

# COMMENTAIRES SUR CERTAINS TEXTES RÉVISÉS/ CORRIGÉS PUBLIÉS DANS LE SUPPLÉMENT 6.5

Des informations relatives à certaines révisions / corrections des textes adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de juin 2008 sont présentées ci-après. Ces informations complètent l'indication des modifications par un trait dans la marge. Elles ne sont cependant pas nécessairement exhaustives.

## TEXTES GÉNÉRAUX

### 1. Prescriptions générales

**Généralités (termes et usages conventionnels)** : dans cette section figurent les définitions d'un certain nombre de termes communément employés dans les monographies et les chapitres généraux. Ces définitions constituent une aide supplémentaire à l'interprétation des textes de la Ph. Eur.

**Médicament** : la définition est celle qui figure dans les Directives 2001/82/CE (modifiée par la Directive 2004/28/CE) et 2001/83/CE (modifiée par la Directive 2004/27/CE).

**Excipient** : le terme « substance auxiliaire » reste mentionné car il est souvent utilisé dans les monographies de la Ph. Eur.

Les définitions ont été placées dans la section « Termes et usages conventionnels ». Dans ce contexte, elles renvoient uniquement aux termes utilisés dans la Ph. Eur. et ne peuvent contredire les définitions des mêmes termes déjà comprises dans des législations nationales. Du fait de la plus grande portée géographique du Conseil de l'Europe par rapport à l'Union Européenne, ces définitions seront également utiles dans d'autres domaines d'activité, comme par exemple dans les documents de lutte contre la contrefaçon.

**Monographies (identification)** : certaines monographies comportent 2 ou plusieurs ensembles équivalents d'essais d'identification. Ce concept est maintenant défini et un exemple est donné pour illustration. Le système actuel des 1<sup>er</sup> et 2<sup>de</sup> identifications est maintenu. La 2<sup>de</sup> identification est à l'usage des pharmacies et ceci a été précisé.

#### 2.6.12. Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien

**Témoin négatif** : une clarification a été introduite concernant l'utilisation du témoin négatif. Le contrôle sur un témoin négatif est à effectuer non seulement lors de la vérification de l'acceptabilité des milieux, mais aussi lors de l'examen des produits.

#### 2.6.13. Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés

**Témoin négatif** : une clarification a été introduite concernant l'utilisation du témoin négatif. Le contrôle sur un témoin négatif est à effectuer non seulement lors de la vérification de l'acceptabilité des milieux, mais aussi lors de l'examen des produits.

**Fertilité et propriétés inhibitrices des milieux** : *E. coli* a été supprimé du tableau comme microorganisme indicatif pour le milieu gélosé XLD car sa croissance sur ce milieu est difficile.

**Clostridies** : la description de l'essai a été reformulée par souci de cohérence interne du chapitre.

— Libellé de la section 4-6-1 : « Divisez l'échantillon en 2 fractions d'au moins 10 ml ». En effet, il est

prescrit sous 4-6-2 de transférer un volume donné de l'échantillon, chauffé et non chauffé, dans un récipient contenant du milieu renforcé pour clostridies. Pour pouvoir effectuer cette opération selon les BPL (par exemple avec une pipette), il faut prévoir un excès de volume.

— Une durée d'incubation maximale de 72 h a été introduite, la durée d'incubation de 48 h exactement étant en effet inutilement stricte.

— Des craintes ont été formulées quant à la possible confusion d'espèces anaérobies facultatives du genre *Bacillus* avec des espèces du genre *Clostridium*. Il est maintenant spécifié sous 4-6-3, comme dans les autres sections, que la présence suspectée de clostridies est à confirmer par des essais d'identification, sans autre indication sur la nature de ces essais.

**Solutions et milieux de culture recommandés** : la mention « D'autres milieux peuvent être utilisés s'ils possèdent des propriétés de fertilité et d'inhibition de croissance équivalentes », jugée ambiguë, a été ainsi reformulée : « D'autres milieux peuvent être utilisés dès lors que leur acceptabilité peut être démontrée ».

