

Numero unique de document : CP052014023  
Date document 6 juin 2014  
Direction : CTROL  
Pôle : NORSTA  
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

## COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

### Substances chimiques – N° 2

Séance du jeudi 3 avril 2014 de 6h00 en salle 1

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucien	FOSSE	Partie prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe	GERVAIS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine	HERRENKNECHT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	MAURIER	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	MOATI	Membre	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie	ARMEL	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès	BERTOCCHI	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte	BRENIER	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis	CHAUVEY	Représentant de l'Ansm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Olivier	GARINOT	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
Pascal	GIMENO	Représentant de l'Ansm	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Points Sujets abordés dans l'ordre de la séance

10 h 00 Début de la séance

<b>1</b>	<b>Introduction</b>
1.1	Compte rendu de la réunion n°1 (27 janvier 2014) – approbation
1.2	Commission européenne de Pharmacopée - session de mars 2014

<b>2</b>	<b>Présentations générales</b>
2.1	Antibiotiques : Guideline EMA Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics
2.2	Procédure P4

<b>3</b>	<b>Dossiers examinés en séance</b>
3.1	Gestion des conflits d'intérêts
3.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.1 janvier 2014
	Simvastatine (1563) – révision
	Méthylthionium (Chlorure de) (1132) – révision
	Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiques (2547)

13h10 Pause déjeuner

14h10 Reprise de la séance

<b>3</b>	<b>Dossiers à examiner en séance (suite)</b>
3.2	Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.1 janvier 2014 (suite)
	Tacrolimus monohydrate (2244)
	Tylosine (phosphate de) pour usage vétérinaire (2802)
	Exémestane (2766)
	Bromhexine (chlorhydrate de) (706) – révision
	Nicotinamide (47) – révision

<b>4</b>	<b>Dates des prochaines réunions pour 2014 (propositions)</b>
	Jeudi 3 juillet 2014
	Jeudi 2 octobre 2014

**Fin de Séance à 16 h 35**

## 1 Introduction

La séance est ouverte à 10h10 par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (6) permet de respecter le quorum (3).

Tous les participants ont reçu les documents envoyés.

### 1.1 Compte rendu de la réunion n° 1 du 27 janvier 2014 - approbation

Le compte rendu de la réunion n°1 est approuvé à l'unanimité des membres présents.

### 1.2 Commission européenne de Pharmacopée – session de mars 2014

Un représentant de l'Ansm présente les sujets généraux d'intérêt pour le Comité, traités lors de la session de mars de la Commission européenne de Pharmacopée.

## 2 Présentations générales

### 2.1 Guideline EMA on setting specifications for related impurities in antibiotics

Un représentant de l'ANSM présente les caractéristiques de ce guideline mis en application depuis le 30 juin 2013 en relation avec les exigences des monographies de Pharmacopée européenne.

Les participants ont posé des questions ou fait des commentaires :

- Il est souligné que les exigences d'identification de la structure des impuretés pour les substances complexes issues de fermentation ne devraient pas être de niveau équivalent aux exigences d'identification de la structure des impuretés pour les substances hémi-synthétiques (analyse structurale complète).
- L'application stricte de la démarche de diminution des seuils va conduire à une augmentation importante du nombre d'impuretés répertoriées dans les listes de transparence.
- L'importance de respecter le champ d'application (nouveaux antibiotiques ou nouvelle source d'antibiotique connu) de cette guideline a été soulignée. En effet, le groupe 7 de la DEQM a évoqué le risque de rupture d'approvisionnement de certains antibiotiques pour lesquels il y a déjà très peu de fabricants si les spécifications préconisées dans cette guideline étaient appliquées rétrospectivement sur des sources déjà autorisées.
- Au niveau de la certification européenne, cette guideline ne s'applique pas aux demandes de révision de CEP déjà autorisés si la monographie en vigueur n'a pas changé. Seule une révision de la monographie déclenche une mise à jour d'un CEP déjà enregistré.  
*Note post-réunion* : Il n'est toutefois pas écarté la possibilité qu'il soit demandé à un titulaire de CEP d'appliquer cette guideline si lors du renouvellement quinquennal, il s'avère que la substance antibiotique n'est pas enregistrée en Europe; elle est alors considérée comme une nouvelle source.
- Au niveau de l'autorité d'évaluation française, il n'est pas demandé à une source déjà autorisée de revoir ses spécifications si la monographie n'a pas changée. Seule une révision des spécifications dans la monographie déclenchera une demande d'alignement d'une source déjà enregistrée.
- La légitimité d'une demande de révision d'une monographie en vue de s'aligner sur cette guideline devra donc être examinée attentivement par le groupe 7 de la DEQM afin de ne pas exclure des sources déjà enregistrées. L'examen des données de lot est donc le point critique. La guideline prévoit bien de diminuer le niveau d'exigence selon la complexité des substances.

