

## Commentaires sur les textes révisés publiés dans le supplément 7.4

Des informations relatives aux révisions des textes adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de mars 2011 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

*Indication de la teneur admise en impuretés :*

le paragraphe a été modifié pour expliciter la nouvelle manière d'exprimer les critères d'acceptation.

#### 2.9.25. Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses

Un nouvel appareillage (B) est décrit dans ce chapitre.

#### 2.9.40. Uniformité des préparations unidoses

La procédure pour les préparations semi-solides a été indiquée ; la définition de *T* améliorée a été fournie ; la définition de *W* a été modifiée afin de concerner les unités de prise examinées dans l'essai de variation de masse.

#### 2.9.41. Friabilité des granulés et des sphéroïdes

Les dimensions dans la figure 2.9.41.-2 ont été corrigées.

#### 5.2.8. Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire

Ce chapitre est identique à la « Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire » - Révision 3 (EMA/410/01 rev.3).

Cette 3<sup>e</sup> révision a été réalisée pour prendre en compte les progrès de la science dans le domaine des encéphalopathies spongiformes transmissibles, ainsi que l'évolution concernant l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans le monde.

En ce qui concerne le classement des pays ou régions en

fonction de leur risque d'ESB, le chapitre révisé se réfère aux règles établies par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), qui remplacent la précédente classification RGE. Néanmoins, la classification RGE actuelle s'applique pour les pays qui ont été classés selon les critères RGE mais qui ne le sont pas encore selon les critères de l'OIE, pour autant qu'un changement important de leur risque d'ESB ne puisse être prouvé.

La présente révision introduit de nouveaux critères relatifs à la provenance et au traitement des gélatines et des dérivés sanguins d'origine bovine utilisés dans la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire, ainsi qu'une nouvelle sous-section sur les peptones.

La note explicative révisée remplace la précédente révision de la note explicative (EMA/410/01 Rév. 2 publiée dans le Journal officiel de l'Union européenne C 24 du 28.1.2004, p. 6). De même, le présent chapitre remplace la version précédente, initialement publiée dans la 5<sup>e</sup> Edition.

Le chapitre révisé a été adopté par la Commission européenne de Pharmacopée par correspondance le 3 mai 2011, par le biais de la procédure de mise en application rapide (voir Résolution AP-CPH (11) 5 du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) (Accord Partiel)). La date de mise en application des versions révisées a été fixée au 1<sup>er</sup> juillet 2011, pour le chapitre comme pour la note explicative.

#### 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique

*Expression des critères d'acceptation :* cette section a été ajoutée pour expliciter la nouvelle manière d'exprimer les critères d'acceptation.

#### 5.16. Cristallinité

*Introduction :* « classes cristallines » a été supprimé.

### FORMES PHARMACEUTIQUES

#### Préparations buccales (1807)

*Préparations muco-adhésives :* les films bucco-gingivaux sont désormais décrits dans cette sous-section.

*Films orodispersibles :* la sous-section a été ajoutée.

#### Préparations vétérinaires liquides pour application cutanée (1808)

Des modifications relatives au moment du traitement ont été apportées aux rubriques précédemment intitulées Préparations pour trempage mammaire et Préparations pour pulvérisation mammaire.

### DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

#### Prêle (tige de) (1825)

*Identifications A et B :* les descriptions macroscopique et microscopique ont été améliorées pour permettre une meilleure distinction entre *Equisetum arvense* et d'autres espèces de prêle.

*Equisetum palustre :* un ERV d'*Equisetum palustre* a été introduit pour faciliter l'identification des falsifications.

## MONOGRAPHIES

### Alcools de graisse de laine (0593)

**Définition** : compte tenu du fait que différents antioxydants peuvent être utilisés par les producteurs pour prolonger la période d'utilisation des alcools de graisse de laine, il a été décidé d'élargir le champ d'application de la monographie à tous les antioxydants appropriés ; la pertinence de l'antioxydant est évaluée et justifiée par le fabricant ; par conséquent, l'essai du butylhydroxytoluène a été supprimé.

**Point de fusion** : la limite a été abaissée (au minimum 56 °C) et les conditions dans lesquelles le tube capillaire est maintenu après remplissage ont été adaptées.

**Indice de saponification** : la taille de l'échantillon à examiner a été augmentée à 10,00 g pour améliorer l'exactitude et la répétabilité de l'essai.

