bonnes Pratiques de Pharmacopée (GPhP) dont l'élaboration était sous le pilotage de l'OMS,
 - élaboration d'un Formulaire pédiatrique européen : cf. 6.2.5
- Sujets d'intérêts relatifs aux groupes de travail européens rattachés au Comité :
 - groupe 12 :
 - projet de révision de la monographie « *Contamination particulière des préparations parentérales : particules non visibles* » (2.9.19) : la révision concerne des considérations spécifiques aux produits finis contenant des protéines biothérapeutiques ainsi qu'une demande de l'USP pour apporter 4 modifications : ajout d'une rubrique sur les différentes tailles de particules et d'une autre rubrique sur le « flow microscopy », révision de l'expression des spécifications, suppression du « pooling » des échantillons.
 - demande de création dans la monographie « *Préparations ophtalmiques* » d'une rubrique « Contamination particulière par les particules non visibles » : cette demande initialement rejetée va finalement être réévaluée au sein du groupe QWP de l'EMA,

- projet de révision de la monographie 2.9.20 « *Contamination particulière : particules visibles* » pour clarifier le terme « pratiquement sans particule » : ce point fait l'objet de nombreux débats dans le Comité. Il sera important de suivre ce sujet pour commenter la pertinence des spécifications, la nature des particules en lien avec la voie d'administration. L'injection intraveineuse ponctuelle de particules peut ne pas être un problème alors que cela peut le devenir dans le cas d'un traitement à long terme (nutrition parentérale),
 - suite aux travaux sur la monographie « *Préparation vétérinaire semi solide pour usage oral* », une monographie sur « l'exactitude de la dose délivrée par les préparations multidoses » va être développée,
 - révision de la monographie « *Comprimés* » : la barre de sécabilité / barre de confort a fait l'objet de nombreux commentaires dans Pharmeuropa 27.3 et d'échanges entre le groupe 12 et le QWP (EMA). Cette monographie sera donc republiée dans Pharmeuropa 28.2.
- groupe WAT : la révision de la monographie « *Eau pour préparation injectable (0169)* » a été adoptée suite à la consultation publique dans Pharmeuropa 27.2. Tous les commentaires français ont été retenus à l'exception des conditions d'incubation des milieux de culture R2A alors que le représentant français au groupe WAT souligne que les conditions prescrites dans la monographie ne permettent pas la détection satisfaisante des germes. L'ANSM va donc présenter une demande de révision de cette monographie en s'appuyant sur les données bibliographiques disponibles.
 - groupe FRC : le représentant français au groupe FRC a participé à une conférence sur les excipients organisée par l'USP.
 - groupe VSADM : la monographie de la « *Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24)* » est actuellement en révision.
 - groupe MG : un groupe satellite du groupe des « Méthodes Générales » est créé en vue de réviser la monographie de la « *Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25)* ».
 - groupe POW :
 - révision de la monographie « *Analyse de la taille des particules par diffusion dynamique de la lumière* » (2.9.50) dans le cadre de l'harmonisation internationale,
 - élaboration d'une nouvelle monographie « *Cellule de cisaillement* » (2.9.49),
 - révision de la monographie « *Analyse de la taille des particules par diffraction laser* » (2.9.31) pour l'aligner sur les révisions de la norme ISO correspondante.
- Agence Européenne du Médicament (Évaluation et Inspection) :

Textes adoptés et publiés :

- « reflection paper » sur l'utilisation de co-cristaux et autres formes solides de substances actives dans les produits finis (EMA/CHMP/CVMP/QWP/284008/2015),
- « reflection paper » sur les spécifications de dissolution des formes à libération immédiate,
- questions & réponses publiées sur ICH : guideline Q7 sur les BPF applicables sur les substances actives à usage pharmaceutique et applicables à partir du 6 février 2016,
- annexes 15 et 17 des BPF partie I adoptées et publiées fin novembre.

Textes en consultation publique :

- « guideline on manufacture of finished dosage form » (EMA/CHMP/QWP/245074/2015) : cette guideline remplacera la « Note for Guidance » et est destinée à intégrer les changements du format CTD (M3) ainsi que les notions de chaîne d'approvisionnement dans le cadre de la mondialisation et d'ICHQ8.

