

# COMMENTAIRES SUR CERTAINS TEXTES RÉVISÉS/ CORRIGÉS PUBLIÉS DANS LE SUPPLÉMENT 6.6

Des informations relatives à certaines révisions / corrections des textes adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de novembre 2009 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

### 2.2.31. Electrophorèse

Ce chapitre a été révisé pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la JP, l'USP et la Ph. Eur. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

### 2.2.42. Masse volumique d'un solide

Ce chapitre a été harmonisé de façon bilatérale par l'USP et la Ph. Eur. La terminologie employée a été revue afin de refléter la pratique actuelle dans ce domaine.

### 2.2.47. Electrophorèse capillaire

### 2.2.54. Focalisation isoélectrique

### 2.2.55. Cartographie peptidique

### 2.2.56. Analyse des acides aminés

Ces chapitres ont été révisés pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la JP, l'USP et la Ph. Eur. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée aux textes.

### 2.4.29. Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3

Lors de l'établissement de l'*ester éthylique d'EPA SCR 3* et de l'*ester éthylique de DHA SCR 3*, il est apparu que chacune des SCR contenait une teneur non négligeable de l'autre ester éthylique. Dans la mesure où cela interférera dans la détermination de la teneur respective en EPA ou DHA, il est nécessaire de préparer des solutions témoins distinctes, contenant l'*ester éthylique d'EPA SCR* ou l'*ester éthylique de DHA SCR*, et non un mélange des 2. La formule de calcul a également été adaptée.

### 2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes

Cette révision du chapitre général découle du processus de l'harmonisation des pharmacopées. Un certain nombre de clarifications ont été apportées au chapitre. Pour le calcul de la concentration en endotoxines, la concentration maximale recommandée n'est plus définie sur une période de 1 h mais en bolus.

#### **Recommandations pour l'Essai des endotoxines bactériennes**

cette section, qui sort du cadre de l'harmonisation des pharmacopées, a été supprimée du chapitre et transférée dans la partie 5 de la Pharmacopée Européenne.

### 2.6.17. Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline

**Essai d'activité anticomplémentaire** : l'ajustement de l'immunoglobuline à pH 7 a été révisé pour être laissé à l'appréciation du fabricant puisqu'il a été démontré que cette exigence dépend des caractéristiques du produit ; le choix doit également être basé sur des données de validation.

### 2.9.3. Essai de dissolution des formes solides

**Appareil 4** : la dimension intérieure du support de la petite cellule (figure 2.9.3.-6, en bas) a été corrigée (9,5 mm au lieu de 6,5 mm) ; la nécessité de caractériser la procédure d'essai de dissolution en terme de débit et de pulsation éventuelle de la pompe est mise en exergue.

### 2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés

### 2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse

Ces chapitres ont été révisés pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la JP, l'USP et la Ph. Eur. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée aux textes.

### 2.9.31. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser

Ce texte a été révisé à la lumière du texte signé dans le cadre de l'harmonisation des pharmacopées par les 3 pharmacopées participantes. Des informations concernant des précautions à prendre en ce qui concerne l'instrument et le développement de la méthode ont été ajoutées (voir en particulier la sous-section Validation). La terminologie employée pour le contrôle des performances de l'instrument a été révisée (étalonnage et qualification du système).

### 2.9.36. Aptitude à l'écoulement des poudres

### 2.9.37. Microscopie optique

### 2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique

Ces chapitres ont été révisés pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la JP, l'USP et la Ph. Eur. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée aux textes.

### 5.2.2. Elevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins

#### **Essais établissant l'absence d'anticorps dirigés contre les virus des sous-types A, B et J de la leucose aviaire.**

Auparavant un dosage immunoenzymatique (EIA) était requis pour l'établissement d'un élevage EOPS et une séroneutralisation (SN) était requise pour les essais de routine (voir le tableau 5.2.2.-1). Afin de prendre en compte les progrès récents des kits de détection commerciaux, les 2 méthodes (EIA et SN) peuvent maintenant être requises pour les 2 stades (établissement d'un élevage EOPS et contrôles de routine des élevages classés EOPS).

### 5.8. Harmonisation des pharmacopées

Ce chapitre a été révisé dans le contexte de la procédure d'harmonisation des pharmacopées.

#### 5.14. Médicaments de transfert génétique pour usage humain

2 nouvelles sections ont été introduites, portant sur les vecteurs dérivés de retroviridae et les vecteurs associés

aux adénovirus pour usage humain. Des modifications mineures ont été effectuées sur les sections déjà publiées.

## MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

### Produits allergènes (1063)

La monographie a fait l'objet d'une révision de fond visant à prendre en compte les exigences et techniques actuellement utilisées dans le domaine des préparations allergènes. Les changements concernent notamment les points suivants.

**Définition** : les produits à usage nominal sont désormais couverts.

**Matières premières** : la description a été davantage détaillée ; de nouveaux paragraphes ont été ajoutés (venins d'hyménoptères et aliments) ; les teneurs en solvants résiduels, métaux lourds et pesticides ont été déterminées sur un certain nombre de lots selon un plan d'échantillonnage approprié ; le texte a été harmonisé avec le projet de guideline de l'EMA (Guideline on allergen products : production and quality, EMA/CHMP/BWP/304831/2007).

**Procédé de production** : la description a été davantage détaillée ; ont été définies comme étapes du procédé de production : la matière première, la substance active et le produit fini ; toutes les autres étapes ont été considérées comme intermédiaires.

**Préparation de référence interne (PRI)** : des clarifications ont été introduites concernant l'emploi de méthodes in vivo ou in vitro pour l'établissement de la première PRI et des PRI suivantes.

**Eau** : sous réserve d'approbation de l'Autorité compétente, la teneur en eau des lyophilisats oraux peut être supérieure à 5 pour cent.

**Stérilité** : les préparations pour épreuves cutanées ne sont pas couvertes par la monographie générale Préparations parentérales (0520). Il semble néanmoins raisonnable d'exiger leur stérilité.

**Contamination microbienne** : un renvoi au chapitre 5.1.4. *Qualité microbiologique des préparations*

*pharmaceutiques et substances pour usage pharmaceutique non stériles* a été ajouté pour les produits allergènes non stériles.

**Teneur en protéines** : l'intervalle de teneur a été redéfini. Si l'activité biologique peut être déterminée, l'essai de teneur en protéines est effectué comme contrôle de la reproductibilité interlots.

**Toxicité anormale** : dans le cadre des efforts de réduction des essais sur animaux, cet essai a été supprimé au vu des arguments suivants :

- l'essai visait les allergènes obtenus à partir de moisissures, considérés comme présentant un risque particulier en raison de la possibilité de contamination par des mycotoxines ; or, les données d'analyse de lots n'ont pas fait apparaître de risque particulier ;
- compte tenu du faible nombre d'animaux soumis à l'essai, il est très improbable, statistiquement, que cet essai permette de détecter une éventuelle contamination toxique.

Une phrase a été ajoutée dans la section Production pour indiquer que les produits obtenus à partir de moisissures et destinés à l'administration parentérale doivent satisfaire à l'essai si celui-ci leur était appliqué.

**Profil antigénique** : l'essai a été supprimé.

**Activité allergénique totale** : l'intervalle spécifié pour l'activité allergénique totale a été restreint à 50-150 pour cent. En effet, l'analyse des données de libération des lots montre que l'activité de plus de 90 pour cent des lots d'allergènes pour épreuves cutanées est comprise dans cet intervalle, ce qui indique qu'il est possible d'ajuster plus précisément l'activité des produits allergènes ; la limite inférieure est restée inchangée en raison de l'inévitable décroissance de l'activité de ce type de produits biologiques au cours de la conservation.

**Étiquetage** : le nom du produit allergène est indiqué.

## VACCINS POUR USAGE HUMAIN

### Vaccin coquelucheux adsorbé à cellules entières (0161)

La monographie a fait l'objet d'une révision générale pour que les recommandations récemment approuvées de l'OMS soient prises en compte. Le titre a notamment été changé. En outre, la monographie est présentée conformément au format désormais en vigueur pour les vaccins humains.

### Vaccin de l'hépatite A (inactivé, virosomal) (1935)

**Agents étrangers** : l'exigence a été supprimée pour le lot de semence primaire. Effectuer l'essai à la fois sur les lots de semence de travail et sur le lot de semence primaire ne

présente aucun bénéfice particulier. Cette modification permet l'alignement de la monographie sur d'autres monographies de vaccins viraux.

### Vaccin inactivé de l'hépatite A adsorbé (1107)

**Agents étrangers** : l'exigence a été supprimée pour le lot de semence primaire. Effectuer l'essai à la fois sur les lots de semence de travail et sur le lot de semence primaire ne présente aucun bénéfice particulier. Cette modification permet l'alignement de la monographie sur d'autres monographies de vaccins viraux.

## VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

### Vaccin de Clostridium novyi (type B) pour usage vétérinaire (0362)

**Innocuité sur chaque lot**. Ce vaccin n'est désormais plus uniquement destiné aux moutons. Ainsi, cet essai

doit à présent être réalisé dans l'espèce cible et non plus uniquement chez le mouton. Ceci est conforme aux autres monographies de vaccins clostridiens (0360, 0361, 0363 et 0364).

## PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

### Iobenguane (sulfate d') pour préparations radiopharmaceutiques (2351)

**Perte à la dessiccation** : cet essai a été ajouté.

**Endotoxines bactériennes** : cet essai a été ajouté, conformément à la décision récente de l'inclure dans

les monographies des substances utilisées pour les préparations radiopharmaceutiques.

**Impureté A** : dans cet essai, précédemment intitulé Substances apparentées, la préparation des solutions a été modifiée afin d'améliorer la solubilité de la substance.

## MONOGRAPHIES

### Albumine humaine (solution d') (0255)

**Pyrogènes**. La Commission européenne de Pharmacopée s'est fixé pour politique de réexaminer régulièrement les essais sur animaux prescrits dans les monographies, en vue de les remplacer autant que possible par des méthodes *in vitro*, conformément aux prescriptions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques et de la Directive 86/609/CE de l'UE. La monographie révisée comporte une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur lapin. Des critères d'acceptation ont été indiqués pour l'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14), car il s'agit de la méthode *in vitro* actuellement utilisée pour les produits plasmatisés. Le remplacement de l'essai des pyrogènes par celui des endotoxines donne des résultats fiables lorsque les substances pyrogènes présentes sont des endotoxines. La comparaison des résultats des 2 essais, réalisée sur des milliers de lots de production de produits plasmatisés, a confirmé qu'ils conduisaient aux mêmes résultats quant à la contamination des lots (aucun des lots examinés ne contenait donc de pyrogènes autres que des endotoxines). L'utilisation d'un essai *in vitro* est soumise à l'approbation des autorités réglementaires, sur la base de données apportant la preuve d'un contrôle approprié du processus de production. Parallèlement le groupe de travail « Produits biologiques » du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA travaille actuellement à l'élaboration d'une guideline sur les exigences réglementaires concernant le passage à l'essai des endotoxines bactériennes. Ce guideline facilitera l'application des dispositions contenues dans les monographies révisées. Les critères d'acceptation prennent en compte : la dose seuil d'endotoxines ayant un effet pyrogène (5 UI/kg) selon les recommandations du chapitre 2.6.14 ; la dose maximale recommandée pour l'administration du produit ; la faisabilité, au vu de l'expérience acquise sur la base de la production actuelle ; les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines dans la perspective du remplacement de l'essai des pyrogènes.

### Amande (huile d') raffinée (1064)

**Absorbance spécifique** : l'huile présente un maximum d'absorption à 270 nm qui correspond à celui des triènes conjugués. Il peut être nécessaire d'adapter la concentration de la solution de telle sorte que la valeur de l'absorbance se situe dans l'intervalle où la réponse de l'appareil est linéaire (0,5-1,5).

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile.

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22 et les colonnes

recouvertes d'adipate de polyéthylène glycol ne sont plus utilisées.

**Étiquetage** : la section a été supprimée du fait des modifications effectuées dans l'essai de teneur en eau.

### Amande (huile d') vierge (0261)

**Absorbance** : l'huile présente un maximum d'absorption à 270 nm qui correspond à celui des triènes conjugués.

**Eau** : afin d'harmoniser les exigences décrites dans les monographies d'huiles végétales, un essai de teneur en eau a été ajouté ce critère de qualité est fréquemment demandé par les utilisateurs afin d'améliorer la qualité microbiologique de la préparation finale. La méthode de microdosage de l'eau (2.5.32), qui est particulièrement adaptée à de faibles teneurs en eau, a été retenue. Une limite de 0,1 pour cent est appropriée pour une huile qui n'est pas hygroscopique. Une séparation de phase est observée au-dessus de 0,1 pour cent.

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22 et les colonnes recouvertes d'adipate de polyéthylène glycol ne sont plus utilisées.