**Dosage** : la méthode gravimétrique a été remplacée par une CG, plus appropriée en termes de répétabilité et de spécificité ; cette méthode est dérivée de celle décrite dans la monographie *Cholestérol (0993)*.

**Étiquetage** : la section a été supprimée (voir monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*).

### Amlodipine (bésilate d') (1491)

**Substances apparentées** : le méthanol a été remplacé par la phase mobile dans la préparation des solutions pour éviter d'éventuelles inférences entre l'impureté H et le méthanol ; les rétentions relatives des impuretés B et G ont été révisées sur la base de résultats récents ; l'expression du total a été modifiée conformément à la politique actuelle.

### Articaïne (chlorhydrate d') (1688)

**Substances apparentées** : les rétentions relatives des impuretés non spécifiées ont été supprimées, conformément à la politique actuelle.

### Bétaméthasone (dipropionate de) (0809)

**Identification** : la CCM dans la 1<sup>re</sup> série d'identifications a été supprimée car l'IR assure une discrimination suffisante.

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

**Substances apparentées** : la méthode d'essai a été légèrement modifiée de façon à permettre une meilleure séparation des impuretés ; des limites ont été introduites pour les impuretés spécifiées et pour les impuretés non spécifiées ; la limite pour les impuretés totales a été abaissée à 1,0 pour cent.

**Dosage** : la mesure de l'absorbance UV a été remplacée par la CL utilisée dans l'essai des substances apparentées et la limite supérieure de teneur a été adaptée en conséquence.

**Impuretés** : une liste des impuretés a été introduite.

### Bifonazole (1395)

**Angle de rotation optique** : l'essai a été supprimé.

**Substances apparentées** : un critère d'acceptation explicite a été introduit pour les impuretés non spécifiées,

conformément aux dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ; une SCR pour conformité du système contenant toutes les impuretés spécifiées a été ajoutée et les rétentions relatives sont désormais indiquées ; les limites ont été mises à jour au vu des données de lots disponibles.

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

### Captopril (1079)

**Substances apparentées** : l'impureté J est maintenant spécifiée ; un nouveau critère de conformité du système a été introduit ; la préparation des solutions témoins a été réarrangée ; le total est exprimé en pourcentage uniquement.

### Carvédilol (1745)

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

**Substances apparentées** : l'impureté spécifiée D a été ajoutée ; une SCR a été introduite pour l'identification des impuretés spécifiées ; les dimensions de la colonne ont été modifiées car la longueur actuellement prescrite n'est plus disponible ; le critère de conformité du système a été modifié.

**Métaux lourds** : l'essai C a été remplacé par l'essai H afin d'éviter l'étape de calcination.

**Impuretés** : la section a été mise à jour, conformément à la politique actuelle.

### Crospovidone (0892)

Cette monographie a été révisée afin de tenir compte des changements résultant de l'harmonisation internationale (document signé par le GDP en novembre 2010).

**Substances hydrosolubles** : comme la teneur en eau peut augmenter pendant le stockage, la limite a été élevée (1,5 pour cent).

**Essai** : la méthode a été révisée et harmonisée avec la monographie *Povidone (0685)*.

### Cyprotérone (acétate de) (1094)

**Substances apparentées** : la description de la solution témoin (c) a été modifiée.

### Diltiazem (chlorhydrate de) (1004)

**Substances apparentées** : les rétentions relatives ont été ajoutées, de même qu'une SCR pour l'identification de l'impureté spécifiée F.

**Impuretés** : l'impureté F est désormais listée comme impureté spécifiée.

### Diphénoxylate (chlorhydrate de) (0819)

**Caractères** : le point de fusion a été supprimé.

**Identification A** : 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.

### Ethinylestradiol (0140)

*Teneur* : la limite inférieure a été modifiée.

*Substances apparentées* : un prémélange d'acétonitrile R1 et d'eau R est maintenant utilisé ; le gradient a été modifié en conséquence.

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

### Glycérol (dibéhénate de) (1427)

*Identification par CCM* : la résolution n'est pas satisfaisante et il n'a pas été possible de l'améliorer en utilisant d'autres solvants ; l'identification par CCM a par conséquent été remplacée par une référence croisée au dosage.

*Dosage* : des précautions sont indiquées concernant la préparation et l'utilisation de la solution à examiner ; la teneur en eau et en glycérol étant du même ordre de grandeur, elles doivent être soustraites dans le calcul ; les acides gras libres coéluent avec les monoacylglycérols et doivent donc également être soustraits ; le calcul de la teneur en chaque glycéride est fondé sur la somme de la surface des pics dus aux monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols ; ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul révisées.

### Graisse de laine (0134)

*Définition* : compte tenu du fait que différents antioxydants peuvent être utilisés par les producteurs pour prolonger la période d'utilisation de la graisse de laine, il a été décidé d'élargir le champ d'application de la monographie à tous les antioxydants appropriés ; la pertinence de l'antioxydant est évaluée et justifiée par le fabricant ; par conséquent, l'essai du butylhydroxytoluène a été supprimé.

*Résidus de pesticides* : compte tenu de sa toxicité (voir réglementation REACH), le réactif phtalate de di(2-éthylhexyle) a été supprimé ; il a été démontré que le naphthalène et le soufre n'étaient pas utiles pour l'étalonnage, ils ont donc été supprimés.

*Étiquetage* : la section a été supprimée (voir monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*).

*Caractéristiques liées à la fonctionnalité* : la section a été ajoutée et l'essai du point de goutte a été déplacé dans cette section car il n'a pas été considéré comme utile pour contrôler la qualité du produit ; un renvoi à l'essai du pouvoir d'absorption d'eau a été ajouté.

### Graisse de laine hydratée (0135)

*Définition* : compte tenu du fait que différents antioxydants peuvent être utilisés par les producteurs pour prolonger la période d'utilisation de la graisse de laine hydratée, il a été décidé d'élargir le champ d'application de la monographie à tous les antioxydants appropriés ; la pertinence de l'antioxydant est évaluée et justifiée par le fabricant ; par conséquent, l'essai du butylhydroxytoluène a été supprimé.

*Identification* : la chloroforme a été remplacé par le chlorure de méthylène et l'identification a été harmonisée avec celle de la *Graisse de laine (0134)*.

*Étiquetage* : la section a été supprimée (voir monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*).

### Graisse de laine hydrogénée (0969)

*Définition* : compte tenu du fait que différents antioxydants peuvent être utilisés par les producteurs pour prolonger la période d'utilisation de la graisse de laine hydrogénée et éviter l'utilisation du butylhydroxytoluène, il a été décidé d'élargir le champ d'application de la monographie à tous les antioxydants appropriés ; la pertinence de l'antioxydant est évaluée et justifiée par le fabricant.

*Alcools gras et stérols* : la pression du gaz vecteur a été remplacée par un débit.

### Hydrochlorothiazide (0394)

*Teneur* : la limite inférieure a été révisée en raison du changement de la méthode de dosage.

*Dosage* : le titrage a été remplacé par la CL.

### Lévonorgestrel (0926)

*Pouvoir rotatoire spécifique* : le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène.

*Substances apparentées* : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle ; la limite pour le total des impuretés est exprimée en pourcentage étant donné que les impuretés B et U sont quantifiées par rapport à leur SCR.

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

### Lovastatine (1538)

*Substances apparentées* : le rapport pic/vallée a été modifié.

### Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique (1262)

*Identification C* : l'éther a été remplacé par un solvant moins dangereux, le (1,1-diméthyléthyl)méthyléther.

### Minoxidil (0937)

*Substances apparentées* : les rétentions relatives, une SCR pour conformité du système et pour identification des impuretés spécifiées, un facteur de correction pour l'impureté B, des critères d'acceptation générale explicites pour les impuretés spécifiées et non spécifiées ont été introduits ; la limite d'exclusion a été diminuée conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ; la colonne a été modifiée.

*Métaux lourds* : la méthode C a été remplacée par la méthode H afin d'éviter l'étape de calcination.

*Impuretés* : la section a été mise à jour d'après les informations actuelles.

### Phéniramine (maléate de) (1357)

*Définition* : les limites de teneur ont été resserrées, conformément aux exigences du guide technique pour un titrage.

*Identification par IR* : le mode de préparation de l'échantillon a été supprimé, conformément à la politique actuelle.

*Angle de rotation optique* : l'essai a été supprimé.

