

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT

F. 2001 — 2522

[C — 2001/22489]

10 JUIN 2001. — Arrêté royal approuvant la version révisée de la monographie Daunorubicine (chlorhydrate de) de la 3^e édition de la Pharmacopée européenne

ALBERT II, Roi des Belges,
A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 4 juin 1969 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 20 mai 1997 approuvant la Pharmacopée européenne, 3^{ème} édition;

Vu l'arrêté royal du 30 novembre 1998 approuvant le premier addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé « ADDENDUM 1998 »;

Vu l'arrêté royal du 25 janvier 2000 approuvant le deuxième addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé « ADDENDUM 1999 »;

Vu l'arrêté royal du 20 août 2000 approuvant le troisième addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé « ADDENDUM 2000 »;

Vu l'arrêté royal du 18 janvier 2001 approuvant le quatrième addendum à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne intitulé « ADDENDUM 2001 »;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, remplacé par la loi du 9 août 1980 et modifié par les lois des 16 juin 1989, 4 juillet 1989 et 4 août 1996;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article 1^{er} de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les dispositions issues de la Résolution AP-CSP (00) 8 du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord Partiel) afin de ne pas entraver la libre circulation des médicaments; que ces dispositions doivent être mises en application le 1^{er} avril 2001;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. La monographie révisée Daunorubicine (chlorhydrate de) de la troisième édition de la Pharmacopée européenne, arrêtée par la Commission européenne de Pharmacopée, et reprise dans l'annexe I du présent arrêté, est approuvée et remplace la monographie correspondante précédemment publiée.

Art. 2. Le présent arrêté produit ses effets le 1^{er} avril 2001.

Art. 3. Notre Ministre de la Protection de la Consommation, de la Santé publique et de l'Environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 10 juin 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET

MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN,
VOLKSGEZONDHEID EN LEEFMILIEU

N. 2001 — 2522

[C — 2001/22489]

10 JUNI 2001. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziene monografie Daunorubicinehydrochloride van de 3^e uitgave van de Europese Farmacopee

ALBERT II, Koning der Belgen,
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 4 juni 1969 houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 20 mei 1997 tot goedkeuring van de Europese Farmacopee, 3de uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 november 1998 tot goedkeuring van het eerste addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld « ADDENDUM 1998 »;

Gelet op het koninklijk besluit van 25 januari 2000 tot goedkeuring van het tweede addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld « ADDENDUM 1999 »;

Gelet op het koninklijk besluit van 20 augustus 2000 tot goedkeuring van het derde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld « ADDENDUM 2000 »;

Gelet op het koninklijk besluit van 18 januari 2001 tot goedkeuring van het vierde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld « ADDENDUM 2001 »;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, vervangen door de wet van 9 augustus 1980 en gewijzigd door de wetten van 16 juni 1989, 4 juli 1989 en 4 augustus 1996;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat krachtens alinea (b) van artikel 1 van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit de Resolutie AP-CSP (00) 8 van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (Gedeeltelijk Akkoord) zo spoedig mogelijk toe te passen ten einde het vrije verkeer van geneesmiddelen niet te hinderen; dat deze beschikkingen van toepassing moeten gemaakt worden op 1 april 2001;

Op de voordracht van Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De herziene monografie Daunorubicinehydrochloride van de derde uitgave van de Europese Farmacopee vastgelegd door de Europese Farmacopeecommissie, en opgenomen in bijlage I van dit besluit, is goedgekeurd en vervangt de overeenstemmende voordien gepubliceerde monografie.

Art. 2. Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 april 2001.

