COMMENTAIRES SUR CERTAINS TEXTES RÉVISÉS/ CORRIGÉS PUBLIÉS DANS LE SUPPLÉMENT 6.4

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

TEXTES GÉNÉRAUX

2.2.46. Techniques de séparation chromatographique
Une révision générale a été entreprise à la lumière de l'expérience acquise après plusieurs années d'application du chapitre. Les principaux changements introduits sont les suivants.
Définitions. La terminologie IUPAC a été utilisée chaque fois que possible. Plusieurs nouvelles définitions ont été ajoutées, notamment pour les paramètres caractéristiques de la chromatographie d'exclusion et pour le volume de délai (« dwell volume » en mode gradient, avec une méthode de détermination. Pour le rapport signal/bruit, la fenêtre d'observation de la ligne de base a été réduite à 5 fois la largeur du pic à mi-hauteur, afin de ne prendre en compte que le bruit à court terme.
Conformité du système. Il est maintenant clairement indiqué que l'exigence de symétrie (0,8-1,5) s'applique à un pic du chromatogramme obtenu avec une solution témoin utilisée pour la quantification, et que les exigences de répétabilité ne concernent que les substances actives pour lesquelles la teneur théorique en substance pure est de 100 pour cent. L'exigence relative à la limite de détection a été supprimée ; elle était en effet redondante puisque la conformité à la limite de quantification est exigée. Le respect des critères de conformité du système pendant toute la durée de la procédure chromatographique est exigé.
Ajustement des conditions chromatographiques. Les chromatographies liquides isocratiques et à gradient sont désormais traitées séparément ; pour chacune d'elles, une formule a été ajoutée pour calculer l'ajustement du débit lorsque l'on utilise une colonne de dimensions différentes de celles prescrites, et l'ajustement autorisé pour la température de la colonne n'est plus exprimé en pourcentage mais, plus logiquement, en valeur absolue (± 10 °C en élution isocratique et ± 5 °C en élution à gradient). En mode gradient, seuls sont possibles des ajustements mineurs. Les temps du programme de gradient peuvent être adaptés de façon à permettre la prise en compte des différences de volume de délai entre systèmes (celui ayant servi à l'élaboration de la méthode et celui effectivement utilisé), lorsqu'il existe une étape isocratique.

3.1.11. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale
Absorbance de la solution S2 : cet essai sert entre autres à controler la teneur en étain mais la limite de 0,5 pour l'absorbance est incompatible avec la teneur maximale autorisée en stabilisant à base d'étain. La limite est ainsi portée à 1,0.

VACCINS POUR USAGE HUMAIN

Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) (2149)

Vaccin grippal inactivé à virion entier préparé sur cultures cellulaires (2308)
Agents étrangers : la durée de l'essai décrit dans le chapitre *2.6.16* n'étant pas toujours compatible avec la nécessité d'une mise à disponibilité du vaccin en temps voulu, l'utilisation de méthodes de dosage rapides (PCR, par exemple), à appliquer parallèlement au chapitre *2.6.16*, a été introduite dans cette monographie. L'utilisation de la PCR n'est autorisée que dans un contexte clairement défini (validation pour le vaccin spécifique avec évaluation du risque).

Vaccin typhoïdique vivant, oral, souche Ty 21a (1055)
Vrac final : l'exigence de conditions d'asepsie pour la préparation du vrac final a été supprimée et remplacée par une préparation dans des conditions appropriées.
Lot final : l'exigence de conditions d'asepsie pour la préparation du lot final a été supprimée et remplacée par une préparation dans des conditions appropriées.
Ces modifications reflètent la situation des produits actuellement sur le marché.

MONOGRAPHIES

Acétazolamide (0454)
Caractères : la mention de l'existence d'un polymorphisme a été ajoutée.
Identification B : la méthode de préparation des échantillons n'est plus spécifiée, conformément à la politique actuelle.
Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.
Impuretés : une rubrique décrivant les impuretés contrôlées par l'essai de CL a été ajoutée.

Amlodipine (bésilate d') (1491)
Identification : la deuxième série d'identification n'a pas lieu d'être pour cette substance et a donc été supprimée.
Substances apparentées : les méthodes de CCM et de CL ont été remplacées par une CL unique couvrant les

impuretés déjà citées, à l'exception de l'impureté C qui semble être une impureté « théorique » jamais obtenue ni retrouvée dans les lots des différents fabricants. Cette nouvelle méthode permet également de détecter 4 impuretés supplémentaires.
Eau : la prise d'essai est réduite à 1,000 g.

Aténolol (0703)
Substances apparentées : la méthode de CL a été révisée afin d'assurer la séparation d'une nouvelle impureté spécifiée, l'impureté I. De nouvelles limites, inférieures à l'ancienne limite de 0,25 pour cent, ont été établies pour les impuretés individuelles au vu des données de lots actuelles.
Impuretés : les impuretés sont maintenant classées comme Impuretés spécifiées ou Autres impuretés décelables, selon la limite qui leur est appliquée. L'impureté C n'est pas présente dans les lots et a été supprimée de la liste.

Aubépine (feuille et fleur d'), extrait sec de (1865)
Méthanol : l'essai a été supprimé car une exigence relative aux solvants résiduels a été introduite dans la monographie générale *Extraits (0765)*.

Bensérazide (chlorhydrate de) (1173)
Identification A : la méthode de préparation de l'échantillon n'est plus spécifiée.
Angle de rotation optique : l'essai a été supprimé parce que les valeurs des angles de rotation optique des énantiomères purs ne sont pas connues.
Substances apparentées : la méthode de CL a été remplacée par une autre qui donne une meilleure séparation des impuretés.
Impuretés : les impuretés A, B et C sont spécifiées.

Bentonite (0467)
Identification : l'essai du pouvoir de gonflement dans l'eau est maintenu pour pouvoir différencier la bentonite du kaolin lourd mais une référence croisée à cet essai d'identification a été ajoutée sous CLF.
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la bentonite est utilisée comme viscosifiant dans les préparations orales et pour application cutanée. Elle est également un agent de suspension. Il a été décidé de maintenir l'essai des particules grossières sous Essai mais de transférer l'essai du volume de sédimentation sous CLF, en incluant des valeurs généralement rencontrées. Bien que les 2 essais sous CLF ne semblent pas très récents, il n'a pas été possible de trouver des techniques plus modernes.

Benzalkonium (chlorure de) (0372)
Définition : la définition révisée reflète le fait que la teneur est calculée en tenant compte de la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium.
Identification : un nouvel essai a été introduit, qui utilise la CL décrite pour l'essai Masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle. Dans l'essai D, le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène.
Masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle : une CL a été introduite, avec des limites pour les homologues C_{12} et C_{14}.
Impuretés A, B et C : une CL a été introduite, spécifiant des limites en alcool benzylique, benzaldéhyde et chlorure de benzyle, basées sur des résultats de lots actuels.
Dosage : le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène. La teneur est désormais calculée en tenant compte de la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium.
Conservation : la conservation dans un récipient étanche a été ajoutée parce que la substance est hygroscopique.

Benzalkonium (chlorure de), solution de (0371)
Définition : la définition révisée reflète le fait que la teneur est calculée en tenant compte de la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium.
Identification : un nouvel essai a été introduit, qui utilise la CL décrite pour l'essai Masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle. Dans l'essai D, le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène.
Masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle : une CL a été introduite, avec des limites pour les homologues C_{12} et C_{14}.
Impuretés A, B et C : une CL a été introduite, spécifiant des limites en alcool benzylique, benzaldéhyde et chlorure de benzyle, basées sur des résultats de lots actuels.
Dosage : le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène. La teneur est désormais calculée en tenant compte de la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium.

Calcium (hydrogénophosphate de) anhydre (0981)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. L'hydrogénophosphate de calcium anhydre est largement utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules. Des essais habituellement retenus pour les diluants sont donc inclus : distribution de la taille des particules et aptitude à l'écoulement. Dans la mesure où cet excipient est utilisé en grandes quantités, il est également intéressant de considérer un essai de masse volumique vrac et après tassement.

Calcium (hydrogénophosphate de) dihydraté (0116)
Solubilité : l'eau froide a été remplacée par de l'eau.
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. L'hydrogénophosphate de calcium dihydraté est largement utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules. Des essais habituellement retenus pour les diluants sont donc inclus : distribution de la taille des particules et aptitude à l'écoulement. Dans la mesure où cet excipient est utilisé en grandes quantités, il est également intéressant de considérer un essai de masse volumique vrac et après tassement.

Calcium (sulfate de) dihydraté (0982)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le sulfate de calcium dihydraté est utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules. Des essais habituellement retenus pour les diluants sont donc inclus : détermination de la taille des particules et aptitude à l'écoulement. Dans la mesure où cet excipient est utilisé en grandes quantités, il est également intéressant de considérer un essai de masse volumique vrac et après tassement.

Carbomères (1299)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Les carbomères sont principalement utilisés comme viscosifiants et gélifiants. Outre l'essai de viscosité apparente qui a été déplacé de la section Essai, l'essai des groupes carboxyle a été ajouté car il permet de contrôler une éventuelle substitution, qui serait susceptible d'affecter la viscosité.
Identification/Etiquetage : la référence à la viscosité apparente nominale a été supprimée.

Cyclopentolate (chlorhydrate de) (1093)
Caractères : la mention de l'existence d'un polymorphisme a été ajoutée.
Identification C : la CCM qui était aussi utilisée précédemment pour l'essai des substances apparentées, a été adaptée.
Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL conformément à la politique actuelle.
Impuretés : une rubrique décrivant les impuretés contrôlées par la CL a été ajoutée.

Dextrine (1507)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. La dextrine est utilisée comme diluant et liant pour la granulation humide, comme épaississant dans les suspensions et comme agent adhésif et épaississant dans les adhésifs chirurgicaux. L'essai des sucres réducteurs a été envisagé comme CLF, mais cet essai n'a pas été retenu car la faible contamination en glucose permise par cet essai n'aura pas d'impact sur la viscosité et les propriétés de liant. Il a donc été décidé de retenir les utilisations de la dextrine comme diluant, liant et viscosifiant. La distribution de la taille des particules, l'aptitude à l'écoulement des poudres et la viscosité apparente sont donc incluses.

Diflunisal (0818)
Caractères : la mention de l'existence d'un polymorphisme a été ajoutée.
Identification B : conformément à la politique actuelle, la méthode de préparation des échantillons n'est plus indiquée.

Dihydroergotamine (mésilate de) (0551)
Substances apparentées : sur la base des résultats de lots actuels, l'impureté E est reclassifiée comme impureté spécifiée avec une limite de 0,5 pour cent.

Doxépine (chlorhydrate de) (1096)
Métaux lourds : la méthode D a été remplacée par la méthode A.

Glucose liquide (nébulisat de) (1525)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le nébulisat de glucose liquide est principalement utilisé comme diluant ou liant en granulation humide. Un essai généralement retenu pour les diluants et les liants a été inclus : l'essai de distribution de la taille des particules. L'essai d'écoulement des poudres n'a cependant pas été retenu car cet excipient ne s'écoule pas facilement. Dans la mesure où le degré d'hydrolyse peut influer sur la fonctionnalité, une référence croisée à l'essai d'équivalent dextrose a été incluse.

Gomme xanthane (1277)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. La gomme xanthane est principalement utilisée comme viscosifiant mais aussi comme agent matriciel dans les comprimés à libération prolongée. Dans le premier cas, la viscosité apparente a été ajoutée. Dans le second cas, la viscosité apparente, la distribution de la taille des particules et l'aptitude à l'écoulement des poudres ont été ajoutées.

Héparine calcique (0332)
Héparine sodique (0333)
La monographie révisée suivante a été adoptée par la Commission Européenne de Pharmacopée lors de sa 131e session, le 25 juin 2008, selon la procédure de mise en application rapide. La date de mise en application a été fixée au 1 août 2008.
Production : lors de sa 130e session (mars 2008), la Commission européenne de Pharmacopée a demandé au groupe d'experts en charge des substances biologiques d'examiner les monographies portant sur l'héparine, pour déterminer la meilleure approche à adopter face au problème de contamination qui se pose actuellement. En complément à la réunion du groupe d'experts qui s'est déroulée en avril 2008, des rencontres et un atelier ont été organisés avec les parties intéressées pour avoir une discussion de fond sur la question et faire le point sur la situation avant d'envisager une stratégie de révision.
Le contrôle de la chondroïtine persulfatée est un problème urgent. Un lien a désormais été établi entre ce contaminant et le type de réactions allergiques et de cas d'hypotension graves observés chez certains patients. La nécessité d'introduire une exigence concernant le dépistage systématique (absence) de ce contaminant dans les lots d'héparine a été prise en compte, tout comme le fait que les méthodes de dépistage actuelles sont susceptibles d'être ultérieurement améliorées ou remplacées. Par ailleurs, il reste encore des progrès à réaliser quant à la compréhension des modes d'induction de la toxicité chez l'homme et des concentrations du contaminant capables de déclencher les réactions indésirables. L'absence d'étalon de référence convenablement établi, pour appliquer ces méthodes, a également été prise en considération. Le rôle important des voies d'approvisionnement et l'absence de mélange entre héparines provenant d'espèces différentes sont par ailleurs soulignés.
Au-delà de cette mesure d'urgence, l'intention du groupe d'experts est d'engager une révision à plus long terme et d'introduire dans les monographies un ensemble complet d'essais permettant de détecter les contaminants naturels tels que le sulfate de dermatan, et de limiter ces contaminants associés au procédé.
Les héparines de basse masse moléculaire sont également couvertes, puisque la monographie Héparines de basse masse moléculaire (0828) indique qu'elles sont obtenues à partir d'héparine d'origine naturelle conforme à la monographie Héparine sodique (0333) ou Héparine calcique (0332), selon le cas. Ceci s'applique à toutes les héparines de basse masse moléculaire, qu'une monographie spécifique de la Pharmacopée Européenne existe (Daltéparine sodique (1195), Enoxaparine sodique (1097), Nadroparine calcique (1134), Parnaparine sodique (1252), Tinzaparine sodique (1271)) ou non.
Etiquetage : une indication d'étiquetage concernant la possibilité d'utiliser la substance pour la fabrication de

préparations parentérales a été ajoutée, conformément à la politique en vigueur. L'indication relative aux substances ajoutées a été supprimée car elle est couverte par la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Hydrochlorothiazide (0394)
Caractères : il a été indiqué que la substance présente le phénomène du polymorphisme.

Hydrocodone (hydrogénotartrate d') 2,5-hydraté (1784)
Substances apparentées : l'impureté A (morphine) dans la SCR pour identification des pics actuelle s'est partiellement dégradée, alors que le chromatogramme est resté identique pour les autres impuretés spécifiées. Une solution témoin distincte, contenant du sulfate de morphine, a donc été introduite pour identifier l'impureté A.

Itraconazole (1335)
Définition : les limites de teneur ont été resserrées au vu des données de lots actuelles.
Identification : la seconde série a été supprimée afin d'éviter l'utilisation de dioxane.
Aspect de la solution : la mention « JB_6 » a été remplacée par « R_6 ou B_6 », au vu des données de lots actuelles qui montrent que la coloration est plutôt comparable à celle des solutions témoins rouges ou brunes.
Angle de rotation optique : l'essai a été supprimé car il n'apporte pas d'information supplémentaire.
Substances apparentées : les conditions de la CL ont été optimisées afin d'améliorer la séparation (addition d'une étape isocratique, température). L'*itraconazole pour conformité du système SCR* a été introduit pour l'identification des impuretés. De plus, les limites ont été resserrées au vu des données de lots actuelles et une classification des impuretés a été introduite, avec classement des impuretés A et F comme autres impuretés décelables.
Dosage : une agitation vigoureuse, nécessaire pour dissoudre la prise d'essai, a été précisée.

Lévamisole (chlorhydrate de) (0726)
Substances apparentées : le *chlorhydrate de lévamisole pour conformité du système SCR* est utilisé pour l'identification des impuretés ; une valeur plus élevée que celle précisée dans le chapitre *2.2.46* est acceptable pour le facteur de symétrie.
Impuretés : les impuretés A à E sont indiquées en tant qu'impuretés spécifiées.

Magnésium (carbonate de) léger (0042)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le carbonate de magnésium léger est utilisé comme diluant dans les formes pharmaceutiques orales solides. Des essais habituellement retenus pour les diluants sont donc inclus : l'essai de distribution de la taille des particules est inclus mais l'essai d'aptitude à l'écoulement des poudres n'a pas été inclus car cet excipient ne s'écoule pas facilement. L'essai de masse volumique vrac et après tassement est utile pour le distinguer du carbonate de magnésium lourd.

Magnésium (citrate de) anhydre (2339)
Aspect de la solution : le citrate de magnésium anhydre peut contenir de faibles quantités (500 ppm) de nonahydrate (pratiquement insoluble dans l'eau) apparues en cours de synthèse ou suite à une prise d'humidité (sous forme de traces) lors du stockage ; la limite a été élargie.

Magnésium (oxyde de) léger (0040)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. L'oxyde de magnésium léger est utilisé comme diluant dans les formes pharmaceutiques orales solides. Des essais habituellement retenus pour les diluants ont été inclus comme l'essai de distribution de la taille des particules, mais l'essai d'aptitude à l'écoulement des poudres n'a pas été inclus car cet excipient ne s'écoule pas facilement. L'essai de masse volumique vrac et après tassement est utile pour le distinguer de l'oxyde de magnésium lourd.

Magnésium (oxyde de) lourd (0041)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. L'oxyde de magnésium lourd est largement utilisé comme diluant dans les formes pharmaceutiques orales solides. Des essais habituellement retenus pour les diluants ont été inclus comme l'essai de distribution de la taille des particules, mais l'essai d'aptitude à l'écoulement des poudres n'a pas été inclus car cet excipient ne s'écoule pas facilement. L'essai de masse volumique vrac et après tassement est utile pour le distinguer de l'oxyde de magnésium léger.