## 2.2 Procédure P4

En complément de la présentation faite lors de la 1<sup>ère</sup> réunion sur les procédures d'élaboration des monographies européennes, un représentant de l'ANSM présente les particularités de la Procédure dite P4.

Cette procédure, mise en place depuis fin 2002, s'applique aux substances actives dite "mono source", encore sous brevet et pour laquelle la/les spécialités la contenant ont obtenu la première AMM en Europe depuis moins de 10 ans. Le groupe P4 de la Commission européenne de Pharmacopée en charge d'élaborer ces monographies n'est composé que d'experts issus des Autorités compétentes.

Cette présentation a soulevé quelques commentaires :

- les monographies élaborées via cette procédure, en présentant un niveau de qualité définie, rendent lisibles le profil d'impuretés précédemment enregistré. Ceci est intéressant si la publication de ces monographies est faite avant la mise sur le marché des spécialités génériques;
- il est parfois observé des divergences sur les limites entre des formes d'hydrates différentes.

## 3 Dossiers à examiner en séance

### 3.1 Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt : il est demandé aux participants de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance.

M. Maurier pour la monographie Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiques

M. Englert pour les monographies Tylosine (phosphate) pour usage vétérinaire et Nicotinamide

Mme Dozolme pour la monographie Tacrolimus monohydrate.

### 3.2 Monographies en enquête dans Pharmeuropa 26.1 janvier 2014

#### **SIMVASTATINE**

*PA/PH/Exp. 10A/T (13) 23 ANP*

La **révision** de la monographie concerne

- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour permettre le contrôle de 4 nouvelles impuretés (H, I, J et K), avec la mise à jour des limites;
- le **Dosage** : modification de la méthode CLHP en lien avec les modifications apportées pour les Substances apparentées.

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

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

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

## **SUBSTANCES APPARENTEES**

### *Solution témoin (a)*

Cette solution doit être une dilution au 1/1000 de la solution à examiner (a) pour être en accord avec les essais réalisés par l'expert (document Exp. 10A/T(12) 15 haut de page 9 et chromatogramme page 11) sur les échantillons des différents fabricants (document Exp. 10A/T(12) 15 haut de page 9 et chromatogramme page 11).

De plus la concentration relative de 0,1 % est plus appropriée qu'une concentration à 1 %, compte tenu des teneurs à quantifier qui vont de 0,05 % à 0,5 %.

### *Solution témoin (b)*

Cette solution utilisée pour le dosage est à préparer de la même manière que la solution à examiner (b), à savoir prise d'essai de 50,0 mg de SCR dissoute dans 25,0 mL puis dilution au 1/10.

### *Solution témoin (c)*

Bien que l'impureté B ne soit plus spécifiée, la substance SCR pour identification des pics mentionne toujours la présence d'un témoin de cette impureté. Du fait de la séparation critique entre cette impureté et les impuretés C et J, il serait vraiment souhaitable de conserver cette impureté témoin dans la SCR. Ainsi il sera possible à l'utilisateur de différencier l'impureté B, parfois présente au-delà du seuil de déclaration, des impuretés spécifiées C et J.

### *Calcul de la teneur de l'impureté K*

Il est proposé de déterminer la teneur en impureté K en la détectant à 200 nm (et non à 192 nm comme mentionné dans le projet).

En effet une détection à 192 nm est susceptible de générer des difficultés techniques pour obtenir une ligne de base correcte.

Même si la détection à 200 nm entraîne une augmentation de la limite de quantification, celle-ci n'aura pas un impact significatif du fait de la spécification fixée 0,4 %.

## **DOSAGE**

### Note post-réunion

La méthode de dosage révisée a été testée par le rapporteur sur 10 lots de simvastatine. Les résultats vont de 97,4 à 100,9 %.