### Amidon prégélatinisé (1267)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité** : cette section a été ajoutée. L'amidon prégélatinisé est utilisé comme diluant, liant ou désagrégeant dans les comprimés et les gélules. La distribution de la taille des particules par diffraction laser et l'écoulement des poudres sont des CLF importantes. Le degré de prégélatinisation est également un critère intéressant pour ces usages mais il n'existe pas de méthode en permettant la mesure directe : il est donc évalué de manière indirecte au travers de la détermination du pourcentage de matières solubles dans l'eau froide.

### Amikacine (1289)

#### Amikacine (sulfate d') (1290)

**Substances apparentées** : l'impureté A d'amikacine SCR n'est plus disponible et a été remplacée par l'amikacine pour conformité du système SCR. Cette SCR correspond à de l'amikacine contenant un faible taux en impureté A. La rétention relative de l'impureté A a été précisée et la quantification de l'impureté A ne se fait plus par rapport à l'impureté A elle-même, mais par rapport à la substance principale.

### Arachide (huile d') raffinée (0263)

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22 et les colonnes recouvertes d'adipate de polyéthylène glycol ne sont plus utilisées.

**Eau** : afin d'harmoniser les exigences décrites dans les monographies d'huiles végétales, la méthode de

microdosage de l'eau (2.5.32), qui est particulièrement adaptée à de faibles teneurs en eau, a été retenue en remplacement de la méthode de semi-microdosage (2.5.12). Une limite de 0,1 pour cent est appropriée comme critère général de qualité quel que soit l'usage de l'huile. La prise d'essai a été réduite.

**Étiquetage** : la section a été supprimée du fait des modifications effectuées dans l'essai de teneur en eau.

#### **Artichaut (feuille d') (1866)**

**Identification C** : la composition de la phase mobile de la CCM a été adaptée de façon à éviter la séparation en 2 phases.

#### **Artichaut (feuille d'), extrait sec de (2389)**

**Identification** : la composition de la phase mobile a été adaptée de façon à éviter la séparation en 2 phases.

#### **Aubépine (feuille et fleur d') (1432)**

**Dosage** : pour éviter l'emploi d'acide acétique de différentes qualités, l'acide acétique glacial a été remplacé par de l'acide acétique anhydre.

#### **Aubépine (feuille et fleur d'), extrait sec de (1865)**

**Dosage** : pour éviter l'emploi d'acide acétique de différentes qualités, l'acide acétique glacial a été remplacé par de l'acide acétique anhydre.

#### **Bourrache (huile de) raffinée (2105)**

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22.

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile.

#### **Budésone (1075)**

**Définition** : la limite inférieure de la teneur a été abaissée.

**Substances apparentées** : conformément aux données de lots actuels, la procédure de CL a été révisée et la liste des impuretés mise à jour.

**Méthanol** : l'essai a été supprimé car les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034) et du chapitre général 5.4. Solvants résiduels couvrent la limite applicable au méthanol.

**Épimère A, Dosage** : la méthode de CL utilisée pour les substances apparentées est également utilisée pour l'essai de l'épimère A et pour le dosage.

#### **Carthame (huile de) raffinée (2088)**

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22 et les colonnes recouvertes d'adipate de polyéthylène glycol ne sont plus utilisées.

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile.

#### **Cimétidine (0756)**

#### **Cimétidine (chlorhydrate de) (1500)**

**Identification** : la CCM a été simplifiée et ne nécessite plus qu'une seule étape de développement des plaques ; l'essai de la réaction colorée a été supprimé.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL qui permet de contrôler les substances apparentées de différentes voies de synthèse.

**Conservation** : la conservation en récipient étanche n'est pas nécessaire.

#### **Clobétasone (butyrate de) (1090)**

**Identification** : les essais B et C ont été supprimés, car l'identification IR sans mention de la méthode de préparation des échantillons est jugée suffisante.

**Pouvoir rotatoire spécifique** : le solvant a été remplacé pour éviter l'emploi de dioxane et les limites ont été ajustées en conséquence.

**Substances apparentées** : la méthode de CL a été modifiée de façon à élargir la gamme des impuretés détectables.

**Impuretés** : la liste a été actualisée sur la base des données de lots actuels.

#### **Coco (huile de) raffinée (1410)**

#### **Colza (huile de) raffinée (1369)**

**Eau** : afin d'harmoniser les exigences décrites dans les monographies d'huiles végétales, un essai de teneur en eau a été ajouté ; ce critère de qualité est fréquemment demandé par les utilisateurs afin d'améliorer la qualité microbiologique de la préparation finale. La méthode de microdosage de l'eau (2.5.32), qui est particulièrement adaptée à de faibles teneurs en eau, a été retenue. Une limite de 0,1 pour cent est appropriée pour une huile qui n'est pas hygroscopique. Une séparation de phase est observée au-dessus de 0,1 pour cent.

