

# COMMENTAIRES SUR CERTAINS TEXTES RÉVISÉS/ CORRIGÉS PUBLIÉS DANS LE SUPPLÉMENT 6.7

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

### 1. Prescriptions générales

Suite à la création du nouveau chapitre général 5.1.8. *Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral*, il est apparu nécessaire de définir le terme « médicament à base de plantes ». Cette nouvelle définition est fondée sur la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne.

### 2.4.14. Cendres sulfuriques

Ce chapitre a été révisé pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte. Pour information, ce chapitre est désormais interchangeable dans les régions impliquées dans le processus ICH (Q4B Annex 1: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Residue on Ignition/Sulphated Ash General Chapter).

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

Ce chapitre a été révisé pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte. Pour information, ce chapitre est désormais interchangeable dans les régions impliquées dans le processus ICH (Q4B Annex 4A : Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbiological Examination of Non-sterile products : Microbial Enumeration Tests General Chapter).

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

Ce chapitre a été révisé pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte. Pour information, ce chapitre est désormais interchangeable dans les régions impliquées dans le processus ICH (Q4B Annex 4B: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbiological Examination of Non-sterile Products: Tests for Specified Micro-organisms General Chapter).

### 2.6.31. Contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral

L'essai semi-quantitatif décrit ici pour *E. coli* (nombre probable) est identique à celui qui figure actuellement dans l'annexe (disposition spéciale de la Ph. Eur.) du chapitre 5.1.4 harmonisé. Les drogues végétales n'entrant pas dans le champ de l'harmonisation des pharmacopées, il est proposé de transférer cet essai dans le présent chapitre.

L'essai de présence/absence décrit pour *E. coli* et l'essai semi-quantitatif décrit pour les bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaries (nombre probable) sont identiques à ceux actuellement publiés dans le chapitre 2.6.13 harmonisé. Il est proposé de les décrire également dans le présent chapitre.

La méthode proposée pour vérifier l'absence de salmonelles est similaire à celle actuellement publiée dans le chapitre 2.6.13, à cela près qu'elle a été adaptée à la taille accrue de l'échantillon (25 g ou 25 ml au lieu de 10 g ou 10 ml), qui s'est avérée appropriée pour les médicaments à base de plantes. Pour ces médicaments qui présentent naturellement une biocharge élevée, l'emploi de milieu peptoné tamponné au lieu du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja est prescrit, en raison de son meilleur pouvoir tampon.

### 2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales

Ce chapitre a été révisé pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte. Pour information, ce chapitre est désormais interchangeable dans les régions impliquées dans le processus ICH (Q4B Annex 2: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations General Chapter).

### 5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles

La disposition spéciale de la Ph. Eur. concernant la qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral a été supprimée ; cet aspect est en effet désormais traité dans le nouveau chapitre 5.1.8. Une phrase se référant à ce nouveau chapitre a été ajoutée à la fin du document.

En outre, ce chapitre a été révisé pour en indiquer le statut dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées, résultat d'une collaboration entre la

Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte. Pour information, ce chapitre est désormais interchangeable dans les régions impliquées dans le processus ICH (Q4B Annex 4C: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbiological Examination of Non-sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter).

### 5.1.8. Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral

Le chapitre général 5.1.4 comporte (à la fin du tableau 5.1.4.-1. Disposition spéciale de la Ph. Eur.) des recommandations relatives aux médicaments à base de plantes.

Il a cependant été signalé à plusieurs occasions que ces recommandations sont souvent inapplicables aux drogues végétales (symposiums de la DEQM : Herbal Medicinal Products : Quality Evaluation, Nice, novembre 2000 - Microbiological Control Methods in the European Pharmacopoeia, Copenhague, mai 2003).

La question a été discutée par les groupes d'experts chargés de la microbiologie et des drogues végétales, et il est apparu nécessaire, pour traiter le problème dans sa globalité, de créer un groupe de travail spécifique réunissant microbiologistes et spécialistes des plantes. Les propositions de ce groupe de travail ont été intégrées dans le texte qui suit.

*Nombre maximum admissible.* Le facteur 5, qui était traditionnellement appliqué pour calculer le nombre maximum admissible de microorganismes à partir du critère d'acceptation spécifié, a été maintenu dans le présent chapitre pour tenir compte de la variabilité inhérente aux méthodes.