- Commission Européenne (Inspection) :

Textes adoptés et publiés :

- dans le cadre de l'importation de substances actives, les utilisateurs doivent obtenir un certificat émis par les autorités locales du pays où se trouve le fabricant de la substance active. Néanmoins, la Commission Européenne vient de publier une liste des pays tiers qui garantissent un niveau de protection de la santé publique équivalent à celui apporté par l'Union Européenne (« Décision d'exécution »). Dans le cas d'importation de substances fabriquées dans ces pays (Australie, Japon, USA, Suisse, Brésil et Israël), il n'est pas nécessaire d'avoir un certificat de l'Autorité locale.
- guideline pour formaliser l'approche de gestion du risque pour évaluer le niveau approprié d'exigence de BPF pour les excipients.
- Bonnes Pratiques de Distribution pour les substances actives (Médicaments à usage humain).

- ICH :

- workshop EMA en novembre 2015 (sur le thème « Technical and Regulatory consideration for pharmaceutical product life cycle » en lien avec ICHQ12)

3.2 – Formes pharmaceutiques pour application cutanée : classification et essais

Un participant du Comité fait une présentation sur les formes pharmaceutiques semi-solides pour application cutanée.

La présentation s'articule autour d'une méthodologie générale permettant de classer les différentes formes semi-solides, d'identifier leurs attributs qualités et de déterminer leurs performances.

Un arbre de décision est proposé et la notion d'équivalence pharmaceutique est également exposée.

La discussion collégiale a porté sur les points suivants :

- la présentation retient l'attention de certains participants qui voient un intérêt dans cette nouvelle approche de classification des formes semi-solides permettant de bien différencier les produits (crème, lotion, gel pommade...),
- en effet, la définition des formes à usage topique n'est pas satisfaisante à ce jour et il est important d'apporter des critères plus rationnels (tels que ceux proposés dans la présentation) dans le contexte de la « Note for Guidance » de l'EMA. Celle-ci a pour but de définir les tests à réaliser pour le développement des formes semi-solides à usage topique. Il sera important de suivre cette note et de travailler en collaboration avec les évaluateurs pour commenter si besoin ce document à la lumière de l'approche présentée. L'impact sur la pharmacopée sera aussi à considérer. Ce défaut de standardisation dans la définition des formes pharmaceutiques pour application cutanée se traduit par des différences à l'enregistrement sur la qualification des formes selon les Autorités, mais pose également des questionnements de formulation et de pratique thérapeutique,

- une nouvelle notion « microstructure » est également introduite dans les textes en préparations par l'EMA et il est donc important de travailler sur les méthodes générales de la Pharmacopée incluant les essais de libération des principes actifs (en référence à l'USP),
- il est proposé qu'une réunion de travail soit organisée à l'ANSM afin de définir les suites à donner à cette proposition de méthodologie de classification dans le contexte de la mise en œuvre d'ICHQ8 et des travaux de l'EMA.

D'autres éléments ont également été pris en considération :

- un participant souligne qu'un texte a été publié par l'ANSM il y a quelques années concernant les cas pour lesquelles des médicaments pour application cutanée sont éligibles au statut de générique. Une approche de standardisation avait été développée notamment pour un test de perméabilité qui préconisait l'utilisation de la peau et non pas une membrane semi-perméable,
- les essais de perméation cutanée sur les préparations à action locale sont désormais mis en œuvre alors qu'ils étaient jusqu'à présent considérés intéressants uniquement pour les préparations avec un passage systémique important. Dans le contexte d'utilisation de tests avec de la peau (évaluation du passage de la substance active) ou avec des membranes semi-perméables (évaluation de la libération de la substance à partir de sa matrice), il paraît important de standardiser ces deux catégories de tests (voir remarque sur méthode de libération des principes actifs des formes semi-solides).

3.3 – Suivi des dossiers en cours

3.3.1 Installations eau PPI

Un représentant de l'ANSM confirme qu'à ce jour aucune AMM européenne ne peut avoir été octroyée avec une matière première eau PPI produite par osmose inverse puisque ce mode de production n'était pas autorisé. Les installations de traitement d'eau avec osmose inverse présentes aux Etats Unis, évoquées lors du précédent Comité, n'ont pu être tolérées par les inspectorats européens que pour des utilisations particulières telles que le lavage des flacons avant tunnel de dépyrogénéation.

Il souligne par ailleurs que la conception des installations de traitement d'eau (osmose inverse puis réseau de distribution allant directement aux points d'utilisation sans boucle), pour la dialyse en milieu hospitalier, répondra désormais aux spécifications de la monographie eau PPI de la Pharmacopée européenne mais elle ne répondra pas aux exigences des BPF applicables à l'industrie pharmaceutique (circulation en boucle à 80°C). Ce point de clarification sera apporté dans le Q&A en cours de rédaction par le groupe IWG de l'EMA.

3.3.2 Endotoxines

Un représentant de l'ANSM apporte un complément d'information suite aux discussions du précédent Comité concernant la méthodologie permettant de définir les limites en endotoxines dans les excipients.

Depuis mars 2015, l'EDQM a décidé de supprimer les spécifications en endotoxines dans les nouvelles monographies. Un représentant de l'ANSM souligne qu'en contrepartie le chapitre général de la Ph. Eur. 5.1.10 a fait l'objet d'une rubrique sur « les éléments à prendre en compte pour l'établissement de la limite en endotoxines d'une substance ou d'un produit spécifique » (point 2-4). Ces éléments sont :

- la valeur calculée de la limite en endotoxines (pour une substance active ou un produit fini ☞ K/M,
- la limite prescrite dans une monographie (elle peut être inférieure à la limite déterminée par le calcul). Un fabricant peut spécifier une limite plus stricte que celle indiquée dans la monographie,
- la « capacité » du procédé à réduire ou éliminer les endotoxines bactériennes. Cela peut conduire à un abaissement de la limite en endotoxines associée à ce procédé spécifique,

- des précautions complémentaires en fonction de la population de patients (pédiatrie, malnutrition etc.) ou en fonction d'exigences locales spécifiques [masse corporelle adulte (60/70 Kg) ou de marges de sécurité additionnelles exigées par une autorité compétente],
- la formulation du produit : la limite fixée doit prendre en compte la charge théorique en endotoxines apportées par :
 - les composants de reconstitution et/ou dilution du produit (ex : eau PPI),
 - les matières premières utilisées.

Un participant du Comité souligne le fait que les fabricants d'excipients n'ont pas toujours connaissance des applications de leurs produits et donc il leur sera difficile de définir des spécifications en endotoxines.

Un représentant de l'ANSM rappelle que cette absence de connaissance de toutes les utilisations des substances actives est à l'origine de la décision de l'EDQM de ne plus préconiser de spécifications en endotoxines.

4 – Préparations pharmaceutiques : dossiers à examiner en séance

4.1 – Révision du texte général sur la « Taille des capsules à enveloppe dure (Gélules) »

Le texte initialement présent sous forme d'une information complémentaire à la fin de la monographie des « GÉLULES DE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE (10 mg à 200 mg) » du Formulaire national, devient une monographie à part entière. Cette monographie non opposable sera publiée à titre d'information dans le chapitre « Textes généraux » de la Pharmacopée française.

Un représentant de l'ANSM présente les points qui ont été mis à jour en collaboration avec les galénistes du Comité :

- la suppression des informations redondantes avec la monographie de forme galénique « CAPSULES, Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016) » de la Pharmacopée européenne,
- l'introduction d'une référence à la monographie « SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUES (2034) »,
- le remplacement du terme « capacité » par « volume de remplissage indicatif de la gélule fermée » de la table de contenance et de taille des gélules,
- un report aux données du fabricant pour les gélules utilisées dans des applications spécifiques,
- une information concernant le mode d'administration du contenu des gélules pour l'usage pédiatrique,
- une phrase d'introduction pour la table de correspondance « nombre de gélules/numéro des gélules/volume de poudre ».

Une discussion collégiale a porté sur les points suivants :

- l'absence de normes officielles sur la taille des gélules,
- la distinction entre le statut des gélules en tant que forme pharmaceutique et celui en tant qu'excipient,
- le fait d'introduire des tailles et des volumes sans intervalle de tolérance,
- la précision des valeurs de taille et de volume,
- l'unité de volume,
- l'introduction d'une table de correspondance « nombre de gélules/numéro des gélules/volume de poudre » présentant d'avantage de graduations de volume (volumes de poudre intermédiaire).

Il est rappelé que la table de contenance et de taille des gélules est donnée à titre indicatif afin d'apporter une information pratique sur la correspondance entre le numéro des gélules, leur dimensions et leur volume approximatifs ; ceci fait suite à l'introduction du numéro des gélules à utiliser dans la formulation de certaines préparations du Formulaire.

Vote pour mise en enquête publique : le projet initial est modifié suite aux discussions et sa mise en enquête publique est votée en l'absence des parties prenantes :

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : le projet de de révision du texte sur la « Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) » doit-il être mis en enquête publique ?

Avis des membres du Comité : le projet de révision de la monographie « Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) » doit être mise en enquête publique.

Vote : La publication pour enquête publique de la révision de la monographie « Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) » est adoptée à l'unanimité des 15 membres présents.

4.2 –Préparation pédiatrique de pyriméthamine : forme pharmaceutique

L'élaboration d'une monographie de préparation pédiatrique à base de pyriméthamine a été jugée nécessaire par l'ANSM.

La demande initiale formulée par les participants du Comité concernait l'élaboration d'une monographie de pyriméthamine à 2 mg/mL sous forme de suspension buvable.

Un représentant de l'ANSM présente les résultats d'une enquête réalisée auprès des pharmacies hospitalières ayant déclaré des préparations à base de pyriméthamine sur la période 2012-2015 :

- 6 PUI (ou établissement) ont déclaré des préparations de pyriméthamine,
- les formes pharmaceutiques déclarées sont uniquement des gélules,
- les dosages réalisés sont les suivants : 1 – 1,25 – 2,5 – 4,5 – 5 – 6,25 mg,
- 1 PUI prépare des gélules composées de pyriméthamine en association avec la sulfadoxine,
- les excipients utilisés sont : la cellulose, le mannitol ou le lactose.

Il informe les participants qu'une demande de révision de la monographie de la Pharmacopée européenne a été faite au groupe de travail en charge de cette substance active par la Division de la Certification de l'EDQM.

Dans un premier temps, l'ANSM commencera à travailler sur les méthodes d'identification et de contrôle du principe actif seul avant d'étudier leur mise en oeuvre sur le produit fini. De plus, en l'absence de pyriméthamine de référence titrée disponible, l'élaboration d'une substance chimique de référence française est envisagée. Une étude collaborative pourra également être organisée pour la détermination du titre de cette substance de référence qui servira au contrôle de la préparation. Compte tenu des différentes posologies décrites dans la littérature, le dosage de la préparation devra être confirmé.

Concernant la forme pharmaceutique, un choix doit être fait entre l'élaboration d'une formule de pyriméthamine sous forme de gélule (avec ouverture du contenu dans l'alimentation ou la boisson) ou d'une formule sous forme de suspension, pour l'administration entérale.

Votes : le choix de la forme pharmaceutique de la future monographie de préparation à base de pyriméthamine est voté en l'absence des parties prenantes :

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : êtes-vous favorable à l'élaboration d'une monographie de pyriméthamine sous forme de suspension ?

Avis des membres du Comité : la monographie de suspension buvable de pyriméthamine peut être élaborée.

Vote : 14 votes pour et 1 abstention pour la pyriméthamine sous forme de suspension.

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : êtes-vous favorable à l'élaboration d'une monographie de pyriméthamine sous forme de gélule ?

Avis des membres du Comité : la monographie des gélules de pyriméthamine peut être élaborée.

Vote : 1 vote contre , 1 abstention et 13 votes pour concernant la pyriméthamine sous forme de gélule.

Pause déjeuner 13h - Reprise de la séance 14h00.

5 – Monographies en enquête publique dans Pharmeuropa 27.4

5.1 – « Glossaire (1502) »

Un représentant de l'ANSM présente les modifications apportées dans le projet de révision du glossaire des formes pharmaceutiques :

- révision de la définition du terme « base » : introduction de la notion système monophasique/multiphasique,
- regroupement des définitions « dispersions colloïdales », « émulsion » et « suspension » sous le terme « dispersion »,
- révision de la définition du terme « solution » qui se voit ajouter les différents états possibles d'une substance dissoute (liquide, gazeux, solide),
- nouvelle définition pour le terme « normalisé ».

Les participants soulignent l'importance d'assurer une cohérence de tous ces termes du glossaire des formes pharmaceutiques.

5.2 – « Méthode de viscosimètre à chute de bille et du viscosimètre automatique à bille roulante (2.2.49) »

Un représentant de l'ANSM présente les modifications apportées dans le projet de révision. L'intérêt de l'ajout du viscosimètre automatique à bille roulante est rappelé. L'automatisation permet un contrôle précis de la température ainsi que le positionnement du capillaire selon un angle précis par rapport à la verticale, Les deux capteurs permettent de mesurer le temps de déplacement de la bille. Le logiciel associé permet un contrôle complet et un enregistrement automatique. Au final, la viscosité dynamique et cinématique sont immédiatement produites.