#### **Dextropropoxyphène (chlorhydrate de) (0713)**

**Définition** : la limite supérieure de teneur a été élargie à 101,5 pour cent.

**Identification** : la 2<sup>de</sup> série n'étant pas appropriée pour cette substance, elle a été supprimée.

**Substances apparentées** : la méthode de CL a été modifiée afin de permettre une meilleure quantification de l'isopropoxyphène. 3 impuretés supplémentaires sont contrôlées par cette méthode.

**Métaux lourds** : cet essai n'étant pas nécessaire pour cette substance, il a été supprimé.

#### **Facteur VIII de coagulation humain (0275)**

**Pyrogènes**. La Commission européenne de Pharmacopée s'est fixé pour politique de réexaminer régulièrement les essais sur animaux prescrits dans les monographies, en vue de les remplacer autant que possible par des méthodes *in vitro*, conformément aux prescriptions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques et de la Directive 86/609/CE de l'UE. La monographie révisée comporte une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur lapin. Des critères d'acceptation ont été indiqués pour l'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14), car il s'agit de la méthode *in vitro* actuellement utilisée pour les produits plasmatisés. Le remplacement de l'essai des pyrogènes par celui des endotoxines donne des résultats fiables lorsque les substances pyrogènes présentes sont des endotoxines. La comparaison des résultats des 2 essais, réalisée sur des milliers de lots de production de produits plasmatisés, a confirmé qu'ils conduisaient aux mêmes résultats quant à la contamination des lots (aucun des lots examinés ne contenait donc de pyrogènes autres que des endotoxines).

L'utilisation d'un essai *in vitro* est soumise à l'approbation des autorités réglementaires, sur la base de données apportant la preuve d'un contrôle

approprié du processus de production. Parallèlement le groupe de travail « Produits biologiques » du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA travaille à l'élaboration d'un guideline sur les exigences réglementaires concernant le passage à l'essai des endotoxines bactériennes. Ce guideline facilitera l'application des dispositions contenues dans les monographies révisées.

Les critères d'acceptation prennent en compte : la dose seuil d'endotoxines ayant un effet pyrogène (5 UI/kg) selon les recommandations du chapitre 2.6.14 ; la dose maximale recommandée pour l'administration du produit (sauf pour le facteur VIII, où ne sont pas prises en compte les doses très élevées utilisées chez un petit nombre de patients) ; la faisabilité, au vu de l'expérience acquise sur la base de la production actuelle ; les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines dans la perspective du remplacement de l'essai des pyrogènes.

#### **Gemfibrozil (1694)**

**Substances apparentées** : les facteurs de correction des impuretés D, H et I ont été corrigés.

#### **Germes de blé (huile de) raffinée (1379)**

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile ; dans la mesure où il n'est pas nécessaire d'utiliser des solvants particuliers pour cette huile, l'information correspondante a été supprimée.

#### **Germes de blé (huile de) vierge (1480)**

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; dans la mesure où il n'est pas nécessaire d'utiliser des solvants particuliers pour cette huile, l'information correspondante a été supprimée.

#### **Glipizide (0906)**

**Substances apparentées** : l'essai a été révisé pour introduire une nouvelle méthode unique de CL et pour contrôler 4 impuretés additionnelles (impuretés F, G, H et I).

**Impureté C** : cet essai a été supprimé car l'impureté C est détectée par le nouvel essai des substances apparentées.

#### **Guar (1218)**

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité** : cette section a été ajoutée. Le guar est un polysaccharide produisant des solutions colloïdales dans l'eau froide. Il est traditionnellement utilisé comme agent viscosifiant et liant dans les comprimés. Par conséquent, une référence croisée à l'essai de viscosité apparente inclus sous Essai a été ajoutée, cet essai étant utile à la fois pour distinguer les différentes qualités et pour évaluer la fonctionnalité de cet excipient.

