

Commentaires sur les textes révisés publiés dans la 7^e Edition

Des informations relatives aux révisions des textes adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de décembre 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

2.5.24. Dioxyde de carbone dans les gaz

La définition a été révisée en ce qui concerne l'absorption de la lumière par les gaz.

2.5.25. Monoxyde de carbone dans les gaz

Le procédé II a été révisé concernant l'absorption de la lumière par les gaz.

2.5.35. Protoxyde d'azote dans les gaz

Ce chapitre général a été révisé car les appareils à double source infrarouge actuellement décrits dans la Ph. Eur. ne sont plus commercialisés ; les chapitres sur le monoxyde de carbone et le dioxyde de carbone dans les gaz (2.5.25 et 2.5.24) ont déjà été révisés pour la même raison (supplément 6.3).

2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain

A la suite des commentaires reçus lors de la publication dans Pharmeuropa, la faisabilité de l'élargissement du champ d'application aux substrats cellulaires destinés à la production de produits biologiques pour usage humain a été reconsidérée. Le texte révisé couvre donc uniquement les vaccins viraux pour usage humain, mais tient compte des nouveaux substrats de production basés sur des systèmes de cellules d'insecte.

Spiroplasma (lot de semence) : il doit être établi que les lots de semence dérivés de systèmes de cellules d'insecte sont exempts de spiroplasma.

Recherche d'autres agents étrangers sur cultures

cellulaires (Lot de semence et récoltes de virus) : la section est clarifiée ; la réalisation de l'essai sur un 3^e système de cellules est exigée si le virus est produit dans un système de cellules autre qu'un système simien ou humain.

Virus aviaires (lot de semence et récoltes de virus) : il est précisé que l'essai doit être effectué si le lot de semence virale est multiplié sur des tissus aviaires ou si la récolte de virus est multipliée sur des tissus aviaires primaires.

Virus d'insecte (lot de semence et récoltes de virus) : cette nouvelle section traite de la recherche d'agents étrangers dans les semences issues de cellules d'insecte. Le principe de cet essai est d'utiliser les cellules d'au moins une lignée, différente de celle utilisée en production, sensible aux virus d'insecte et permettant la détection des arbovirus humains.

Recherche d'autres agents étrangers sur cultures

cellulaires (culture cellulaire de production : cellules témoins) : ce nouveau paragraphe traite du contrôle des cellules témoins issues de systèmes de production utilisant des cellules d'insecte. Comme précédemment, au moins une lignée cellulaire est contrôlée pour détecter des arbovirus humains et des virus spécifiques aux insectes.

2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires

Aspergillus niger a été remplacé par *Aspergillus brasiliensis* suite à la reclassification des souches ATCC 16404 et ATCC 9642. Cette modification n'a aucun impact sur la caractérisation du microorganisme et la réalisation de l'essai.

2.7.14. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A

Essai in vitro : le vaccin de l'hépatite A (inactivé, non adsorbé) PBR a été introduit ; il constitue une préparation de référence appropriée. L'établissement du lot 1 de vaccin de l'hépatite A (inactivé, non adsorbé) PBR a fait l'objet d'une étude de grande envergure dans le cadre du Programme de standardisation biologique de la DEQM et a été soutenu par le Conseil de l'Europe et la Commission Européenne. Le rapport de cette étude a été publié dans Pharmeuropa Bio & Scientific Notes 2010-1.

5.1.2. Indicateurs biologiques de stérilisation

Certains noms de microorganismes ont été modifiés conformément à la nomenclature bactérienne actuelle. Certaines exigences ont été harmonisées avec celles de la norme EN ISO 11138.

5.1.3. Efficacité de la conservation antimicrobienne

Aspergillus niger a été remplacé par *Aspergillus brasiliensis* suite à la reclassification des souches ATCC 16404 et ATCC 9642. Cette modification n'a aucun impact sur la caractérisation du microorganisme et la réalisation de l'essai.

Critères d'acceptation : les titres des tableaux 5.1.3.-1 à 5.1.3.-3 ont été clarifiés de façon à mieux refléter les préparations pharmaceutiques respectivement concernées. Les critères spécifiques à assigner à ces préparations seront ainsi plus clairs pour les utilisateurs.

Critère « pas d'augmentation » : il est désormais précisé que la réduction logarithmique correspondant au critère « pas d'augmentation » est calculée par rapport à la lecture précédente.

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

Des losanges noirs ont été ajoutés pour indiquer que la disposition spéciale de la Ph. Eur. et la référence au chapitre 5.1.8 sont des exigences locales, car ces indications ont été omises par inadvertance lors de la précédente révision. Pour de plus amples informations, se reporter au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées.*

5.2.3. Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain

A la suite des commentaires reçus lors de la publication dans Pharmeuropa, la faisabilité de l'élargissement du champ d'application aux substrats cellulaires destinés à la production de produits biologiques pour usage humain a été reconsidérée. Le texte révisé couvre donc uniquement les vaccins pour usage humain, mais tient compte des nouveaux substrats de production basés sur des systèmes de cellules d'insecte.