#### 2.6.24. Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence

**Recherche des virus de la leucose aviaire** : l'utilisation de cellules DF-1 a été indiquée car, à la lumière de nouvelles connaissances scientifiques, la détection du virus de la leucose aviaire dans les lots de semence peut se faire dans des cellules DF-1 au lieu des fibroblastes primaires ou secondaires d'embryons de poulet. En effet, la lignée cellulaire DF-1 permet la croissance des sous-groupes A, B et J des virus de la leucose aviaire et est résistante aux virus endogènes. De plus, ceci constitue une amélioration de l'essai car les cellules DEF-1 sont faciles à obtenir (auprès de l'ATCC, par exemple) alors que l'approvisionnement en fibroblastes d'embryons de poulet peut poser problème, et l'essai est moins compliqué et plus simple à normaliser, sans perte de sensibilité.

#### 2.6.26. Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse

**Matériel** : conformément à la politique de la Ph. Eur., la référence à la solution d'Alsever a été supprimée et remplacée par la description détaillée d'une solution appropriée.

#### 2.7.9. Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline

Une méthode effectuée sur plaques de microtitrage a été ajoutée comme alternative à la méthode actuelle qui utilise des tubes à essai/cuves. Cette méthode alternative est plus actuelle et facilite l'analyse simultanée de plusieurs échantillons. Il a été démontré que les résultats obtenus par les 2 méthodes étaient équivalents.

### 2.7.25. Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain

**Mode opératoire** : des instructions détaillées pour la lecture des résultats du dosage ont été indiquées.

### 2.9.34. Masse volumique vrac et masse volumique après tassement

**Masse volumique après tassement (méthode 3)** : le texte a été modifié pour correspondre à la procédure utilisée au Japon (texte harmonisé) : 3 déterminations sont effectuées sur 3 échantillons différents (en effectuant 200 et 400 chutes).

### 5.2.5. Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de médicaments immunologiques à usage vétérinaire

Ce chapitre a fait l'objet d'une révision générale à la lumière de l'élaboration du nouveau chapitre 5.1.7.

*Sécurité virale* et des besoins spécifiques liés à la sécurité virale pour les vaccins vétérinaires.

Les principales modifications de cette révision sont les suivantes :

- la portée du chapitre est étendue aux médicaments immunologiques à usage vétérinaire en général,
- l'évaluation et la gestion des risques sont exigées,
- des détails supplémentaires sont fournis pour clarifier les exigences relatives à la source (comprenant l'espèce et le pays d'origine des animaux ou tissus sources),
- des détails supplémentaires sont fournis concernant la validation de la procédure d'inactivation,
- des détails supplémentaires sont fournis concernant les essais de recherche d'agents étrangers sur la substance, notamment un essai général et des essais spécifiques comme la recherche de pestivirus.

## MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

### Substances pour usage pharmaceutique (2034)

**Identification** : les informations ont été modifiées en cohérence avec ce qui figure dans les Prescriptions Générales révisées.

**Substances apparentées** : la monographie générale a été révisée conformément aux conclusions du symposium de la DEQM « Contrôle des nouvelles impuretés : établissement des spécifications pour les antibiotiques et les peptides synthétiques », qui s'est tenu en septembre 2006. Des dispositions générales pour les seuils de déclaration, identification et qualification applicables aux peptides synthétiques ont été introduites. Le chapitre général 5.10. *Contrôle des impuretés dans les*

*substances pour usage pharmaceutique* a été modifié en conséquence. Par ailleurs, les seuils relatifs aux substances actives à usage uniquement vétérinaire ont été mis à jour conformément au guideline VICH récemment révisé sur les impuretés présentes dans les nouvelles substances actives à usage vétérinaire (EMA/CVMP/VICH/837/99-Rev.1).

**Étiquetage** : « Substance ajoutée » a été remplacé par « excipient », tel que défini dans une révision des Prescriptions Générales publiée dans le supplément 6.5. La dernière phrase a été supprimée car elle est couverte par le dernier alinéa.

## VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

### Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet (2038)

**Pouvoir immunogène** : il est précisé que la transmission par les œufs doit être réduite et que la démonstration de cette réduction est indirecte, via la virémie et l'excrétion

du virus dans les fèces ; les dates de prélèvement des échantillons de fèces ont été modifiées puisque l'excrétion virale est retardée dans les fèces par rapport au sang.

## PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

### Drogues végétales pour préparations homéopathiques (2045)

**Éléments étrangers** : la limite de 2 pour cent *m/m* ayant été supprimée du chapitre 2.8.2, cette limite doit

être introduite dans la monographie générale Drogues végétales pour préparations homéopathiques, comme cela a été fait pour la monographie générale *Drogues végétales* (1433).

## MONOGRAPHIES

### Acéclofénac (1281)

**Substances apparentées** : la solution témoin (g), incluant une SCR dopée avec les impuretés B, C, D, E et G, a été ajoutée pour faciliter l'identification des pics sans ambiguïté. Les rétentions relatives ont été légèrement modifiées sur la base de données expérimentales.

### Benzylque (alcool) (0256)

**Substances apparentées** : la description de l'essai a été modifiée afin de prendre en compte des impuretés présentes dans la substance et dont le temps de rétention

serait le même que celui de l'éthylbenzène ou du dicyclohexyle. Une instruction précise est donnée sur la correction à effectuer pour le calcul des sommes et de la limite d'exclusion.

### Bourdaine (extrait sec titré de) (1214)

**Production** : afin de couvrir l'ensemble des produits enregistrés sur le marché européen, la gamme des solvants de production a été élargie pour passer de l'éthanol à 50-80 pour cent *V/V* à l'éthanol à 50-90 pour cent *V/V*.

**Buprénorphine (1180)**

**Identification A** : le spectre de référence IR a été remplacé par une SCR, conformément à la politique actuelle.

**Substances apparentées** : la CL isocratique a été remplacée par une CL avec gradient qui couvre un plus grand nombre d'impuretés ; les impuretés F, G, H, I et J ont été ajoutées.

**Dosage** : la méthode précédente a été révisée car elle donnait des résultats dépassant la limite supérieure.

**Buprénorphine (chlorhydrate de) (1181)**

**Identification A** : le spectre de référence IR a été remplacé par une SCR, conformément à la politique actuelle.

**Substances apparentées** : la CL isocratique a été remplacée par une CL avec gradient qui couvre un plus grand nombre d'impuretés ; les impuretés D, E, F, G, H, I et J ont été ajoutées.

**Dosage** : la méthode précédente a été révisée car elle donnait des résultats dépassant la limite supérieure.

**Caféine monohydratée (0268)**

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Impuretés** : les autres impuretés décelables D, E et F ont été ajoutées.

**Carboplatine (1081)**

**Solution S2** : du fait de la suppression de l'essai des métaux lourds, la solution S n'est plus nécessaire ; elle est remplacée par la description d'une solution spécifique dans l'essai des chlorures.

**Métaux lourds** : l'essai est supprimé car l'argent est recherché par un essai spécifique décrit dans la monographie.

**Ceftazidime pentahydratée (1405)**

**Titre** : le degré d'hydratation a été ajouté pour harmonisation avec la nouvelle monographie *Ceftazidime pentahydratée avec du carbonate de sodium pour préparations injectables (2344)*.

**Définition** : l'origine semi-synthétique à partir d'un produit de fermentation a été ajoutée.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle ; les limites ont été harmonisées avec celles proposées dans la nouvelle monographie *Ceftazidime pentahydratée avec du carbonate de sodium pour préparations injectables (2344)*.

**Impuretés** : l'impureté spécifiée G et l'impureté décelable H ont été ajoutées ; l'impureté D, qui n'est plus détectée dans les lots, a été supprimée.

**Métaux lourds** : un essai a été ajouté.

**Coquelicot (pétales de) (1881)**

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté.

**Cyproheptadine (chlorhydrate de) (0817)**

**Identification** : l'ensemble des essais utilisés pour l'identification a été simplifié.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Impuretés** : l'impureté spécifiée C a été ajoutée ; la structure de l'impureté B (dibenzosubérone) a été corrigée.

**Desmopressine (0712)**

**Étiquetage** : une mention sur l'utilisation de la substance dans la fabrication de préparations parentérales a été ajoutée.

**Impuretés** : une section décrivant les impuretés non spécifiées contrôlées par la CL a été ajoutée.

**Dimenhydrinate (0601)**

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Métaux lourds** : l'essai a été supprimé, conformément aux recommandations du guide technique.

**Impuretés** : une section décrivant les impuretés contrôlées par la CL a été introduite.

**Etacrynique (acide) (0457)**

**Identification C** : la méthode de préparation des échantillons a été supprimée.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Impuretés** : les impuretés contrôlées par CL ont été indiquées.

**Gaiacol (1978)**

**Impureté A** : l'impureté C contrôlée par CPG est aussi détectée par la CL avec un temps de rétention d'environ 78 min ; un gradient a donc été ajouté pour assurer l'éluion de cette impureté avant l'analyse suivante.

**Substances apparentées** : les conditions ont été modifiées pour éviter une éventuelle coélution des impuretés B et E.

**Dosage** : la solution à examiner (b) et la solution témoin (c) ont été diluées 10 fois pour améliorer l'aspect des pics (plus fins).

**Impuretés** : les autres impuretés décelables F, G et H ont été ajoutées.

**Ginkgo (feuille de) (1828)**

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté.

**Hydrocortisone (0335)**

**Identification** : la CCM figurant dans l'essai B a été remplacée par un renvoi à l'essai des substances apparentées par CL afin d'éviter l'emploi de l'éther.

**Pouvoir rotatoire spécifique** : le dioxane a été remplacé par un solvant moins toxique (méthanol).

**Substances apparentées** : l'essai a été révisé pour couvrir un spectre plus large d'impuretés et pour mettre à jour leurs limites au vu des données de lots actuelles.

**Impuretés** : la liste a été mise à jour au vu des données de lots actuelles.

**Lactose anhydre (1061)**

**Acidité ou alcalinité** : une solution de phénolphthaléine plus concentrée est utilisée. Pour éviter des problèmes d'interprétation, la couleur de l'indicateur à observer est maintenant décrite comme « rose ou rouge ». La révision a été acceptée par le PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) dans le cadre de l'harmonisation internationale.

**Lactose monohydraté (0187)**

**Acidité ou alcalinité** : une solution de phénolphthaléine plus concentrée est utilisée. Pour éviter des problèmes d'interprétation, la couleur de l'indicateur à observer est maintenant décrite comme « rose ou rouge ». La révision a été acceptée par le PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) dans le cadre de l'harmonisation internationale.

### Magnésium (stéarate de) (0229)

Ce texte a été révisé pour refléter les changements consécutifs à l'harmonisation internationale de la monographie.

**Définition** : le libellé a été révisé.

**Identification** : l'identification D a été remplacée par une autre méthode approuvée.

**Solution S** : l'eau distillée R a été remplacée par de l'eau R.

**Acidité ou alcalinité** : quelques modifications ont été effectuées et approuvées.

**Chlorures, sulfates** : les méthodes générales de la Ph. Eur. ont été remplacées par d'autres méthodes approuvées.

**Cadmium, plomb, nickel** : la description de la méthode et la préparation des solutions ont été modifiées.

**Dosage** : « Composition en acides gras » a été remplacé par « acide stéarique et acide palmitique » ; un critère de répétabilité a été ajouté.

### Maltodextrine (1542)

**Définition** : les substances dont le degré d'hydrolyse est égal à 20 ont été exclues car elles sont couvertes par les monographies *Glucose liquide* (1330) et *Nébulisat de glucose liquide* (1525) ; ceci correspond aux spécifications de la maltodextrine dans le Food Chemical Codex et dans l'USP-NF.

### Méthylidopa (0045)

**Identification** : la 2<sup>de</sup> identification a été supprimée car la substance n'est ni utilisée dans les pharmacies ni dans les hôpitaux et pour éviter l'utilisation de la pyridine ; 2 identifications alternatives sont donc proposées. La présence de l'énantiomère correct peut être vérifiée par le pouvoir rotatoire spécifique (précédemment donné par un essai d'angle de rotation optique) ou par l'essai de pureté énantiomérique ; 1 de ces essais doit être effectué avec l'identification IR habituelle.

**Angle de rotation optique** : cet essai a été transféré dans la section Identification car une méthode de CL de pureté énantiomérique a été introduite.

**Substances apparentées** : la CCM de l'essai de la méthoxyméthylidopa et des substances apparentées a été remplacée par une CL pour les substances apparentées, conformément à la politique actuelle.