#### **Guar (galactomannane du) (0908)**

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité** : cette section a été ajoutée. Le galactomannane du guar est un guar purifié. Il a été montré dans la littérature qu'il présente des valeurs de viscosité plus élevées et une capacité d'hydratation plus rapide que celles du guar. Il en découle des propriétés accrues pour les comprimés. Cet excipient est utilisé comme viscosifiant et liant. Par conséquent, une référence croisée à l'essai de viscosité apparente inclus sous Essai a été ajoutée, cet essai étant utile à la fois pour distinguer les différentes qualités et pour évaluer la fonctionnalité de cet excipient.

#### **Hydrastis (1831)**

Etant donné que le chlorhydrate d'hydrastine n'est pas stable dans les solutions méthanoliques, les solutions témoins de l'identification C et du dosage devront être préparées extemporanément.

**Identification C** : les conditions relatives à la CCMHP ont été ajoutées.

**Dosage** : la dilution de la solution à examiner a été changée pour que les quantités d'hydrastine/berbérine soient semblables dans la solution à examiner et dans la solution témoin ; la formule de calcul a été adaptée en conséquence. Le chlorhydrate d'hydrastine R et le chlorure de berbérine R ont été respectivement remplacés par du *chlorhydrate d'hydrastine SCR* et du *chlorure de berbérine SCR*.

#### **Immunoglobuline humaine normale (0338)**

#### **Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)**

**Pyrogènes** : la Commission européenne de Pharmacopée s'est fixé pour politique de réexaminer régulièrement les essais sur animaux prescrits dans les monographies, en vue de les remplacer autant que possible par des méthodes in vitro, conformément aux prescriptions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques et de la Directive 86/609/CE de l'UE. La monographie révisée comporte une méthode in vitro comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur lapin. Des critères d'acceptation ont été indiqués pour l'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14), car il s'agit de la méthode in vitro actuellement utilisée pour les produits plasmatiques. Le remplacement de l'essai des pyrogènes par celui des endotoxines donne des résultats fiables lorsque les substances pyrogènes présentes sont des endotoxines. La comparaison des résultats des 2 essais, réalisée sur des milliers de lots de production de produits plasmatiques, a confirmé qu'ils conduisaient aux mêmes résultats quant à la contamination des lots (aucun des lots examinés ne contenait donc de pyrogènes autres que des endotoxines).

L'utilisation d'un essai in vitro est soumise à l'approbation des autorités réglementaires, sur la base de données apportant la preuve d'un contrôle approprié du processus de production. Parallèlement le groupe de travail « Produits biologiques » du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA travaille à l'élaboration d'un guideline sur les exigences réglementaires concernant le passage à l'essai des endotoxines bactériennes. Ce guideline facilitera l'application des dispositions contenues dans les monographies révisées.

Les critères d'acceptation prennent en compte : la dose seuil d'endotoxines ayant un effet pyrogène (5 UI/kg) selon les recommandations du chapitre 2.6.14 ; la dose maximale recommandée pour l'administration du produit ; la faisabilité, au vu de l'expérience acquise sur la base de la production actuelle ; les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines dans la perspective du remplacement de l'essai des pyrogènes.

#### **Lansoprazole (2219)**

**Eau** : la détermination coulométrique a été améliorée en appliquant la technique d'évaporation, pour laquelle les conditions optimales (température, pesée) sont maintenant décrites.

**Lin (huile de) vierge (1908)**

**Eau** : la prise d'essai a été réduite.

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22 et les colonnes recouvertes d'adipate de polyéthylène glycol ne sont plus utilisées.

**Loratadine (2124)**

**Substances apparentées** : le facteur de correction de l'impureté E a été corrigé.

**Lovastatine (1538)**

**Identification B** : la méthode de préparation a été supprimée car considérée comme étant superflue.

**Aspect de la solution** : l'essai a été supprimé parce que la substance n'est pas utilisée dans des préparations pour usage parentéral et parce qu'il n'existe aucune information pertinente pour maintenir l'essai.

**Substances apparentées** : l'essai a été modifié afin d'augmenter la concentration de la solution témoin utilisée dans le dosage et d'obtenir une meilleure quantification des impuretés. Une limite pour les impuretés non spécifiées a été ajoutée.

**Impureté E** : cet essai a été ajouté car l'impureté spécifiée E ne peut être détectée par l'essai des substances apparentées.

**Métaux lourds** : conformément à la politique actuelle, la méthode C a été remplacée par la méthode F.

**Impuretés** : l'impureté spécifiée E a été ajoutée.

**Maïs (huile de) raffinée (1342)**

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile ; dans la mesure où il n'est pas nécessaire d'utiliser des solvants particuliers pour cette huile, l'information correspondante a été supprimée.