Tumorigénicité : la stratégie appliquée à cet essai a été modifiée. Elle était basée jusqu'à présent sur un essai *in vitro* suivi d'un essai *in vivo* si le résultat de l'essai *in vitro* est négatif ou s'il n'est pas clairement positif. Cependant, il a été démontré dans plusieurs cas que la corrélation entre les essais *in vitro* et *in vivo* était faible. De plus, la

tumorigénicité est, par définition, le procédé selon lequel des cellules immortalisées forment des tumeurs quand elles sont inoculées à des animaux. Etant donné que les essais *in vitro* ne permettent pas de prédire avec exactitude le phénotype tumorigène des lignées cellulaires, il a été décidé de ne les conserver qu'à des fins de caractérisation. Cette modification va dans le sens de la révision en cours du guideline OMS sur les substrats cellulaires (TRS 878).

Morphologie : le texte a été aligné sur le tableau 5.2.3.-1.

Spiroplasm (lignées de cellules d'insecte) : cette nouvelle section introduit la nécessité de démontrer l'absence de spiroplasm dans les banques de cellules dérivées de systèmes de production à base de cellules d'insecte.

Microscopie électronique (lignées de cellules d'insecte) : cette nouvelle section a été introduite pour combler le manque d'essais généraux concernant les virus, comme les essais décrits dans le chapitre 2.6.16. *Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain*. Dans ce cas, la microscopie électronique sert d'essai général pour identifier les virus susceptibles de se répliquer sans entraîner d'effets cytopathiques dans les cellules d'insecte.

Coculture : cette section a été complétée pour tenir compte des cellules d'insecte utilisées en production. Le principal ajout concerne l'utilisation de 3 lignées cellulaires : une

lignée cellulaire humaine, une lignée simienne et une lignée différente de celle utilisée en production, sensible aux virus d'insecte et permettant la détection des arbovirus humains. De plus, des modifications ont été effectuées pour permettre des essais sur des cellules intactes et/ou lysées, car des essais sur cellules intactes peuvent ne pas être réalisables dans le cas de cellules en suspension servant à la production d'un vaccin. Des changements ont également été effectués pour permettre des essais par hémadsorption et par hémagglutination (alignement sur la révision en cours du guideline OMS sur les substrats cellulaires, TRS 878).

Essais spécifiques de contamination : cette section supplémentaire clarifie les éléments préalablement présentés dans le tableau 5.2.3.-1. L'essai prend en compte l'historique des cellules et l'hôte dont elles sont dérivées. Des techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21) ou des essais sérologiques peuvent être utilisés.

D'autres changements ont pour but de clarifier et d'harmoniser le texte et le tableau 5.2.3.-1.

5.8. Harmonisation des pharmacopées

Les sections 2.2.47, 2.2.54, 2.2.55, 2.4.14 et 5.1.4 ont été revues dans le cadre de l'harmonisation des pharmacopées.

VACCINS POUR USAGE HUMAIN

Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux, vivant (2442)

Vaccin varicelleux vivant (0648)

Dosage. Le vaccin varicelleux vivant PBR a été introduit ; il constitue une préparation de référence appropriée.

L'établissement du lot 1 de vaccin varicelleux vivant PBR a

fait l'objet d'une étude de grande envergure dans le cadre du Programme de standardisation biologique de la DEQM, et a été soutenu par le Conseil de l'Europe et la Commission Européenne. Le rapport de cette étude est disponible dans Pharmeuropa Bio & Scientific Notes 2009-1.

PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES ET MATIÈRES PREMIÈRES POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

Tétra-O-acétyl-mannose (triflate de) pour préparations radiopharmaceutiques (2294)

Substances apparentées : la concentration de la solution à examiner a été augmentée afin d'améliorer la sensibilité de l'essai.

DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

Aigremoine (1587)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté et sa légende a été intégrée au texte de l'identification B.

Angélique (racine d') (1857)

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

Artichaut (feuille d') (1866)

Bouillon blanc (fleur de) (1853)

Coquelicot (pétales de) (1881)

Gingembre (1522)

Ginkgo (feuille de) (1828)

Hamamélis (feuille d') (0909)

Harpagophyton (racine d') (1095)

Houblon (cône de) (1222)

Hydrastis (1831)

Identification B : la légende du dessin de la poudre a été intégrée au texte de l'identification B.

Mauve (fleur de) (1541)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté et sa légende a été intégrée au texte de l'identification B.

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

Mélisse (feuille de) (1447)

Menthe poivrée (feuille de) (0406)

Origan (1880)

Identification B : la légende du dessin de la poudre a été intégrée au texte de l'identification B.

Ortie (feuille d') (1897)

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

Identification C : les conditions opératoires de la CCMHP ont été ajoutées.

Dosage : la méthode a été simplifiée en utilisant un étalon externe.

Petit houx (1847)

Piment de Cayenne (1859)

Pissenlit (racine de) (1852)

Quinquina (0174)

Identification B : la légende du dessin de la poudre a été intégrée au texte de l'identification B.

Réglisse (extrait fluide éthanolique titré de) (1536)

Ochratoxine A : cet essai a été introduit.

Souci (1297)

Identification B : la légende du dessin de la poudre a été intégrée au texte de l'identification B.

PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)

Cette monographie a été révisée pour introduire de nouvelles méthodes de fabrication homéopathique pour les dilutions liquides (y compris les dilutions liquides de triturations), les triturations, les codéconcentrations et les macérats glycélinés. Toutes les méthodes de fabrication ont été réorganisées et renumérotées en utilisant un système plus flexible permettant de classer les méthodes selon le type de préparation. Lorsqu'une méthode est issue d'une pharmacopée nationale, sa provenance est indiquée. Pour les méthodes adaptées de la pharmacopée homéopathique allemande (Homöopathisches Arzneibuch; HAB), le numéro et le titre des méthodes équivalentes de la HAB sont

indiqués pour plus de commodité. De nouvelles méthodes ont été élaborées pour certaines pratiques de fabrication courantes en Europe et non décrites dans les pharmacopées ; ceci concerne les méthodes 3.1.3, 3.2.3, 4.2.2, 5.1.4 et 5.1.5. Un tableau donnant les correspondances entre les anciennes et la nouvelle numérotation est disponible dans la base de données Knowledge.

Préparations homéopathiques (1038)

La monographie générale a été révisée pour établir un lien entre les méthodes de fabrication et la préparation de formes pharmaceutiques, et pour indiquer plus précisément quelles sont les méthodes couvertes par ces dispositions.

MONOGRAPHIES

Acétylsalicylique (acide) (0309)

Substances apparentées : un paragraphe pour l'identification de l'impureté C et les rétentions relatives des impuretés spécifiées ont été introduits ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale > 2 g/jour.

Impuretés : les impuretés A, B, C, D, E et F sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Aciclovir (0968)

Substances apparentées : une CL remplace la CCM et la CL précédemment décrites ; la limite pour les impuretés non spécifiées et la limite d'exclusion ont été diminuées à 0,05 pour cent et 0,03 pour cent respectivement.

Impuretés : les impuretés A, B, C, F et G sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées, avec les impuretés I, J, K, N, O et P nouvellement introduites ; les impuretés L et M ont été ajoutées et sont listées comme autres impuretés décelables ; les impuretés D, E et H ont été supprimées car elles n'ont jamais été retrouvées dans les lots de production.

Aluminium (oxyde d') hydraté (0311)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la section a été ajoutée avec les CLF suivantes pour l'oxyde d'aluminium hydraté utilisé comme adsorbant : distribution de la taille des particules par diffraction laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique), surface spécifique.

Ambroxol (chlorhydrate d') (1489)

Substances apparentées : des informations sur l'identification et la rétention relative de l'impureté B ont été indiquées ; l'essai a été révisé conformément à la

politique actuelle ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale ≤ 2 g/jour.

Impuretés : les impuretés A, B, C, D et E sont maintenant désignées comme autres impuretés décelables.

Aminoglutéthimide (1291)

Identification : la méthode de préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un paragraphe sur l'identification de l'impureté A et un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées ont été introduits.

Antithrombine III humaine (concentré d') (0878)

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont 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 bactériennes 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'Agence européenne des médicaments (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 et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes.

Aprotinine (0580)

Aprotinine (solution concentrée d') (0579)

Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations. Une modification d'ordre rédactionnel a été apportée aux indications relatives à la santé des animaux utilisés pour préparer l'aprotinine, pour les aligner sur celles de monographies similaires.

Pyroglutamyl-aprotinine et composés apparentés : suite à l'établissement de l'aprotinine pour conformité du système SCR Lot 1, la préparation de la solution témoin a été modifiée conformément aux indications données dans la notice. Le gradient a été présenté conformément à la politique générale.

Ascorbate sodique (1791)

Substances apparentées : les impuretés C et D, déterminées avec des étalons externes, sont exclues du calcul du total.

Cuivre, Fer, Nickel : modification de la précision des limites, conformément à la politique générale.

Ascorbique (acide) (0253)

Essai de l'impureté E : cet essai a été modifié pour permettre de mesurer la neutralité des solutions à l'aide d'un pH-mètre ou de papier indicateur universel.

Substances apparentées : les impuretés C et D, déterminées avec des étalons externes, sont exclues du calcul du total.

Cuivre, Fer : modification de la précision des limites, conformément à la politique générale.

Azithromycine (1649)

Substances apparentées : un facteur de correction pour l'impureté G a été introduit et sa limite a été modifiée.

Bénazépril (chlorhydrate de) (2388)

Caractères : une mention sur l'hygroscopicité a été ajoutée.

Perte à la dessiccation : la limite a été augmentée sur la base de nouvelles données de lots.

Conservation : cette section a été modifiée en raison du caractère hygroscopique de la substance.

Buflomédil (chlorhydrate de) (1398)

Identification : la méthode de préparation des échantillons a été supprimée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un paragraphe sur l'identification des impuretés a été introduit ; les rétentions relatives des impuretés ont été introduites ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Impuretés : les impuretés A, B et C sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Calcium (acétate de) anhydre (2128)

Aspect de la solution, fluorures, fer : ces essais ont été ajoutés.

Magnésium et métaux alcalins : cet essai a été supprimé.

Arsenic : la limite a été augmentée à 3 ppm.

Aluminium, Fer, Potassium, Sodium, Strontium : ces essais ne sont prescrits que pour des usages spécifiques.

Baryum, Magnésium, Potassium, Sodium, Strontium : la précision des limites a été modifiée, conformément à la politique actuelle.

Métaux lourds : la limite a été diminuée à 10 ppm.

Dosage : la méthode a été remplacée.

Captopril (1079)

Solubilité : la solubilité dans l'eau a été corrigée.

Identification : une référence croisée avec l'essai du pouvoir rotatoire spécifique a été ajoutée.

Substances apparentées : la précédente méthode par CL a été remplacée par une CL à gradient qui permet le contrôle d'impuretés supplémentaires.

Impureté F : un essai par CG a été ajouté pour le contrôle de l'épi-captopril.

Conservation : cette section a été supprimée, le captopril n'étant pas une substance hygroscopique.

Impuretés : les impuretés A à F sont désormais désignées comme impuretés spécifiées et les impuretés G, H, I, J, L, M, N et O comme autres impuretés décelables.

Carraghénanes (2138)

Viscosité apparente : une température d'essai de 75 °C était spécifiée auparavant. Celle-ci est inférieure à la température de fusion / dissolution des carraghénanes. La dispersion doit d'abord être chauffée à 80 °C avant de mesurer la viscosité à 75 °C. Dans ces conditions, il n'apparaît pas de gélification de la solution à 15 g/L et donc il ne se produit pas d'interférence dans l'essai.

Chlorocrésol (0384)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

La limite d'exclusion a été exprimée conformément à la politique actuelle.

Chymotrypsine (0476)

Trypsine : une concentration 5 fois plus faible en tampon est en fait suffisante dans cet essai ; le volume de *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane pH 8,1 R* utilisé a donc été réduit à 0,01 mL.

Cladribine (2174)

Solution S : la description de la solution a été déplacée dans l'essai de l'aspect de la solution.

pH : cet essai a été supprimé.

Substances apparentées : le gradient a été présenté conformément à la politique générale ; il est précisé que le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) est utilisée pour identifier les impuretés.

Étiquetage : la rubrique a été ajoutée pour le cas où la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

Clétopride (malate de) (1303)

Identification : la méthode de préparation des échantillons a été supprimée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : l'exigence de conformité du système et le libellé de l'essai ont été alignés avec la politique actuelle ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale ≤ 2 g/jour.

Impuretés : les impuretés A à C sont maintenant désignées comme autres impuretés décelables.

Codéine (phosphate de) hémihydraté (0074)

Substances apparentées : les impuretés B et E sont désormais à quantifier en tant que somme, leur séparation étant délicate.

Complexe prothrombique humain (0554)

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont 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 bactériennes 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'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille 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 et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes.

Danaparoïde sodique (2090)

Définition et Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations. Les indications relatives à l'origine de la substance ont par conséquent été déplacées sous Définition et un paragraphe a été ajouté concernant la santé des animaux utilisés pour préparer le danaparoïde sodique.

Facteur VII de coagulation humain (1224)

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont 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 bactériennes 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'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille 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 avec la production actuelle et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes.

Facteur IX de coagulation humain (1223)

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont 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 bactériennes 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'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille 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 et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes. La teneur maximale en endotoxines concorde avec celle de la monographie *Facteur VIII de coagulation humaine (0275)* publiée dans le supplément 6.6 de la Ph. Eur.

Facteur XI de coagulation humain (1644)**Facteur Willebrand humain (2298)**

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont 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 bactériennes 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'Agence européenne des médicaments (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 avec la production actuelle et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes.

Fibrinogène humain (0024)

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont 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 bactériennes 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'Agence européenne des médicaments (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 avec la production actuelle et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes. Comme il existe des préparations de fibrinogène humain de différentes concentrations sur le marché, la teneur maximale en endotoxines est exprimée en Unités Internationales d'endotoxines par milligramme de fibrinogène, plutôt que par millilitre de préparation à examiner.

Flucytosine (0766)

Teneur : la limite inférieure a été augmentée au vu des résultats de lots actuels et conformément aux instructions du guide technique.

Identification B : la CCM utilisée auparavant à la fois pour l'identification et l'essai des substances apparentées est désormais décrite seulement pour l'identification et a été légèrement modifiée.

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

Fluorures : la description de l'essai a été révisée pour faire référence à la méthode générale 2.2.36. *Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective.*

Impuretés : la rubrique, montrant les impuretés contrôlées par la CL, a été introduite.

Fluoxétine (chlorhydrate de) (1104)

Identification : la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un paragraphe sur l'identification des impuretés a été introduit ; le rapport pic/vallée a été modifié pour être cohérent avec sa définition dans le chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique.*

Fluspirilène (1723)

Identification : la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : l'essai a été rédigé conformément à la politique actuelle.

Fosfomycine calcique (1328)

Identification par IR : le spectre de référence a été remplacé par une SCR.

Fosinopril sodique (1751)

Substances apparentées : les rétentions relatives des impuretés I et K ont été corrigées dans la méthode A ; le critère de conformité du système de l'essai pour les impuretés C et D a été modifié ; les impuretés C et D de fosinopril SCR sont préparées en solutions séparées afin de permettre leur quantification.

Métaux lourds : le solvant a été remplacé.

Ganciclovir (1752)

Eau : des informations ont été ajoutées en raison de la solubilité limitée de la substance dans le réactif.

Glycérol (monocaprylocaprate de) (2392)

Dosage : le mode de calcul a été modifié pour plus de clarté.

Gonadotropine chorionique (0498)

Définition et Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale et leur présentation. Les informations relatives à l'origine de la substance ont par conséquent été déplacées sous Définition.

Héparine calcique (0332)

Héparine sodique (0333)

Suite aux accidents survenus en 2008 en raison d'une contamination, ces monographies ont fait l'objet d'une révision de fond visant à assurer un contrôle approprié de la qualité de l'héparine non fractionnée. Le style et la présentation ont également été mis en conformité avec la version actuelle du Guide de rédaction.

Définition : compte tenu de la qualité des lots d'héparine actuellement sur le marché, l'activité minimale spécifiée a été relevée, après enquête auprès des fabricants européens ; une seule qualité d'héparine est par ailleurs désormais décrite, la double spécification du texte actuel ne reflétant plus la situation en Europe.

Production : les essais par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et électrophorèse capillaire qui avaient été introduits lors de la 1^{re} étape de la révision (en application depuis le 1^{er} août 2008) ont été supprimés de cette section, des essais détaillés étant désormais décrits sous Identification et Essai. Des dispositions ont par ailleurs été introduites pour souligner la nécessité d'appliquer un système de management de la qualité fiable pendant l'ensemble du processus de production et, conformément à la pratique actuelle parmi les fabricants européens, de confirmer l'identité de l'espèce source ainsi que l'absence de matériel provenant d'espèces contaminantes potentielles. Ces monographies ont également été révisées en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations dans les monographies. Les indications relatives à l'origine de la substance ont par conséquent été déplacées sous Définition et un paragraphe a été ajouté concernant la santé des animaux utilisés pour préparer l'héparine.

Identification : le pouvoir rotatoire spécifique et l'électrophorèse de zone ont été remplacés par des méthodes hautement spécifiques, la RMN ¹H et une chromatographie liquide à échange d'anions forts (CLHP-SAX). Le choix de la RMN ¹H a été motivé par le fait qu'elle permet non seulement d'identifier l'héparine, mais aussi d'alerter les utilisateurs sur la présence éventuelle de contaminants. Pour l'héparine sodique, l'identification du contre-ion est désormais effectuée sur la base de l'essai du sodium par spectrométrie d'absorption atomique figurant sous Essai.

Impuretés nucléotidiques : la limite a été renforcée au vu de la qualité actuelle des lots.

Protéines : la méthode de Lowry a été introduite en remplacement de la mesure de l'absorbance.

Substances apparentées : un essai par CLHP-SAX a été introduit. Il permet de différencier les contaminants naturels liés au procédé de production (tels que le sulfate de dermatan et le sulfate de chondroïtine) des contaminants résultant d'une synthèse chimique. Une limite, établie sur la base des données de lots actuelles, a été indiquée pour la teneur totale en sulfate de dermatan et sulfate de chondroïtine, qui sont coélués.

Azote : une limite inférieure a été introduite au vu des données de lots actuelles.

Métaux lourds : la méthode C a été remplacée par la

méthode F, conformément à la politique générale définie pour l'essai des métaux lourds.

Cendres sulfuriques : compte tenu de la spécificité des nouveaux essais introduits dans la monographie, cet essai, devenu redondant, a été supprimé.

Hydrocortisone (0335)

Substances apparentées : sur la base de données de lots actuelles, la limite de l'impureté G a été augmentée.

Immunoglobuline humaine normale (0338)

Immunoglobuline A : étant donné que la teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) doit être indiquée sur l'étiquette, une détermination de la teneur en immunoglobuline A par une méthode immunochimique appropriée a été introduite dans la monographie.

Insuline humaine (0838)

Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale et leur présentation. Un paragraphe a par conséquent été ajouté concernant la santé des animaux utilisés pour préparer l'insuline humaine.

Ioxaglique (acide) (2009)

Substances apparentées : conformément à la politique actuelle, l'identification des pics a été déplacée des exigences de conformité du système vers un paragraphe pour l'identification des impuretés ; les temps de rétention et rétentions relatives ont été déplacés des exigences de conformité du système vers un paragraphe à part.

Isoprénaline (chlorhydrate d') (1332)

Identification : la méthode de préparation des échantillons a été supprimée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : le critère de conformité a été modifié pour être en accord avec la politique actuelle ; les rétentions relatives de l'impureté A et de l'orciprénaline ont été introduites ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale ≤ 2 g/jour.

Isotrétinoïne (1019)

Identification : l'identification UV a été supprimée.

Substances apparentées : la méthode et les limites ont été mises à jour.

Dosage : le dosage a été modifié afin de réduire l'utilisation de solvants/réactifs toxiques.

Conservation : l'indication de la température a été supprimée, la mention « sous gaz inerte » a été ajoutée.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Itraconazole (1335)

Substances apparentées : la possibilité d'utiliser une colonne ayant une granulométrie de 3,5 μ m a été ajoutée.

Lévodropropizine (1535)

Impureté C : la limite pour cette impureté a été diminuée à 5 ppm; un rapport signal/bruit a été introduit comme critère de conformité du système.

Lisinopril dihydraté (1120)

Identification par IR : la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un nouvel étalon de référence a été introduit pour permettre l'attribution du pic dû à l'impureté F ; les critères de conformité du système ont été

modifiés : la résolution entre les pics dus aux impuretés B et A a été introduite et le rapport pic/vallée entre l'impureté E et le lisinopril a été diminué de 9 à 7 ; un critère d'acceptation explicite a été introduit pour les impuretés non spécifiées.

Méclozine (dichlorhydrate de) (0622)

Caractères : l'aspect de la substance a été modifié car la substance est désormais décrite comme légèrement hygroscopique.

Identification : dans l'identification B, la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle ; la CCM de l'identification C a été modifiée pour éviter l'utilisation du chlorure de méthylène.

Aspect de la solution : l'essai a été supprimé car la substance n'est pas utilisée par voie parentérale.

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

Impuretés : la liste de transparence a été introduite.

Méthylphénobarbital (0189)

Teneur : la limite inférieure a été diminuée au vu de la répétabilité obtenue après le changement du solvant du dosage.

Identification C : le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène, moins toxique.

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

Dosage : le procédé a été modifié afin d'éviter l'utilisation de la pyridine.

Impuretés : une rubrique décrivant l'impureté contrôlée par CL a été ajoutée.

Nicotinique (acide) (0459)

Identification : l'identification C a été modifiée pour éviter l'utilisation de réactifs toxiques.

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

Impuretés : la rubrique a été introduite et présente les impuretés contrôlées par l'essai de CL.

Nimésulide (1548)

Identification : la description de la préparation de l'échantillon est supprimée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : les impuretés A à F ont été définies comme spécifiées et peuvent être identifiées grâce à l'étalon de référence correspondant ; l'essai a été rédigé conformément à la politique actuelle ; la limite d'exclusion a été augmentée à 0,05 pour cent afin d'être cohérente avec la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Impuretés : les impuretés A à F sont dorénavant désignées comme impuretés spécifiées tandis que l'impureté G est désignée comme autre impureté décelable.

Ofloxacin (1455)

Substances apparentées : un paragraphe sur l'identification des impuretés a été introduit ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale ≤ 2 g/jour.

Oméprazole sodique (1032)

Identification : les identifications par CCM et par spectrophotométrie UV ont été remplacées par un essai de spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ; un essai de rotation optique a été introduit pour permettre de distinguer le racémique de l'ésoméprazole sodique.

Impureté C : l'essai par CCM a été supprimé car cette impureté peut être dorénavant détectée par l'essai modifié des substances apparentées.

Substances apparentées : une SCR pour identification des impuretés a été introduite ; le temps d'enregistrement de la CL a été prolongé afin de permettre la détection de l'impureté C ; les limites ont été mises à jour.

Impuretés : les impuretés D et E sont dorénavant désignées comme impuretés spécifiées et l'impureté C comme autre impureté décelable.

Pancréas (poudre de) (0350)

Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations ; la section a par conséquent été ajoutée ainsi qu'un paragraphe concernant la santé des animaux utilisés pour préparer la poudre de pancréas.

Phentolamine (mésilate de) (1138)

Teneur : la limite supérieure pour les dosages titrimétriques a été alignée avec les exigences du guide technique.

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

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

Impuretés : les autres impuretés décelables B et C ont été ajoutées.

Phloroglucinol anhydre (2301)

Phloroglucinol dihydraté (2302)

Substances apparentées : une nouvelle méthode CL reflétant les profils d'impuretés des lots actuels a été intégrée.

Sulfates : l'eau a été remplacée par de l'eau distillée.

Métaux lourds : une méthode alternative à la minéralisation de la méthode F a été introduite (méthode H).

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

Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation (1646)

Sodium : la précision de la limite a été modifiée, conformément à la politique générale.

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 la possibilité d'utiliser une méthode *in vitro* comme alternative préférentielle à l'essai des pyrogènes sur le lapin. Des critères d'acceptation sont indiqués pour l'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) car il s'agit de la méthode *in vitro* actuellement utilisée pour les produits plasmatisques. Le remplacement de l'essai des pyrogènes par celui des endotoxines bactériennes 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 plasmatisques, 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'Agence européenne des médicaments (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 avec la production actuelle et les critères d'acceptation approuvés par la FDA pour les endotoxines en remplacement de l'essai des pyrogènes.

Poisson (huile de) riche en acides oméga-3 (1912)

Définition : les changements visent à harmoniser les monographies portant sur des produits similaires. De plus, un 2^d type d'huile est décrit : l'huile de poisson obtenue à partir de poissons des genres *Thunnus* et *Sarda*. La qualité correspondante est reflétée par des limites différentes (dosage, absorbance, indice d'anisidine, indice de peroxyde). L'huile de poisson de type II est utilisée dans l'alimentation des bébés prématurés et des nouveaux-nés.

Indice d'anisidine : une référence au chapitre général 2.5.36 a été ajoutée. Une limite de 15,0 est prescrite pour l'huile de poisson de type II.

Oligomères : un réfractomètre est utilisé pour la détection ; ces détecteurs varient en sensibilité. En outre, de petites variations de température et de débit de phase mobile sont susceptibles de diminuer le rapport signal/bruit. Il est donc indiqué d'injecter une solution à examiner 5 fois plus concentrée.

Étiquetage : le type d'huile de poisson (type I ou II) est indiqué.

Polysorbate 80 (0428)

Indice de peroxyde : la préparation de la solution à titrer a été modifiée.

Oxyde d'éthylène et dioxane : les définitions des valeurs C_{EO} et C_D ont été corrigées.

Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique (1263)

Définition : les limites de teneur ont été modifiées car un dosage par CL est désormais prescrit.

Caractères : il est ajouté que la substance est hygroscopique. Identification : les essais B et E sont suffisants pour la première identification, et l'essai D a été supprimé.

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

Dosage : le titrage a été remplacé par la CL utilisée dans l'essai des substances apparentées.

Conservation : l'utilisation d'un récipient étanche a été ajoutée, la substance étant hygroscopique.

Impuretés : l'impureté A a été désignée comme impureté spécifiée.

Protamine (chlorhydrate de) (0686)

Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations. Un paragraphe a par conséquent été ajouté concernant la santé des animaux utilisés pour préparer le chlorhydrate de protamine. La mention relative à la minimisation du risque de contamination microbienne a été supprimée conformément à la politique générale sur les références croisées, cet aspect étant déjà couvert par le chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale*.

Baryum : la précision de la limite a été modifiée, conformément à la politique générale.

Protamine (sulfate de) (0569)

Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations. Un paragraphe a par conséquent été ajouté concernant la santé des animaux utilisés pour préparer le sulfate de protamine. La mention relative à la minimisation du risque de contamination microbienne a été supprimée conformément à la politique générale sur les références croisées, cet aspect étant déjà couvert par le chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale*.

Rispéridone (1559)

Substances apparentées : de nouvelles impuretés, issues d'une autre voie de synthèse, ont été introduites dans la section Impuretés. Un paragraphe concernant l'identification des impuretés a été ajouté.

Salbutamol (0529)

Substances apparentées : un paragraphe pour l'identification des impuretés B, D, F et G a été introduit ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion est maintenant exprimée par rapport à la surface du pic principal d'une nouvelle solution témoin (c), conformément à la politique actuelle.

Sertraline (chlorhydrate de) (1705)

Identification : un renvoi à l'essai de pureté énantiomérique par CL est indiqué comme alternative à l'essai du pouvoir rotatoire spécifique.

Impureté E : la CCM a été remplacée par une CL conformément à la politique actuelle.

Silice colloïdale anhydre (0434)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la section a été ajoutée avec la CLF suivante pour la silice colloïdale anhydre utilisé comme agent d'écoulement dans les comprimés et les capsules : surface spécifique.

Silice hydrophobe colloïdale (2208)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la section a été ajoutée avec la CLF suivante pour la silice hydrophobe colloïdale utilisée comme agent d'écoulement dans les comprimés et les capsules : surface spécifique.

Silice pour usage dentaire (1562)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la section a été ajoutée avec la CLF suivante pour la silice pour usage dentaire utilisée comme abrasif : surface spécifique.

Sodium (hyaluronate de) (1472)

Définition et Production : cette monographie a été révisée en vue d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations. Les indications relatives à l'origine de la substance ont par conséquent été déplacées sous Définition et un paragraphe a été ajouté concernant la santé des animaux utilisés pour préparer l'hyaluronate de sodium.

Fer : la précision de la limite a été modifiée conformément à la politique générale.

Sodium (lactate de), solution de (1151)

Définition : elle a été révisée afin de clarifier que la 1^{re} partie de l'exigence se rapporte à la teneur déclarée sur l'étiquette alors que la 2^e partie se rapporte à la teneur mesurée sous Dosage.

Aluminium : la concentration de la solution à examiner a été augmentée afin que la courbe de calibration soit dans la fourchette complète des résultats attendus.

Solutions pour hémodialyse (0128)

Aluminium : la façon d'ajuster le pH a été indiquée.

Sodium : cette monographie a été révisée par analogie avec la révision de la monographie Solutions pour hémofiltration et hémodiafiltration (0861). Le sodium émettant sous la forme d'un doublet à 589,0 nm et 589,6 nm, ces 2 longueurs d'onde ont été indiquées.

Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration (0861)

Définition : l'ajout de tout type d'antioxydant est interdit ; par conséquent l'exemple des métabisulfites n'a pas lieu d'être.

Hydroxyfurfural : l'essai ne doit être effectué que si du glucose est ajouté à la préparation.

Aluminium : la façon d'ajuster le pH a été indiquée.

Sodium : la méthode de spectrométrie d'absorption atomique a été remplacée par une méthode de spectrométrie d'émission atomique. Le sodium émettant sous la forme d'un doublet à 589,0 nm et 589,6 nm, ces 2 longueurs d'onde ont été indiquées.

Lactates et bicarbonates : le fournisseur de la colonne recommande de ne pas dépasser la température de 65 °C. A 85 °C la colonne vieillit prématurément. Des données comparatives ont montré que l'exactitude et la fidélité à 60 °C étaient similaires à celles obtenues à 85 °C. Le léger décalage des temps de rétention n'a pas d'impact sur la résolution. Par conséquent la température de la colonne a été abaissée à 60 °C.