Maltodextrine (1542)
Caractéristiques liées à la fonctionalité : cette section a été ajoutée. La maltodextrine est principalement utilisée comme diluant et liant dans les comprimés préparés par granulation humide et par compression directe. Des essais habituellement retenus pour les diluants et liants ont donc été inclus : distribution de la taille des particules et aptitude à l'écoulement des poudres. Dans la mesure où le degré d'hydrolyse peut influer sur la fonctionnalité, une référence croisée à l'essai d'Equivalent dextrose a été incluse.

Mannitol (0559)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le mannitol est principalement utilisé comme diluant dans les comprimés préparés par granulation humide et par compression directe. Les essais habituellement retenus pour les diluants sont donc inclus : distribution de la taille des particules et aptitude à l'écoulement.

Mélisse (feuille de) (1447)
Teneur : la limite a été adaptée à la nouvelle méthode de dosage.
Identification A : la description botanique a été améliorée.
Identification B : le dessin de la poudre a été introduit.
Identification C : les conditions de la CCMHP ont été introduites.
Dosage : le dosage par spectrophotométrie UV a été remplacé par une CL plus spécifique quantifiant l'acide rosmarinique.

Orthosiphon (1229)
Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté.

Phénytoïne (1253)
Identification : la seconde série a été supprimée pour

éviter l'utilisation de réactifs toxiques et parce que la substance n'est pas utilisée en officine.
Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.
Impuretés : les impuretés spécifiées C, D et E et l'autre impureté décelable F ont été ajoutées.

Phénytoïne sodique (0521)
Identification A : le chloroforme a été remplacé par un solvant moins toxique, l'acétate d'éthyle.
Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.
Impuretés : une rubrique décrivant les impuretés contrôlées par CL a été ajoutée.

Phosphate tricalcique (1052)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le phosphate tricalcique est largement utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules. Des essais habituellement retenus pour les autres diluants sont donc inclus : détermination de la taille des particules et aptitude à l'écoulement. Dans la mesure où cet excipient est utilisé en grandes quantités, il est également intéressant de considérer un essai de masse volumique vrac et après tassement.

Simvastatine (1563)
Identification B : la méthode de préparation des échantillons n'est pas spécifiée conformément à la politique actuelle.
Substances apparentées : la même solution à examiner est désormais utilisée pour l'essai des substances apparentées et le dosage ; une nouvelle solution témoin (d) a été ajoutée pour identifier les impuretés A, B, C, D, E, F et G ; une limite pour les impuretés non spécifiées a été introduite.
Conservation : la recommandation de conservation « en récipient étanche, sous azote » a été limitée aux cas où aucun antioxydant n'était utilisé.
Etiquetage : la section a été supprimée car l'indication figure déjà dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.
Impureté G : la formule a été corrigée.

Sorbitol (0435)
Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le sorbitol est principalement utilisé comme diluant et liant dans les comprimés obtenus par granulation humide ou par compression directe. Des essais habituellement retenus pour les diluants et liants sont donc inclus : distribution de la taille des particules et aptitude à l'écoulement des poudres.

Thym (0865)
Identification B : le dessin de la poudre a été introduit.

PTS SUR LES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

Les essais d'aptitude (PTS pour *Proficiency Testing Studies*) sont des études qui ont pour objectif d'évaluer les performances des laboratoires participants, pour des essais ou mesures spécifiques, par comparaison interlaboratoires. Ils sont réalisés en application de la norme ISO/CEI 17025, choisie comme référence par le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) ; cette norme exige des laboratoires d'essai et de contrôle où elle est appliquée qu'ils contrôlent régulièrement leurs performances, et présentent leurs résultats et évaluations lorsqu'ils font l'objet d'audits.

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé du Conseil de l'Europe (DEQM) conçoit et organise des programmes PTS dans différents domaines, conformément au guide ISO/CEI 43-1 sur les essais d'aptitude des laboratoires par intercomparaison. Dans les mois à venir, la DEQM proposera la première étude PTS concernant les produits radiopharmaceutiques, qui portera sur une détermination de pureté radiochimique par chromatographie liquide décrite dans une monographie de la Pharmacopée Européenne.

Si vous souhaitez recevoir des informations complémentaires sur cet essai PTS, ou sur d'autres études de ce type susceptibles d'être organisées dans le futur par la DEQM, merci de communiquer vos coordonnées au Dr Silvia Muñoz Botella, coordinatrice du programme (Silvia.Munoz-Botella@edqm.eu).