*Substances apparentées* : un réactif a été introduit pour

l'identification de l'impureté B ; l'impureté A est maintenant décrite en tant que SCR utilisée pour sa quantification afin d'éviter l'application d'un facteur de correction ; le critère de conformité du système a été modifié ; un critère d'acceptation général pour les impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été diminuée à 0,05 pour cent afin d'être conforme à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

**Métaux lourds** : la méthode C a été remplacée par la méthode A afin d'éviter l'étape de calcination.

**Dosage** : la prise d'essai a été diminuée, conformément au guide technique.

**Impuretés** : les impuretés C et D ont été supprimées de la liste de transparence car elles sont considérées uniquement comme des impuretés théoriques.

### Phénobarbital (0201)

**Substances apparentées** : l'enregistrement a été prolongé pour permettre la détection d'une impureté non spécifiée.

### Pholcodine (0522)

**Impuretés** : la structure de l'impureté D a été élucidée.

### Prednicarbate (1467)

**Substances apparentées** : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été ajouté, conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ; de plus, les rétentions relatives des impuretés spécifiées sont désormais indiquées ; une SCR de conformité de système a été ajoutée afin de permettre l'identification des impuretés spécifiées ; un critère de conformité de système supplémentaire a été introduit.

### Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique (1263)

**Identification C** : l'éther a été remplacé par un solvant moins dangereux, le (1,1-diméthyléthyl)méthyléther.

### Sélamectine pour usage vétérinaire (2268)

**Teneur en eau** : au vu des données de lots et du fait que les profils d'impuretés sont similaires aux 2 niveaux, la limite a été élargie à « au maximum 7,0 pour cent ».

### Sodium (cromoglicate de) (0562)

**Substances apparentées** : la concentration de la solution témoin (b) a été diminuée pour éviter la saturation du signal pour le pic du cromoglicate de sodium.

### Sodium (valproate de) (0678)

**Identification** : l'IR et l'identification du sodium étant suffisamment discriminants, le renvoi à la CG des substances apparentées a été supprimé.

**Substances apparentées** : la CG a été légèrement modifiée ; les limites ont été révisées au vu des données de lots disponibles ; la limite des impuretés non spécifiées a été

abaissée à 0,05 pour cent étant donné que la dose journalière peut dépasser 2 g.

**Impuretés** : la liste a été mise à jour (E, H supprimées et K, L introduites) et une distinction entre les impuretés spécifiées et les autres impuretés décelables a été introduite.

### Stanozolol (1568)

**Pouvoir rotatoire spécifique** : le chloroforme a été remplacé par du méthanol.

**Impuretés A et B** : un nouvel essai par CCM a été introduit.

**Substances apparentées** : conformément à la politique actuelle, une CL a été introduite ; elle remplace aussi la précédente identification par CCM. Un critère d'acceptation explicite a été introduit pour les impuretés non spécifiées.

### Talc (0438)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité** : le texte a été révisé, le talc étant utilisé comme antiadhérent.

### Testostérone (propionate de) (0297)

**Teneur** : les limites ont été mises à jour en raison du changement de la méthode de dosage.

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

**Substances apparentées** : les limites ont été revues à la lumière des données de lots disponibles ; une SCR pour conformité du système a été introduite pour l'identification des impuretés spécifiées ; un critère d'acceptation explicite a été ajouté pour les impuretés non spécifiées, conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

**Dosage** : le dosage par absorbance UV a été remplacé par la CL utilisée pour l'essai des substances apparentées.

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

### Triglycérol (diisostéarate de) (2032)

**Indice d'iode** : la limite de 3,0 a été considérée comme trop basse par rapport aux résultats obtenus lors de l'analyse de lots de production courante ; elle a donc été augmentée à 5,0 ; l'indice d'iode du diisostéarate de triglycérol dépend de la composition en acides gras de l'acide isostérique utilisé comme matière première.

### Valproïque (acide) (1378)

**Identification** : la 2<sup>de</sup> série d'identifications a été supprimée.

**Substances apparentées** : la CG a été légèrement modifiée ; les limites ont été révisées au vu des données de lots disponibles ; la limite des impuretés non spécifiées a été abaissée à 0,05 pour cent étant donné que la dose journalière peut dépasser 2 g.

**Impuretés** : la liste a été complétée et une distinction entre les impuretés spécifiées et les autres impuretés décelables a été introduite.