Somatostatine (0949)

Définition : suite à l'établissement des derniers lots de *somatostatine SCR*, en raison d'un risque de surestimation de la teneur des lots de somatostatine, la teneur maximale autorisée a été augmentée à 104 pour cent.

Spirolactone (0688)

Identification : l'IR est désormais réalisé à l'état solide pour éviter l'usage du chloroforme ; comme la substance présente le phénomène du polymorphisme, la procédure de recristallisation correspondante a été ajoutée.

Pouvoir rotatoire spécifique : le chloroforme a été remplacé par de l'éthanol à 96 pour cent ; les limites ont été modifiées en conséquence.

Substances apparentées : une nouvelle méthode de CL couvrant toutes les impuretés potentielles a été développée. En conséquence, une section Impuretés a été ajoutée.

Dosage : la méthode par absorbance a été remplacée par une CL ; les limites de teneur ont été ajustées en conséquence.

Sulfinpyrazone (0790)

Identification C : la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

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

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

Impuretés : l'impureté spécifiée C a été ajoutée.

Talc (0438)

Calcium et Plomb : la précision des limites a été modifiée, conformément à la politique générale.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la section a été ajoutée avec les CLF suivantes pour le talc utilisé comme lubrifiant ou agent d'écoulement dans les comprimés et les capsules et comme anticollant dans les comprimés enrobés et pelliculés : distribution de la taille des particules par diffraction laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique) et surface spécifique.

Timolol (maléate de) (0572)

Identification C : la CCM précédemment décrite pour l'essai des substances apparentées a été adaptée aux seules fins de l'identification.

Pureté énantiomérique : la limite a été présentée conformément à la pratique actuelle.

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

Impuretés : la liste des impuretés a été modifiée en parallèle à la révision de l'essai des substances apparentées.

Titane (dioxyde de) (0150)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la section a été ajoutée avec les CLF suivantes pour le dioxyde de titane utilisé comme opacifiant dans les formes pharmaceutiques orales solides et dans les préparations pour application cutanée : distribution de la taille des particules par diffraction laser (les particules sont trop fines pour permettre le tamisage) et masse volumique vrac et après tassement. Les essais ont été ajoutés car le dioxyde de titane est commercialisé sous la forme d'une poudre fine dont la taille des particules est de l'ordre de quelques microns ou sous forme de poudre agglomérée. Il peut cristalliser sous 2 formes : anatase et rutile, qui présentent des propriétés physiques différentes, par exemple la masse volumique.

 α -Tocophéryle (concentrat d'acétate d'), forme pulvérulente (0691)

Identification : la CG utilisée pour le dosage a été ajoutée comme première identification ; la CCM actuellement décrite, utilisant de l'éther, a été conservée uniquement comme seconde identification.

Substances apparentées : cet essai a été supprimé car il doit être effectué au niveau du principe actif (monographie *Acétate de tout-rac- α -tocophéryle (0439)*).

Dosage : la colonne GC remplie, devenue obsolète, a été remplacée par une colonne capillaire ; les conditions opératoires décrites pour l'*acétate de tout-rac- α -tocophéryle (0439)* sont utilisées.

Tolbutamide (0304)

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

Métaux lourds : la limite a été diminuée au vu de la dose journalière et de la durée du traitement.

Conservation : l'indication d'une conservation en récipient étanche a été ajoutée.

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

Trétinoïne (0693)

Identification : l'identification UV a été supprimée.

Substances apparentées : la méthode et les limites ont été mises à jour.

Perte à la dessiccation : les conditions sont maintenant harmonisées avec celles de la monographie *Isotrétinoïne (1019)*.

Dosage : le dosage a été modifié afin de réduire l'utilisation de solvants/réactifs toxiques.

Conservation : l'indication de la température a été supprimée, la mention « sous gaz inerte » a été ajoutée.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Trifusol (1377)

Identification : la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un paragraphe sur l'identification des impuretés et un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées ont été introduits ; les

réentions relatives des impuretés non spécifiées A, C et D ont été supprimées ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale ≤ 2 g/jour.

Tropicamide (1159)

Identification C : la description de la préparation a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

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

Acide tropique : l'essai a été supprimé parce que l'impureté C est maintenant détectée par la CL de l'essai des substances apparentées.

Impuretés : l'impureté spécifiée D a été ajoutée.

Trypsine (0694)

Définition : cette monographie a été révisée en vue

d'harmoniser les informations relatives à ou aux espèces sources des substances d'origine humaine ou animale ainsi que la présentation de ces informations. Une modification d'ordre rédactionnel a par conséquent été apportée aux indications relatives à l'origine de la substance sous Définition, pour les aligner sur celles de monographies similaires.

Étiquetage : la section a été harmonisée avec la monographie *Chymotrypsine (0476)*.

Zolpidem (tartrate de) (1280)

Substances apparentées : la rétention relative de l'impureté A a été introduite ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été adaptée aux exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* pour une dose journalière maximale ≤ 2 g/jour.

Impuretés : l'impureté A est maintenant désignée comme autre impureté décelable.