*Catégories.* Les catégories actuellement définies dans le chapitre 5.1.4 donnent lieu à des divergences d'interprétation d'un pays à l'autre, c'est pourquoi il est proposé de les redéfinir comme suit :

- Catégorie A : comprend les médicaments contenant des drogues végétales, avec ou sans excipients, qui sont destinés à la préparation d'infusions ou décoctions avec de l'eau bouillante (exemple : tisanes avec ou sans aromatisants),

- Catégorie B : comprend les médicaments contenant, par exemple, des extraits et/ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont le procédé de production (par exemple par extraction) ou, dans le cas des drogues végétales, de prétraitement (par exemple à la vapeur) permet de réduire le nombre de microorganismes présents jusqu'à un niveau inférieur aux critères spécifiés pour la catégorie,

- Catégorie C : comprend les médicaments contenant, par exemple, des extraits et/ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont le procédé de production (par exemple par extraction à l'éthanol de faible concentration ou à l'eau non bouillante, ou par concentration à basse température) ou, dans le cas des drogues végétales, de prétraitement ne permet pas de réduire suffisamment le nombre de microorganismes présents pour satisfaire aux critères spécifiés pour la catégorie B. Par ailleurs, les limites applicables à *E. coli* pour les produits de la catégorie A et aux bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires pour les produits de la catégorie C ont été assouplies.

Il est à noter que, pour les salmonelles, l'échantillon à examiner a été porté à 25 g ou 25 ml.

Si ce texte est accepté, il ne sera plus fait mention des médicaments à base de plantes dans le chapitre 5.1.4 sous « Disposition spéciale de la Ph. Eur. » Cette disposition spéciale continuera néanmoins de s'appliquer aux formes orales contenant des matières premières d'origine animale ou minérale.

### 5.8. Harmonisation des pharmacopées

Ce chapitre a été révisé dans le contexte de la procédure d'harmonisation des pharmacopées. Les chapitres généraux 2.4.14, 2.6.12, 2.6.13, 2.9.17 et 5.1.4 ont été ajoutés.

## FORMES PHARMACEUTIQUES

### Glossaire (1502)

Des définitions de diverses formes pharmaceutiques ont été indiquées afin de faciliter la compréhension des monographies et chapitres généraux.

### Préparations semi-solides pour application cutanée (0132)

*Uniformité des préparations unidoses* : la monographie a été récemment révisée en vue d'ajouter un essai

d'uniformité des préparations unidoses pour les préparations présentées en récipients unidoses. La portée de l'essai a été élargie aux préparations présentées en récipients doseurs.

*Dispositifs cutanés* : la section a été ajoutée ; ces formes pharmaceutiques ont été récemment développées (utilisant par exemple l'effet analgésique de la capsaïcine) et sont fabriquées de façon similaire aux dispositifs transdermiques.

## VACCINS POUR USAGE HUMAIN

### Vaccin poliomyélitique inactivé (0214)

*Teneur en azote protéique* : pour lever toute ambiguïté, le terme « azote protéique » a été remplacé par « protéines » car l'essai vise à déterminer la teneur en protéines. De plus, une indication a été ajoutée dans la section Production afin de donner la possibilité de ne pas effectuer l'essai sur le lot final si celui-ci a été effectué avec des résultats satisfaisants sur les récoltes monovalentes purifiées ou sur les récoltes monovalentes inactivées.

### Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux, vivant (1057)

### Vaccin rubéoleux vivant (0162)

### Vaccin varicelleux vivant (0648)

*Étiquetage* : la mise en garde relative à une potentielle grossesse a été supprimée ; les données de sécurité sont considérées comme faisant partie du résumé des caractéristiques du produit et par conséquent ne doivent pas figurer dans une monographie de la Pharmacopée.

## PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

### Préparations homéopathiques (1038)

La monographie a été modifiée afin d'exempter les préparations homéopathiques de l'essai d'uniformité des préparations unidoses dans les mêmes conditions que l'essai d'uniformité de teneur.

## MONOGRAPHIES

### Alprénolol (chlorhydrate d') (0876)

#### Amiloride (chlorhydrate d') (0651)

**Substances apparentées** : conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

### Amlodipine (bésilate d') (1491)

**Substances apparentées** : le méthanol a été remplacé par de l'acétonitrile pour dissoudre l'impureté A dans la solution témoin (d) ; la rétention relative de l'impureté A a été supprimée.

### Azapérone pour usage vétérinaire (1708)

**Substances apparentées** : conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

### Belladone (feuille de) (0221)

#### Bouillon blanc (fleur de) (1853)

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

### Carbamazépine (0543)

**Substances apparentées** : le temps d'enregistrement a été prolongé pour permettre la détection de l'impureté F ; les limites pour les impuretés spécifiées A et E ont été élargies à 0,15 pour cent ; l'impureté G a été ajoutée à la liste de transparence comme « Autres impuretés décelables ».

### Carbasalate calcique (1185)

**Substances apparentées** : les méthodes spectrophotométriques pour cet essai et pour celui de l'impureté C ont été remplacées par une CL commune ; l'essai de l'impureté C a été supprimé en conséquence et les limites ont été adaptées sur la base des données de lots actuelles par la nouvelle méthode ; la section Impuretés a été complétée.

### Désoxycortone (acétate de) (0322)

**Substances apparentées** : conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

### Dexaméthasone (0388)

**Pouvoir rotatoire spécifique** : le dioxane a été remplacé par de l'éthanol anhydre pour éviter son emploi ; les limites ont été revues en conséquence.

**Substances apparentées** : les limites ont été révisées sur la base des données de lots actuelles. La procédure CL actuelle a été maintenue, avec de légères modifications ; conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, un critère d'acceptation explicite aux impuretés non spécifiées a été introduit.

**Impuretés** : cette section a été introduite sur la base des données disponibles.

### Dexaméthasone (acétate de) (0548)

**Caractères** : la solubilité dans l'acétone a été supprimée.

**Identification** : le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène pour l'identification IR.

**Pouvoir rotatoire spécifique** : le dioxane a été remplacé par de l'éthanol anhydre pour éviter son emploi.

**Substances apparentées** : l'essai a été révisé afin d'introduire une liste des impuretés et de mettre à jour les limites selon la qualité actuelle des produits.

### Dihydrostreptomycine (sulfate de) pour usage vétérinaire (0485)

**Identification** : la préparation des solutions témoins a été légèrement modifiée pour diminuer la quantité de SCR utilisée.

**Dosage** : la description de la détermination de la teneur du sulfate de streptomycine et du sulfate de dihydrostreptomycine a été clarifiée.

### Éthinylestradiol (0140)

**Caractères** : l'existence d'un polymorphisme a été indiquée pour information.

**Pouvoir rotatoire spécifique** : l'essai a été supprimé car aucun solvant alternatif n'a pu être trouvé pour remplacer la pyridine.

**Substances apparentées** : une nouvelle procédure CL a été introduite ; les limites ont été modifiées de façon à mieux refléter la qualité de production actuelle ; de nouvelles impuretés ont été ajoutées à la liste de transparence.

### Gemfibrozil (1694)

**Substances apparentées** : le tampon a été modifié afin de prévenir une éventuelle précipitation.

### Misoprostol (1731)

**Substances apparentées** : une nouvelle procédure CL, également utilisée pour le dosage, a été introduite. Les limites et la section Impuretés ont été mises à jour sur la base des données de lots actuelles.

**Diastéréoisomères** : l'essai a été révisé et la limite modifiée de façon à mieux refléter la qualité de production actuelle.

### Nitrazépam (0415)

**Identification** : la série d'identifications a été simplifiée (maintien de l'IR uniquement).

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL ; la liste des impuretés a été complétée.

**Métaux lourds** : l'essai a été supprimé, étant donné les faibles posologies d'administration.

### Petit houx (1847)

**Identification C** : les conditions de la CCMHP ont été introduites.

**Dosage** : l'étape finale de purification liquide-liquide a été supprimée car il est apparu que l'évaporation du butanol s'accompagnait d'une dégradation. La procédure

simplifiée s'est avérée plus courte, plus fidèle et plus exacte.

**Stramoine (feuille de) (0246)**

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

**Tétracosactide (0644)**

**Peptides apparentés** : suite à l'établissement du **tétracosactide SCR** lot 3, la notice fournie avec l'étalon de référence a été mise à jour. Le volume de solvant à utiliser pour dissoudre le contenu d'un flacon de SCR est désormais prescrit ; la concentration obtenue tient compte du volume d'expansion dû à la présence d'un excipient dans la SCR. Les concentrations de la solution à

examiner et de la solution témoin (a) ont été adaptées en conséquence.

**Ursodésoxycholique (acide) (1275)**

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

**Impureté C** : la CCM a été conservée pour cet essai ; les solutions témoins (b) et (c) ont été revues afin d'utiliser une quantité moindre d'*acide lithocholique SCR*.

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

Les impuretés H et I ont été ajoutées à la liste de transparence comme « Autres impuretés décelables ».

---

## Actualités de la DEQM

# 134<sup>e</sup> SESSION DE LA COMMISSION EUROPEENNE DE PHARMACOPEE

Strasbourg, France, 30 juin - 1<sup>er</sup> juillet 2009

En ouvrant la 134<sup>e</sup> session de la Commission européenne de Pharmacopée, au nom du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, l'honorable Terry Davis, la directrice de la DEQM, le Dr Susanne Keitel, a rappelé à l'ensemble des membres et observateurs que le Conseil de l'Europe célébrait cette année son 60<sup>e</sup> anniversaire. Dans son discours, le Dr Keitel a évoqué l'histoire du Conseil de l'Europe, « bâti sur les cendres d'une Europe déchirée par la guerre, le Conseil de l'Europe est devenu une Organisation paneuropéenne unique, basée sur des valeurs communes, et qui compte aujourd'hui 47 Etats membres ». Elle a souligné qu'aujourd'hui encore l'Organisation était guidée par les idéaux promus il y a 60 ans par les pères fondateurs du Conseil de l'Europe. L'objectif premier du Conseil de l'Europe est la création, sur l'ensemble du continent, d'un espace juridique et démocratique pour garantir le respect de ses valeurs fondamentales : les droits de l'homme, la démocratie et l'état de droit.

Durant cette session, la Commission européenne de Pharmacopée a adopté 91 monographies et 9 chapitres généraux dont 1 nouveau chapitre général sur les recommandations relatives à l'essai de dissolution (5.17.1) et 2 nouvelles monographies sur le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (2416) et sur le bromure de tiotropium monohydraté (2420), substances actives toujours sous licence et élaborées via la procédure P4, c'est-à-dire en collaboration étroite avec les partenaires industriels concernés.

Les mandats des groupes de travail Règlement intérieur (ROP, *Rules of Procedure*) et Produits de thérapie cellulaire (CTP, *Cell Therapy Products*) ont été adoptés.

Dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées - un travail collaboratif avec la pharmacopée des Etats-Unis (USP) et la Pharmacopée japonaise (JP) - les 6 textes harmonisés pour lesquels un consensus a été signé récemment lors de la réunion du groupe de discussion des pharmacopées (GDP) à Yokohama ont été adoptés.

Autres activités en cours : la Commission a poursuivi ses travaux de préparation de la 7<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne et des éditions suivantes. Afin d'améliorer la facilité d'utilisation de la Pharmacopée Européenne, il a été décidé de regrouper les monographies concernant les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales (y compris les médicaments de médecine traditionnelle chinoise) dans un chapitre séparé du 1<sup>er</sup> volume. Ce changement sera mis en application à partir de la 7<sup>e</sup> Edition.

Par souci de régularité entre les titres de monographies, la Commission a décidé que le degré d'hydratation et le sel devront être indiqués et que les noms de DCI modifiés devront être fournis de façon plus cohérente. Au vu des conséquences de ces modifications sur les procédures d'enregistrement et afin de fournir aux parties concernées un temps d'adaptation suffisant, les titres nouvellement définis seront publiés dans Pharmeuropa en temps voulu, avant leur mise en application. Il est prévu à l'heure actuelle de les intégrer dans la 8<sup>e</sup> Edition de la Pharmacopée Européenne, pour une entrée en vigueur en janvier 2014.

Par souci de préservation de l'environnement, la Commission a décidé que sa prochaine réunion se tiendrait sans papier. Cette mesure aura, en outre, pour conséquences un certain nombre d'avantages organisationnels : une plus grande efficacité du partage d'informations, un accès aux documents simple et rapide et une plus grande souplesse dans la gestion des points à l'ordre du jour de la session.

La Commission a été informée de l'intention de la DEQM de ne publier qu'une version électronique de Pharmeuropa à l'avenir. Cette évolution permettra de préparer plus rapidement les monographies à publier et d'améliorer l'accessibilité à la publication en dehors de l'Europe.