## **IMPURETES**

Pour l'impureté H, supprimer "et épimère en C\*", cet épimère étant improbable.

## METHYLTHIONINIUM (CHLORURE DE)

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 106 ANP

La **révision** de la monographie concerne

- l'**Identification A** avec la correction d'un maximum d'absorption et l'**Identification C** qui est supprimée;
- l'essai des **Substances apparentées** : modification de la méthode CLHP pour permettre un meilleur contrôle des impuretés, révision des limites et mise à jour de la rubrique Impuretés;
- le **Dosage** : remplacement de la méthode par titrage par la méthode CLHP des Substances apparentées, avec révision des limites de la teneur;
- l'essai **Perte à la dessiccation** : la limite supérieure est révisée pour prendre en compte la forme pentahydrate.

Il existe une monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012).

La substance est enregistrée en France dans quelques spécialités.

Le fabricant PROVEPHARM nous a fait part de ses commentaires.

### Note post-réunion

Le commentaire concernant l'élargissement de la limite supérieure de la teneur n'est finalement pas maintenu, les données justifiant cet élargissement n'ont pu être produites.

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

### TITRE

Ajouter "hydraté".

### CARACTERES

#### *Aspect*

Ajouter "hygroscopique".

La description de la poudre, notamment le terme "reflets bronzés" est à revoir pour être en accord avec les règles du Guide de rédaction. De plus la différence faite entre la "poudre cristalline bleu sombre" et "les cristaux verts" n'est pas exact, du fait que la poudre constituée de cristaux plus ou moins gros a une coloration du bleu foncé au vert foncé.

Aussi il est proposé de retenir :

"Poudre cristalline, bleu foncé à vert foncé à reflets métalliques, hygroscopique".

### IDENTIFICATION

Il est signalé que l'identification par spectrophotométrie IR remplacerait avantageusement les identifications A et B. Le fabricant nous a informés que les spectres IR ne présentent pas de différences significatives selon le degré d'hydratation, une procédure de "recristallisation" n'est pas nécessaire.

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Solution à examiner – Solution témoin (a)*

Le fabricant nous informe qu'il est préférable d'augmenter la prise d'essai de la substance à examiner et de la SCR à 50,0 mg pour améliorer la précision du dosage. Le volume final de dilution est alors de 50,0 mL.

Par ailleurs, compte tenu de l'intense coloration des solutions, pour assurer une complète dissolution de la substance, il est recommandé d'utiliser les ultrasons pendant 5 min. Ceci devrait être ajouté dans la préparation des 2 solutions.

## CONSERVATION

Compte tenu des résultats de stabilité (document Exp. 10A/T (13) 98) qui montrent que la substance n'est plus conforme aux spécifications de la monographie quand elle est conservée à 30°C pendant 24 mois, une température limite de conservation est à ajouter.

Il est proposé "à une température ne dépassant pas 30°C".

## IMPURETES

Il est proposé d'ajouter le nom trivial entre parenthèses pour chacune des impuretés, ces substances existant en tant que tel.

Impureté A = Azure B

Impureté B = Azure A

Impureté C = Azure C

Le nom chimique de impuretés B et C est à revoir. La numérotation des carbones se faisant dans le sens des aiguilles d'une montre à partir de l'atome d'azote de la structure phénothiazine, il faut lire :

pour l'impureté B : 3 7-amino-7 3-(diméthylamino)phénothiazin-5-ylum

pour l'impureté C : 3 7-amino-7 3-(méthylamino)phénothiazin-5-ylum

# CUIVRE (TETRAFLUOROBORATE DE TETRAMIBI-) POUR PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

PA/PH/Exp. PRP/T (09) 3 ANP

Il s'agit d'une nouvelle monographie qui concerne un précurseur chimique. Ce précurseur chimique est destiné à être combiné à un radionucléide pour former un radiopharmaceutique, utilisé ensuite en scintigraphie. Cette substance est utilisée après marquage avec une solution de Technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) pour la réalisation de scintigraphies myocardiques principalement.

Un membre présente la monographie :

Il existe une monographie à la Pharmacopée Européenne pour la substance radiomarquée (solution injectable de Technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) Sestamibi). Dans la définition, la teneur est exprimée en teneur pour cent de cuivre par rapport à la substance anhydre. Le document 2 présente des résultats de lots, obtenus par ICP-MS. Ils sont corrélés à l'HPLC. Pour la recherche de substances apparentées, des radiochromatogrammes sont fournis dans le document 3. Pour la teneur en eau, la technique de micro-détermination de l'eau (2.5.32) a été retenue compte-tenu de la faible teneur en eau.