Les commentaires éditoriaux suivants ont été faits :

- préciser le diamètre des tubes dans les deux méthodes,
- lignes 23, 26 et 47 : exprimer la température avec une précision de 1 chiffre après la virgule,
- revoir l'expression de la densité où la valeur 20 en indice est à supprimer.

5.3 – « Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients (5.15) »

Un représentant de l'ANSM présente cette révision qui est destinée à introduire les notions d'ICHQ8. Cette monographie n'appelle pas de commentaire.

5.4 – « Excipients obtenus par coprocédé (2969) »

Un représentant de l'ANSM présente cette nouvelle monographie.

Les commentaires suivants ont été faits :

- les notions de mélanges physiques d'excipients et d'opérations pharmaceutiques sont évoquées. Une clarification devra être faite dans la mesure où les excipients obtenus par coprocédé ne sont pas des mélanges physiques et que la préparation de ces excipients ne relève pas d'opérations pharmaceutiques,
- la proposition de doser un seul des différents composants sur ce type d'excipients sera soumise aux évaluateurs de l'ANSM pour avis,
- les propositions de tests pour l'identification semblent peu spécifiques et des réserves sont exprimées sachant que cette monographie propose par ailleurs de ne pas doser tous les composants,
- remplacer le terme « assurer » par le terme « vérifier » dans la phrase : « l'essai de fonctionnalité assure la reproductibilité ».

5.5 – « Glycérol (monostéarate de) 40-55 (495) »

Un représentant de l'ANSM présente la révision de cette monographie avec l'ajout d'une rubrique « caractéristiques liée à la fonctionnalité » du fait de l'utilisation du produit soit comme agent matriciel dans les formes orales solides à libération prolongée, soit comme agent texturant pour les formes à application cutanée.

Il est aussi proposé indépendamment de ces utilisations, d'ajouter l'analyse thermique car l'état cristallin peut varier selon le procédé de production.

Un commentaire concernant le comportement à la fusion est fait : les formes cristallines auraient des comportements différents avec un impact potentiel sur la libération de la matrice.

Ce test ne sera pas obligatoire. Il appartiendra aux fabricants de produits finis de définir leur spécification sur ce critère lorsque celui-ci sera jugé critique pour le produit. L'utilisation d'ICHQ8 prend son sens dans un tel cas.

5.6 – « Poloxamères (1464) »

Un représentant de l'ANSM présente la révision de la monographie qui concerne l'ajout d'une rubrique sur les caractéristiques liées à la fonctionnalité.

Différents test sont proposés en fonction de leur utilisation.

Cette révision appelle le commentaire suivant : la durée d'agitation devra être précisée.

6 – Préparations pharmaceutiques - Pharmacotechnie

6.1 – Protocole de préformulation

Un représentant de l'ANSM propose un arbre de décision qui pourrait permettre l'optimisation du développement des futures formules à base de poudres.

Les commentaires suivants ont été faits :

- Pour les participants hospitaliers :
 - les premiers critères de choix doivent être la faisabilité technique ou fonctionnalité des excipients (écoulement poudre, homogénéité, facilité de préparer ou de répartir en gélules) ; ceci est par ailleurs soutenu par des études cartographiques de distribution des teneurs. La prise en compte de la distribution des masses dans les gélules ne suffit pas. Les risques de réaction de Maillard sont pris en compte lorsque l'on considère une formule avec lactose.
- Pour les autres participants,
 - lorsque la substance active est très soluble, il est préférable de mettre un excipient hydrophile mais pas forcément très soluble (tel l'amidon) et inversement lorsque la substance active est peu soluble, il est préférable de prendre un excipient très soluble pour faciliter le mouillage de la substance active,
 - la compatibilité physico-chimique entre substances actives et excipients est prise en compte,
 - la granulométrie de la substance active ainsi que sa distribution granulométrique doivent également être prises en compte : un lactose de granulométrie relativement grande sur lequel on disperse la substance active peut être une première approche à tester.