**Méfénamique (acide) (1240)**

**Définition** : la limite supérieure de teneur a été augmentée à 101,0 pour cent afin d'indiquer des limites symétriques, conformément à la politique de la Ph. Eur.

**Menthe poivrée (feuille de) (0406)**

**Identification B** : la monographie a été republiée afin d'introduire le dessin de la poudre.

**Nortriptyline (chlorhydrate de) (0941)**

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle, dans le cadre du programme de révision spécial.

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

**Olive (huile d') raffinée (1456)**

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile ; dans la mesure où il n'est pas nécessaire d'utiliser des solvants particuliers pour cette huile, l'information correspondante a été supprimée.

**Olive (huile d') vierge (0518)**

**Caractères** : la mention concernant l'odeur caractéristique a été supprimée.

**Eau** : afin d'harmoniser les exigences décrites dans les monographies d'huiles végétales, un essai de teneur en eau a été ajouté ; ce critère de qualité est fréquemment demandé par les utilisateurs afin d'améliorer la qualité microbiologique de la préparation finale. La méthode de

microdosage de l'eau (2.5.32), qui est particulièrement adaptée à de faibles teneurs en eau, a été retenue. Une limite de 0,1 pour cent est appropriée pour une huile qui n'est pas hygroscopique. Une séparation de phase est observée au-dessus de 0,1 pour cent.

**Onagre (huile d') raffinée (2104)**

**Composition en acides gras** : l'information sur la longueur de chaîne équivalente a été supprimée car ceci figure déjà dans le chapitre 2.4.22.

**Eau** : la prise d'essai a été réduite ; afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile.

**Oxygène (0417)**

**Aspect** : le caractère inodore de l'oxygène a été supprimé.

**Production** : le mode de fabrication est désormais mentionné.

**Identification** : les essais A et B ne sont pas spécifiques de l'oxygène pour usage médicinal. Du fait de l'existence de qualités d'oxygène à moindre teneur, le dosage doit être réalisé.

**Conservation** : une exigence plus précise concernant l'utilisation d'huiles et de graisses a été introduite.

**Phénazone (0421)**

**Définition** : la limite supérieure de la teneur a été augmentée à 101,0 pour cent, conformément à la politique actuelle.

**Identification** : la méthode de préparation des échantillons a été supprimée car elle est superflue.

**Substances apparentées** : dans le cadre d'un programme de révision spécial, une CL a été introduite ; les limites sont déterminées sur la base des données de lots actuelles et sur la dose journalière maximale.

**Impuretés** : la rubrique présentant l'impureté A, contrôlée par CL, a été introduite.

**Pissenlit (partie aérienne et racine de) (1851)**

**Identification B** : les dessins de la poudre ont été introduits.

**Potassium (clavulanate de) (1140)**

**Absorbance** : l'essai a été renommé parce qu'il couvre également les impuretés polymériques ; la limite n'a pas été changée.

**Substances apparentées** : la liste de transparence et les limites relatives aux impuretés figurant dans la version précédente de la monographie ont été mises à jour sur la base des données de lot de substances présentes sur le marché ; la liste des impuretés spécifiées décelées par CL a donc été réduite aux impuretés E et G, la limite de « toute autre impureté » a été abaissée à 0,2 pour cent et une SCR pour conformité du système a été introduite.

**Impuretés** : l'impureté I a été supprimée car en pratique cette amine aliphatique n'est pas utilisée en Europe en tant que substance de départ pour la synthèse du clavulanate de potassium.

**Potassium (clavulanate de) dilué (1653)**

**Absorbance** : l'essai a été renommé parce qu'il couvre également les impuretés polymériques ; la limite n'a pas été changée.

**Substances apparentées** : la liste de transparence et les limites relatives aux impuretés figurant dans la version précédente de la monographie ont été mises à jour sur la base des données de lots des substances présentes sur

le marché ; la liste des impuretés spécifiées décelées par CL a donc été réduite aux impuretés E et G, la limite de « toute autre impureté » a été abaissée à 0,2 pour cent et une SCR pour conformité du système a été introduite.

#### **Pravastatine sodique (2059)**

**Substances apparentées** : une impureté additionnelle (impureté G) a été ajoutée comme impureté spécifiée.

#### **Pyridoxine (chlorhydrate de) (0245)**

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL conformément à la politique actuelle, dans le cadre du programme de révision spécial.