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

## IDENTIFICATION

Ajouter une identification du cuivre et du tétrafluoroborate.

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Conformité du système*

Dans les documents techniques, il n'a pas été retrouvé de données justifiant le facteur de symétrie indiqué dans la monographie (1,35). De plus, s'il est compris entre 0,8 et 1,5 (bornes incluses), il ne doit pas être indiqué dans la monographie conformément à la monographie Techniques de séparation chromatographique (2.2.46). Enfin, le document 3 indique un facteur de symétrie de 0,7.

Les participants s'interrogent sur l'aptitude de la méthode à détecter les impuretés. Aucune liste de transparence n'est fournie. Un participant indique que son laboratoire dispose d'une méthode par CPG et que des impuretés ont été détectées et identifiées avec cette méthode. Il est convenu que cette information complétée avec des données fabricant seront transmises à la DEQM.

## DOSAGE

### *Solution à examiner*

Les informations relatives au protocole de préparation de la solution à examiner ne sont pas suffisamment précises, en particulier en ce qui concerne la nature des acides utilisables.

## TACROLIMUS MONOHYDRATE

PA/PH/Exp. 7/T (13) 12 ANP

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

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

Cette substance de la famille des macrolides présente une activité immunosuppressive utilisée en prévention du rejet des greffons chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques (formes orales ou injectables). Elle a aussi une indication pour les dermatoses inflammatoires (eczéma) sous forme de pommade.

Elle est enregistrée en France dans de nombreuses spécialités.

Le laboratoire de l'ANSM a vérifié cette monographie expérimentalement à partir des échantillons fournis par deux fabricants. Les résultats sont présentés au Comité.

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

### DEFINITION

Revoir la nomenclature car la numérotation débute sur le carbonyl de la fonction lactone.

#### *Teneur*

L'utilisation de la terminologie "Tautomère" pour désigner les deux isomères du Tacrolimus n'est pas adéquate. Ni pour l'un, ni pour l'autre des composés, il ne s'agit d'un phénomène de tautomérisation qui est un réarrangement permettant à deux isomères de s'interconvertir grâce au déplacement simultané d'un proton et d'une double liaison.

Le composé dit "tautomère I" correspond au passage de la forme fermée à la forme ouverte (liée à la fragilité de la fonction hémicétal) du tacrolimus, ce qui n'est pas une tautomérisation. Le composé dit "tautomère II" est l'épimère sur C1 (numérotation actuelle) du tacrolimus.

Utiliser une dénomination du type "Composé I" et "Composé II". Ces composés doivent être définis et la structure doit être dans la Définition.

### CARACTERES

#### *Solubilités*

Le laboratoire a trouvé le caractère "facilement soluble" dans l'éthanol à 96 %.

Il est proposé d'introduire un critère de solubilité dans un solvant hydrophobe, par exemple l'heptane. Le laboratoire a trouvé "pratiquement insoluble".

## SUBSTANCES APPARENTEES

### *Préambule sur les précautions particulières*

Le repos des solutions à injecter pendant 3 heures n'est pas justifié par la courbe de la figure 6 du document PA/PH/Exp. 7/T (12) 121. D'après cette courbe, il est nécessaire d'attendre plus de 10 heures pour que le "tautomère II" s'équilibre avec le tacrolimus.

### *Figure 2244-1.*

Il est signalé que lors de ses essais, le laboratoire de l'Agence a obtenu des pics négatifs dans le chromatogramme du mélange de solvants dont un au temps de rétention proche de celui de l'impureté B et du "tautomère II". La quantification de ces deux substances pourrait donc être perturbée.

### *Mélange de solvants*

Pour éviter les perturbations de la ligne de base, il serait préférable de préparer les solutions dans un mélange *phase mobile A, phase mobile B* (72:28 V/V).

### *Solution témoin (c)*

Cette solution est à une concentration relative de 0,05 %. Il est proposé de la préparer à une concentration habituelle de 0,10 %.

Lire "Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez ~~5,0~~ **1,0** mL de cette solution et complétez à ~~100,0~~ **10,0** mL avec le mélange de solvants".

### *Phase mobile*

La concentration de la solution d'*acide phosphorique R* est à 0,04 pour cent V/V dans le projet de monographie alors qu'elle est décrite à 0,4 pour cent V/V dans le document PA/PH/Exp. 7/T (12) 120 (Table 2).

Pour faciliter la compréhension de la composition de la phase mobile, il est proposé de décrire au préalable le mélange de solvant diméthyléthyl éther-acétonitrile.

Lire

- *Solution A* : (1,1- diméthyléthyl) méthyléther R, acétonitrile R1 (19 :81 V/V),
- *phase mobile A* : solution A, solution d'*acide phosphorique R* à ~~0,04~~ **0,4** pour cent V/V (20:80 V/V),
- *phase mobile B* : solution d'*acide phosphorique R* à ~~0,04~~ **0,4** pour cent V/V, solution A (20:80 V/V).

### *Auto-échantillonneur*

Il y a un problème de cohérence dans la monographie qui précise de maintenir les échantillons à 4°C dans l'auto-échantillonneur alors qu'ils sont conservés préalablement 3 heures à température ambiante. L'auto-échantillonneur à 4°C est à supprimer.

### *Intégration*

Les résultats du laboratoire montrent une co-élution entre le pic de l'impureté B et le "tautomère I". De ce fait, le pic de l'impureté B élué au sommet du large pic du "tautomère I". L'intégration du pic de l'impureté B doit être faite manuellement, ce qui conduit à une erreur dans la quantification de cette impureté.

### *Calcul des teneurs pour cent*

Ce calcul ne prend pas en compte tous les pics des formes actives du tacrolimus (épimères et "tautomères") puisqu'il est prescrit d'utiliser la solution témoin (c). Le laboratoire de l'Agence trouve donc des teneurs en impureté hors des spécifications proposées (surestimation).

### *Limites*

Les résultats des analyses des impuretés de 5 lots de tacrolimus ne sont pas conformes aux limites proposées dans la monographie notamment :

- l'impureté B : 0,4 %
- impuretés inconnues :
  - (RR = 0.26) : 2.34 % - 2.73 %
  - (RR = 0.57) : 0.16 %
  - (RR = 0.59) : 0.23 %
- total des impuretés : 3.4 % à 4.0 %

Le laboratoire de l'Ansm émet l'hypothèse que ces teneurs élevées en impuretés soient dues au temps d'attente de 3 heures à température ambiante des solutions préparées pour analyse. Des éléments complémentaires sont à demander aux fabricants.

### *Figure 2244-2*

Le chromatogramme type proposé n'est pas du tout identique à celui obtenu par le laboratoire de l'Agence.

## TYLOSINE (PHOSPHATE DE) POUR USAGE VETERINAIRE

PA/PH/Exp. 7/T (13) 82 ANP

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

Cette substance, de la famille des macrolides, est un mélange complexe produit par fermentation. Plusieurs spécialités vétérinaires sont commercialisées en France.

Il n'existe pas de monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) ni dans la JP XVI (2011).

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

### DEFINITION

Lire « Le composant principal est le monophosphate de ..... -1-oxacyclohexadéca-11,13-diène-2,10-dione (monophosphate de tylosine A).

### COMPOSITION

#### *Résolution*

Il serait préférable de définir un rapport pic / vallée entre le pic de la Tylosine D et celui de l'impureté N plutôt que la résolution entre les pics des impuretés N et O.

### IMPURETES

Citer les impuretés par leur nomenclature chimique et conserver les dénominations courantes entre parenthèses.

impureté B : lire "Tylosine A cétol" plutôt que "...aldol".

## EXEMESTANE

PA/PH/Exp. 10B/T (13) 37 ANP

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

Cette substance est un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase. Elle est indiquée en traitement adjuvant pour certains cancers du sein, à la posologie de 25 mg/ jour pendant plusieurs années (5 ans maximum). De nombreuses spécialités sont commercialisées en France.

Il n'existe pas de monographie de cette substance dans l'USP 35 (2012) ni dans la JP XVI (2011).

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

### CONSERVATION

Cette rubrique est à ajouter en mentionnant que cette substance est à conserver à l'abri de la lumière et de l'air. Ceci à confirmer auprès des fabricants du fait de la zone de fragilité (oléfine  $\text{CH}_2 = \text{CH}$  terminale activée) de la substance.

### CARACTERES

#### *Aspect*

Le caractère cristallin n'est décrit que pour une seule source (document PA/PH/Exp. (13) 19 page 1). Les données bibliographiques et les documents techniques ne mettent pas en évidence l'existence de plusieurs formes polymorphiques. Il serait souhaitable de confirmer la cristallinité de la substance sur différentes sources enregistrées sinon supprimer "cristalline".

### IDENTIFICATION

Supprimer l'identification B du fait que l'identification par spectrophotométrie dans l'infrarouge est suffisante par elle même.

### SUBSTANCES APPARENTEES

#### *Limites - Impuretés non spécifiées*

La teneur en impureté G atteint la valeur de 0,12 % (document PA/PH/Exp. (13) 94 tableau 1- item 2.2 et tableau 3- item 2.3). Ne faudrait-il pas qu'elle soit spécifiée ?

### IMPURETES

Impureté B : Selon les règles de nomenclature, remplacer la lettre grecque « epsilon » par la lettre « Ksi » (14<sup>ème</sup> lettre de l'alphabet grec).

## **BROMHEXINE (CHLORHYDRATE DE)**

*PA/PH/Exp. 10B/T (12) 80 ANP*

La **révision** de la monographie concerne :

- la mise à jour des limites de la **Teneur**,
- l'amélioration de la chromatographie liquide pour l'essai des **Substances apparentées** avec l'actualisation des limites.

Cette substance mucolytique est utilisée pour le traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës.

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

Seule une spécialité est commercialisée en France.

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

### **SUBSTANCES APPARENTEES**

#### *Solution tampon*

La préparation de cette solution dans le document PA/PH/Exp. 10B/T (12) 79 (page 9) ne correspond pas à celle proposée dans la monographie.

Lire "~~4,26~~ **12,61** g de *formiate d'ammonium R* dans 850 mL d'eau R et ...".

#### *Colonne - phase stationnaire*

La colonne en note de bas de page (Kinetex C18) ne correspond pas au descriptif "gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (2,6 µm)". Il s'agit d'une colonne spéciale dite à noyaux dure (Hardcore). Elle doit être décrite comme un nouveau réactif dans la Pharmacopée européenne. L'Ansm se propose d'envoyer prochainement une proposition.

## NICOTINAMIDE

PA/PH/Exp. 10A/T (13) 90 ANP

La **révision** de la monographie concerne :

- l'**Identification** : remplacement des identifications C et D par une identification utilisant une méthode CCM et suppression de l'identification A (point de fusion) dans la 1<sup>ère</sup> série d'identification;
- l'essai des **Substances apparentées** : remplacement de la méthode CCM par une méthode CLHP et l'ajout de la rubrique Impuretés;
- le **Dosage** : remplacement de l'indicateur coloré par une détermination de fin de titrage par potentiométrie.

Il existe une monographie de cette substance dans la JP XVI (2011).

La substance est enregistrée en France dans plusieurs spécialités, soit comme substance active, soit comme excipient.

### SUBSTANCES APPARENTEES

#### *Phase mobile A*

Lire " ...*ammoniaque diluée R3* puis **15** mL d'*acétonitrile R* et ..." pour être en concordance avec les essais réalisés par l'expert (document Exp. 10A/T (13) 8 Annex page 3/11).

#### Note post-réunion

#### *Facteur de réponse des impuretés*

Les données de validation de la méthode CLHP des Substances apparentées permettent de connaître les facteurs de réponse des 5 impuretés listées dans la monographie. Celui des impuretés B et D est identique à celui de la Nicotinamide, alors que pour les impuretés A, B et E il est supérieur. Ces 3 dernières impuretés sont ainsi surestimées.

Fin de la séance à 16h35

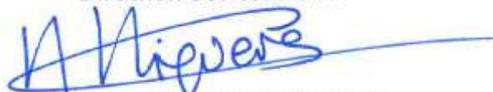
Rappel des dates retenues pour les séances en 2014

#### **Jeudi 3 et vendredi 4 juillet 2014**

(2 jours de réunion en raison du très grand nombre de monographies publiées dans Pharmeuropa 26.2)

#### **Jeudi 2 octobre 2014**

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



**Marie-Lise MIGUERES**