Art. 3. Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 10 juni 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

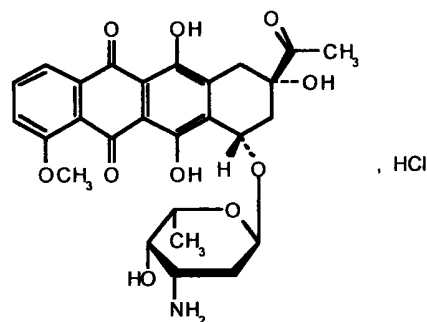
De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET

Annexe I. — Bijlage I

DAUNORUBICINE (CHLORHYDRATE DE)

Daunorubicini hydrochloridum


 M_r 564,0
DÉFINITION

Chlorhydrate de (8*S*,10*S*)-8-acétyl-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-LYXO-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces coeruleorubidus* ou de *Streptomyces peucetius* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte de solvants).

PRODUCTION

Le chlorhydrate de daunorubicine est produit par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire la présence d'histamine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, rouge orangé, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : chlorhydrate de daunorubicine SCR.

B. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate de daunorubicine dans 0,5 ml d'acide nitrique R, ajoutez 0,5 ml d'eau R et chauffez sur une flamme pendant 2 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,5 ml de solution de nitrate d'argent R1. Il se forme un précipité blanc.

ESSAI

pH (2.2.3) : 4,5 à 6,5.

Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de daunorubicine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Préparez les solutions immédiatement avant emploi.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de daunorubicine dans la phase mobile et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de daunorubicine SCR dans la phase mobile et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de doxorubicine SCR et 10 mg de chlorhydrate d'épirubicine SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de daunorubicinone SCR et 5,0 mg de chlorhydrate de doxorubicine SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 ml de la solution témoin (a) et complétez à 200,0 ml avec la phase mobile.

Colonne :

- *Dimensions :* $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,0$ mm,
- *Phase stationnaire :* gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 μ m).

Phase mobile : mélange à volumes égaux d'acétonitrile R et d'une solution contenant 2,88 g/l de laurylsulfate de sodium R et 2,25 g/l d'acide phosphorique R.

Débit : 1 ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm

Injection : 5 μ l; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la daunorubicine.

Rétention relative par rapport à la daunorubicine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,4; impureté D = environ 0,5; épiburicine = environ 0,6; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution :* au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'épiburicine.

Limites :

- *impureté A :* au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- *impureté B :* au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,5 pour cent),
- *impureté D :* au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté :* au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
- *total des autres impuretés :* au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,5 pour cent),
- *limite d'exclusion :* 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Butanol (2.4.24, système B) : au maximum 1,0 pour cent.

Teneur en eau (2.5.12) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de chlorhydrate de daunorubicine.

Stérilité (2.6.1). Le chlorhydrate de daunorubicine destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale sans autre procédé approprié de stérilisation satisfait également à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 4,3 UI/mg, si le chlorhydrate de daunorubicine est destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{30}ClNO_{10}$.

CONSERVATION

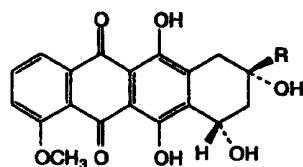
En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

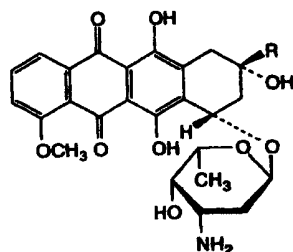
— dans les cas appropriés, que la substance est stérile,

— dans les cas appropriés, que la substance est exempte d'endotoxines bactériennes.

IMPURETÉS

A. R = CO-CH₃ : (8S,10S)-8-acétyl-6,8,10,11-tétrahydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (aglycone de daunorubicine, daunorubicinone),

E. R = CHOH-CH₃ : (8S,10S)-6,8,10,11-tétrahydroxy-8-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (13-dihydrodaunorubicinone),



B. R = CHOH-CH₃ : (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-[(1RS)-1-hydroxyéthyl]-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (daunorubicinol),

C. R = CH₂-CO-CH₃ : (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-8-(2-oxopropyl)-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (feudomycine B),

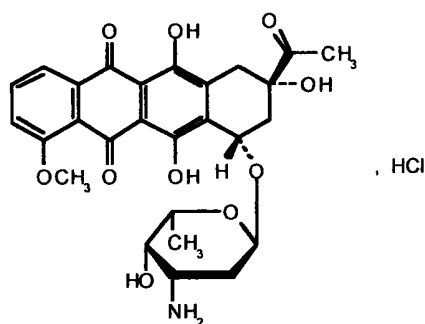
D. R = CO-CH₂-OH : doxorubicine,

F. R = CO-CH₂-CH₃ : (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-8-propanovyl-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (8-éthyl-daunorubicine).