#### **Réglisse (racine de) (0277)**

**Ochratoxine A** : un essai a été introduit, la limite étant alignée sur celle proposée dans le projet de règlement (CE) de la Commission dans le document SANCO/00875/2007-rev 2.

#### **Sésame (huile de) raffinée (0433)**

**Eau** : afin d'harmoniser les exigences décrites dans les monographies d'huiles végétales, la méthode de microdosage de l'eau (2.5.32), qui est particulièrement adaptée à de faibles teneurs en eau, a été retenue en remplacement de la méthode de semi-microdosage (2.5.12). Une limite de 0,1 pour cent est appropriée comme critère général de qualité quel que soit l'usage de l'huile. La prise d'essai a été réduite.

#### **Sodium (alginate de) (0625)**

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité** : cette section a été ajoutée. L'alginate de sodium est principalement utilisé comme viscosifiant ; c'est également un liant utilisé dans les formes solides. Par conséquent, un essai de viscosité apparente a été ajouté.

#### **Soja (huile de) raffinée (1473)**

**Eau** : afin d'harmoniser avec les autres huiles végétales, l'essai est effectué quel que soit l'usage de l'huile ; dans la mesure où il n'est pas nécessaire d'utiliser des solvants particuliers pour cette huile, l'information correspondante a été supprimée.

#### **Sulfate ferreux heptahydraté (0083)**

**Solution S** : une nouvelle préparation est décrite parce que la solution est utilisée dans les essais par spectrométrie d'absorption atomique (SAA).

**Aspect de la solution** : cet essai n'étant pas nécessaire, il a été supprimé.

**pH** : le volume de solution à préparer a été augmenté.

**Chlorures, Ions ferriques** : les limites ont été ajustées sur la base des données de lots actuelles.

**Chrome, Cuivre, Nickel** : leur recherche est effectuée par SAA en remplacement de l'essai des métaux lourds qui a été supprimé.

**Manganèse, Zinc** : leur recherche est effectuée par SAA en remplacement des méthodes publiées.

#### **Terbinafine (chlorhydrate de) (1734)**

**Substances apparentées** : la méthode de CL a été modifiée de façon à permettre le contrôle des impuretés E et F.

**Impuretés** : l'impureté spécifiée E et l'impureté non spécifiée F ont été ajoutées.

#### **Théophylline-éthylènediamine anhydre (0300)**

**Titre** : « anhydre » a été ajouté dans le titre (il existe une monographie *Théophylline-éthylènediamine hydratée (0301)*).

**Caractères** : le caractère hygroscopique de la substance a été précisé.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL conformément à la politique actuelle, dans le cadre du programme de révision spécial ; l'essai a été harmonisé avec celui publié dans la monographie *Théophylline (0299)*.

**Métaux lourds** : la méthode C a été remplacée par une méthode alternative conformément à la politique actuelle.

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

#### **Théophylline-éthylènediamine hydratée (0301)**

**Formules** : la formule développée a été introduite.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL conformément à la politique actuelle, dans le cadre du programme de révision spécial ; l'essai a été harmonisé avec celui publié dans la monographie *Théophylline (0299)*.

**Métaux lourds** : la méthode C a été remplacée par une méthode alternative conformément à la politique actuelle.

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

#### **Tournesol (huile de) raffinée (1371)**

**Eau** : afin d'harmoniser les exigences décrites dans les monographies d'huiles végétales, un essai de teneur en eau a été ajouté ; ce critère de qualité est fréquemment demandé par les utilisateurs afin d'améliorer la qualité microbiologique de la préparation finale. La méthode de microdosage de l'eau (2.5.32), qui est particulièrement adaptée à de faibles teneurs en eau, a été retenue. Une limite de 0,1 pour cent est appropriée pour une huile qui n'est pas hygroscopique. Une séparation de phase est observée au-dessus de 0,1 pour cent.

#### **Triglycérides à chaîne moyenne (0868)**

**Définition** : les triglycérides à chaîne moyenne ne sont pas directement obtenus à partir de l'huile extraite de l'albumen de *Cocos nucifera* L. ou d'*Elaeis guineensis* Jacq. Les acides gras obtenus à partir de l'huile sont par la suite estérifiés avec le glycérol. La définition a été révisée pour mieux définir le procédé d'obtention.

#### **Zinc (sulfate de) monohydraté (2159)**

**pH** : les limites acceptables ont été élargies de 4,0 à 5,6.