**Pureté énantiomérique** : l'ancien essai d'angle de rotation optique a été remplacé par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Dosage** : le dosage a été modifié pour utiliser un titrage avec la détection du point de fin de titrage par potentiométrie.

**Impuretés** : une rubrique décrivant les impuretés contrôlées par CL a été ajoutée.

### Méthylergométrine (maléate de) (1788)

**Substances apparentées** : une phase isocratique a été ajoutée au gradient, le procédé de normalisation a été remplacé par l'utilisation d'un standard externe et des limites plus strictes ont été définies pour les impuretés spécifiées et pour le total.

### Mirtazapine (2338)

**Substances apparentées** : le temps de rétention de la mirtazapine a été modifié compte tenu de la nouvelle colonne recommandée dans la base de données Knowledge. Une valeur plus élevée a été autorisée pour le facteur de symétrie.

### Oxolinique (acide) (1353)

**Substances apparentées** : afin d'améliorer la détection de la tache due à l'impureté B, les concentrations de la solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b) ont été augmentées. L'utilisation d'une plaque « présentant une distribution étroite de la taille des particules » n'est plus prescrite.

### Pénicillamine (0566)

**Impureté A** : les conditions chromatographiques ont été modifiées (dimensions de colonne, débit, volume d'injection), un essai de conformité du système a été ajouté et des solutions préparées extemporanément doivent être utilisées.

### Pentaérythrityle (tétranitrate de) dilué (1355)

**Substances apparentées** : la limite de l'impureté spécifiée D a été augmentée à 0,3 pour cent, sur la base des spécifications enregistrées.

### Polysorbate 80 (0428)

Ce texte a été révisé pour refléter les changements consécutifs à l'harmonisation internationale de la monographie.

**Caractères** : l'aspect de la substance a été modifié.

**Oxyde d'éthylène et dioxane** : une nouvelle méthode, plus commode et utilisant une solution d'oxyde d'éthylène du commerce, a été introduite.

### Povidone (0685)

Ce texte a été révisé pour refléter les changements consécutifs à l'harmonisation internationale. L'expression de certaines prises d'essai et volumes a été corrigée.

**Peroxides** : la solution à examiner et le liquide de compensation sont préparés avec une prise d'essai calculée sur la base de la substance anhydre.

**Acide formique** : une meilleure description de la colonne utilisée pour la préparation de la solution à examiner a été introduite.

### Pyrrolidone (2180)

**Substances apparentées** : les limites des impuretés spécifiées et du total ont été augmentées. Une solution témoin a été ajoutée pour l'identification des impuretés A et B.

### Saccharose (monopalmitate de) (2319)

**Saccharose libre** : une erreur de concentration de la solution témoin (a) a été signalée ; la concentration a été augmentée à 0,2 mg/ml.

### Saccharose (stéarate de) (2318)

Une 3<sup>e</sup> qualité de stéarate de saccharose présente sur le marché est désormais décrite dans cette monographie. Elle ne diffère des 2 autres que par la composition en mono-, di-, tri- et polyesters.

**Saccharose libre** : une erreur de concentration de la solution témoin (a) a été signalée ; la concentration a été augmentée à 0,2 mg/ml.

### Sodium (picosulfate de) (1031)

**Identification A** : la méthode de préparation de l'échantillon n'est plus spécifiée.

**Solution S** : de l'eau exempte de dioxyde de carbone R est utilisée.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle ;

l'impureté C a été ajoutée comme autre impureté décelable.

**Métaux lourds** : l'essai a été supprimé car il n'a pas lieu d'être pour cette substance.

#### **Stéarique (acide) (1474)**

Ce texte a été révisé pour refléter les changements consécutifs à l'harmonisation internationale de la monographie.

**Dosage** : une exigence d'écart type relatif a été ajoutée.

**Nickel (essai non harmonisé)** : la méthode 2.4.31 a été incluse car la méthode 2.4.27 n'est pas adaptée aux acides gras ; des problèmes graves, tels qu'une explosion, ont été rapportés.

#### **Ténoxycam (1156)**

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Impuretés** : la section a été mise à jour.

#### **Tolnaftate (1158)**

**Identification** : l'ensemble des essais utilisés pour l'identification a été simplifié étant donné que la substance n'est pas utilisée en officine.

**Aspect de la solution** : l'essai a été supprimé dans la mesure où la substance est pour usage externe.

**Impureté D** : un essai supplémentaire de CL a été introduit pour permettre la détection de la N,3-diméthylaniline.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

#### **Vaseline blanche (1799)**

**Hydrocarbures aromatiques polycycliques** : la limite de 300 ppm mentionnée dans la monographie reflétait la concentration en naphthalène de la solution témoin ; l'absorbance de la solution à examiner (extraction dans le diméthylsulphoxyde) ne devait pas excéder celle de la solution témoin. Le nombre de 300 ppm ne correspondait pas à une concentration en hydrocarbures polycycliques aromatiques mais en naphthalène. La concentration en hydrocarbures polycycliques aromatiques dans la vaseline blanche est en réalité bien inférieure. Cette indication incorrecte créait une confusion chez les producteurs et les utilisateurs. L'indication « au maximum 300 ppm » a donc été supprimée de la monographie.

#### **Zidovudine (1059)**

**Substances apparentées** : sur la base de plusieurs rapports du laboratoire de la DEQM, le critère de résolution dans l'essai B a été modifié d'au minimum 1,0 à au minimum 1,5 afin d'assurer une séparation de la ligne de base.

## NOMBRE DE CHIFFRES SIGNIFICATIFS POUR L'EXPRESSION DES LIMITES

Des utilisateurs de la Ph. Eur. se sont interrogés sur la façon d'interpréter certaines limites au regard des règles d'arrondi appliquées aux valeurs spécifiées dans les monographies de Pharmacopée. La DEQM a pensé en conséquence que cette question méritait clarification.

Les Prescriptions générales indiquent : « Pour déterminer la conformité à une limite numérique, la valeur calculée du résultat d'un essai ou d'un dosage est tout d'abord arrondie au nombre de chiffres significatifs indiqué, sauf indication contraire. Le dernier chiffre est augmenté de 1 lorsque la partie rejetée est égale à ou dépasse une demi-unité ; si la partie rejetée est inférieure à une demi-unité, le nombre n'est pas modifié. »

Considérons par exemple la limite prescrite dans un essai du potassium par spectrophotométrie d'émission atomique : « au maximum 100 ppm. ».

Selon les règles scientifiques usuelles, la limite numérique peut être considérée comme comportant un seul chiffre significatif et, si l'on arrondissait les résultats en conséquence, un résultat de 140 ppm serait alors conforme.

Cependant, ceci ne refléterait ni l'intention des groupes d'experts ni la pratique de laboratoire.

En conséquence, pour éviter un arrondi injustifié des résultats lorsqu'il s'agit de décider de la conformité d'un lot, il est proposé de considérer comme significatifs, par convention, tous les zéros situés à droite du dernier chiffre non nul dans une limite de pharmacopée.

Cette approche, conforme à celle de l'USP et de la JP, pourrait ainsi être explicitée dans les Prescriptions générales : « Les limites spécifiées dans les définitions et essais de monographies, qu'elles soient exprimées en pourcentage ou en valeur absolue, sont considérées comme significatives jusqu'au dernier chiffre de la valeur indiquée. »

Selon cette convention, la limite considérée comporte 3 chiffres significatifs, et tout résultat dépassant 100 ppm est en pratique non conforme, c'est-à-dire que le résultat maximum acceptable, avant arrondi, est de 100,4 ppm.

Ceci permettrait d'éviter des malentendus et de suivre une approche harmonisée pour la mise en application des limites approuvées par le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) lors de la signature des textes. Il faut bien comprendre que le but recherché, à travers l'expression d'une limite avec un certain nombre de chiffres significatifs, est d'assurer une application adéquate de la règle d'arrondi décrite dans les Prescriptions générales. Elle n'engage pas les capacités analytiques de la méthode d'essai en termes de fidélité, et ne doit pas être interprétée comme telle.

Il est prévu de demander à la Commission européenne de Pharmacopée d'adopter l'amendement des Prescriptions générales proposé ci-dessus. Les limites actuelles seraient alors reconsidérées à la lumière de ces nouvelles prescriptions et mises à jour pour la 7<sup>e</sup> Edition de la Pharmacopée Européenne.