Bijlage I

DAUNORUBICINEHYDROCHLORIDE

Daunorubicini hydrochloridum

 $C_{27}H_{30}ClNO_{10}$ M_r 564,0**DEFINITIE**

(8*S*,10*S*)-8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotricyclic-5,12-dion hydrochloride.

Stof aangemaakt door sommige *Streptomyces coeruleorubidus* of *Streptomyces peucetius* stammen of verkregen via andere weg.

Gehalte : 95,0 tot 102,0 procent (gedroogde stof en vrij van oplosmiddelen).

PRODUCTIE

Daunorubicine wordt geproduceerd met behulp van methoden die toelaten de aanwezigheid van histamine te elimineren of te verminderen.

KENMERKEN

Uiterlijk : kristallijn poeder, oranje-rood, hygroscopisch.

Oplosbaarheid : Gemakkelijk oplosbaar in water en in methanol, moeilijk oplosbaar in alcohol, nagenoeg onoplosbaar in aceton.

IDENTIFICATIE

A. Infraroodabsorptiespectrometrie (2.2.24).

Vergelijking : daunorubicinehydrochloride CRS.

B. Los op ongeveer 10 mg in 0,5 ml *salpeterzuur R*, voeg toe 0,5 ml *water R* en verwarm boven een vlam gedurende 2 minuten. Laat bekoelen en voeg toe 0,5 ml *zilvernitraatoplossing R1*. Er vormt zich een wit neerslag.

ONDERZOEK

pH (2.2.3) : 4,5 tot 6,5.

Los op 50 mg in *koolstofdioxidevrij water R* en verdun tot 10 ml met hetzelfde oplosmiddel.

Verwante verbindingen. Vloeistofchromatografie (2.2.29).

Bereid de oplossingen onmiddellijk vóór gebruik.

Te onderzoeken oplossing. Los op 50,0 mg in mobiele fase en verdun tot 50,0 ml met mobiele fase.

Vergelijkingsoplossing (a). Los op 50,0 mg *daunorubicinehydrochloride CRS* in mobiele fase en verdun tot 50,0 ml met mobiele fase.

Vergelijkingsoplossing (b). Los op 10 mg *doxorubicinehydrochloride CRS* en 10 mg *epirubicinehydrochloride CRS* in mobiele fase en verdun tot 100,0 ml met mobiele fase. Neem 1,0 ml oplossing en verdun tot 10,0 ml met mobiele fase.

Vergelijkingsoplossing (c). Los op 5,0 mg *daunorubicinone CRS* en 5,0 mg *doxorubicinehydrochloride CRS* in mobiele fase en verdun tot 100,0 ml met mobiele fase. Neem 1,0 ml oplossing en verdun tot 10,0 ml met mobiele fase.

Vergelijkingsoplossing (d). Neem 1,0 ml vergelijkingsoplossing (a) en verdun tot 200,0 ml met mobiele fase.

Kolom :

— *Afmetingen* : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,0$ mm,

— *Stationnaire fase* : silicagel voor chromatografie, octadecylsilyl, nageënt R (5 μ m).

Mobiele fase : een mengsel van gelijke volumedelen acetonitril R en een oplossing die bevat : 2,88 g/l natriumlaurylsulfaat R en 2,25 g/l fosforzuur R.

Debiet : 1 ml/min.

Detectie : spectrofotometer bij 254 nm

Injectie : 5 μ l : injecteer de te onderzoeken oplossing en de vergelijkingsoplossingen (b), (c) en (d).

Registratie : 2 maal de retentietijd van daunorubicine.