Les cas des formulations de l'hydrochlorothiazide et de l'hydrocortisone sont évoqués :

Pour la monographie des gélules d'hydrochlorothiazide, si la technique de dosage UV ne convient pas à cause de la variabilité de la méthode liée à un effet matriciel de l'excipient, il serait envisageable de ne proposer qu'une seule méthode par CLHP.

Pour la monographie des gélules d'hydrocortisone, un participant informe le Comité qu'il a développé dans son service, une formule pédiatrique avec du trisilicate de magnésium qui permet une bonne solubilisation de la substance active et conduisant à un dosage UV satisfaisant. Moyennant la vérification de l'existence d'une monographie de cet excipient à la Pharmacopée européenne, le Comité confirme son intérêt pour cette proposition.

La question du protocole de récupération de la poudre est évoquée : il est rappelé que dans le cadre du développement des monographies pédiatriques du Formulaire national, ce qui est pris en compte pour le contrôle est bien le contenu des gélules et non la dose délivrée. Cela permet d'expliquer le rinçage des gélules lors du développement de la méthode de dosage.

6.2 – Suivi des dossiers en cours

6.2.1 – Révision de la monographie « Gélules de chlorure de sodium (0,5 g – 1 g) »

La révision du dosage est en cours à l'ANSM.

Une éventuelle extension de la gamme thérapeutique à l'usage pédiatrique est également à l'étude.

6.2.2 – Monographie des « Gélules de chlorhydrate d'amiodarone (5 mg à 200 mg) »

La révision de la monographie est en enquête publique jusqu'au 17 mars 2016.

6.2.3 – Monographie des « Gélules de nadolol (1 mg à 50 mg) »

L'enquête publique n'ayant fait l'objet d'aucun commentaire, la monographie a été publiée en l'état au 1^{er} janvier 2016.

6.2.4 – Monographies de « Cérat cosmétique » et « Cérat de Galien » : suppression du borax

Un participant du Comité a travaillé à l'élaboration de nouvelles formulations exemptes de borax. Pour ces 2 cérats, le remplacement du borax par du chlorure de benzalkonium semble conduire à des formules stabilisées. Des essais d'efficacité de la conservation antimicrobienne des nouvelles formules sont actuellement en cours à l'ANSM.

Des réserves sont émises par un participant sur la tolérance du produit fini de par la présence du chlorure de benzalkonium qui est irritant.

La question des études de tolérance des produits ne sera pas gérée par l'ANSM dans le cadre du Formulaire national. Le participant ayant développé les deux formules confirme que ces études sont d'ores et déjà engagées sous son pilotage.

6.2.5 – Etat d'avancement des travaux du Formulaire pédiatrique européen

Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) de l'EDQM a terminé sa mission d'implémentation du projet ; il a publié 3 documents encadrant :

- les critères de sélection et d'évaluation des monographies,
- les critères de maintenance et de surveillance des monographies,
- une procédure générale traitant de l'origine des monographies, de leur sélection, de leur élaboration, de leur mise en consultation publique (Pharmeuropa et CD-P-PH), de l'examen des commentaires reçus à l'issue de l'enquête, de la présentation du projet finalisé à la Commission européenne de Pharmacopée et au CD-P-PH, de la publication des monographies, de leur réévaluation périodique, de leur révision et de leur suppression du Formulaire.

Un groupe de travail est en cours de constitution sous l'égide de la Pharmacopée européenne (PaedForm). Un appel à candidature a été lancé auprès des Autorités Nationales de Pharmacopée. La nomination éventuelle d'un expert français est actuellement à l'étude à l'ANSM qui a également été sollicitée pour partager les monographies de préparations pédiatriques de son Formulaire national. La mission du PaedForm consiste en l'harmonisation des différentes monographies de préparations pédiatriques envoyées par les Etats membres, en vue de leur inclusion dans le Formulaire européen.

Un participant souligne le fait que le choix des premières monographies de formules pédiatriques françaises s'est orienté sur les préparations les plus réalisées et en plus grand nombre par les PUI sur une période définie ; ce choix a écarté de prime abord certaines préparations comme celles destinées aux maladies pédiatriques rares pour lesquelles les monographies européennes seraient très utiles.

9 – Date du prochain Comité

La prochaine réunion du CFP « Préparations pharmaceutiques-Pharmacotechnie » est prévue le 9 mai 2016. Une confirmation de date sera envoyée aux participants.

Fin de la séance.

La secrétaire de séance clôture la réunion à 17h00.

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles

Frédérique BARBOSA