Relatieve retentietijd ten opzichte van daunorubicine (retentietijd = ongeveer 15 min) : onzuiverheid A = ongeveer 0,4; onzuiverheid D = ongeveer 0,5; epirubicine = ongeveer 0,6; onzuiverheid B = ongeveer 0,7.

Conformiteit van het systeem : vergelijkingsoplossing (b) :

— *Resolutie* : niet lager dan 2,0 tussen de pieken te wijten aan onzuiverheid D en epirubicine.

Limieten :

— *Onzuiverheid A* : niet hoger dan de oppervlakte van de overeenkomstige piek in het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (c) (0,5 procent),

— *onzuiverheid B* : niet hoger dan drie maal de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (d) (1,5 procent),

— *Onzuiverheid D* : niet hoger dan de oppervlakte van de overeenkomstige piek in het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (c) (0,5 procent),

— *Elke andere onzuiverheid* : niet hoger dan de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (d) (0,5 procent),

— *Totaal andere onzuiverheden* : niet hoger dan vijf maal de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (d) (2,5 procent),

— *Exclusielimiet* : 0,1 maal de oppervlakte van de hoofdpijk van het chromatogram verkregen met vergelijkingsoplossing (d) (0,05 procent),

Butanol (2.4.24, systeem B) : niet hoger dan 1,0 procent.

Watergehalte (2.5.12) : niet hoger dan 3,0 procent, bepaald op 0,100 g.

Steriliteit (2.6.1). Daunorubicinehydrochloride bestemd voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen zonder uitvoering van een andere geschikte sterilisatiemethode, voldoet eveneens aan het onderzoek op steriliteit.

Bacteriële endotoxinen (2.6.14) : lager dan 4,3 IE/mg, indien daunorubicinehydrochloride bestemd is voor de bereiding van parenterale toedieningsvormen zonder uitvoering van een andere geschikte methode om bacteriële endotoxinen te verwijderen.

GEHALTE

Vloeistofchromatografie (2.2.29) volgens de aanduidingen van het onderzoek op verwante verbindingen.

Injectie : de te onderzoeken oplossing en vergelijkingsoplossing (a).

Bereken het gehalte aan $C_{27}H_{30}ClNO_{10}$ in procent.

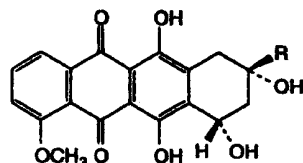
BEWARING

In luchtdichte recipiënten, buiten invloed van licht. Indien de stof steriel is, wordt zij bewaard in steriele, luchtdichte recipiënten met onschendbare sluiting.

ETIKETTERING

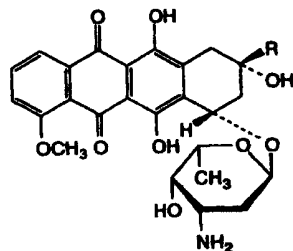
Het etiket vermeldt :

- indien toepasselijk, dat de stof steriel is,
- indien toepasselijk, dat de stof vrij is van bacteriële endotoxinen.

ONZUIVERHEDEN

A. R = CO-CH₃ : (8*S*,10*S*)-8-acetyl-6,8,10,11-tetrahydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetraceen-5,12-dion (daunorubicineaglycon, daunorubicinon),

E. R = CHOH-CH₃ : (8*S*,10*S*)-6,8,10,11-tetrahydroxy-8-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetraceen-5,12-dion (13-dihydrodaunorubicinon),



B. R = CHOH-CH₃ : (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-*L*-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy- 8-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetraceen-5,12-dion (daunorubicinol),

C. R = CH₂-CO-CH₃ : (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-*L*-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-8-(2-oxopropyl)-7,8,9,10-tetrahydrotetraceen-5,12-dione (feudomycine B),

D. R = CO-CH₂-OH : doxorubicine,

F. R = CO-CH₂-CH₃ : (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-*L*-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-8-propanoyl-7,8,9,10-tetrahydrotetraceen-,12-dion (8-ethyl-daunorubicine).

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 10 juin 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 10 juni 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET