

## Commentaires sur les textes révisés publiés dans le Supplément 9.2

Les informations suivantes détaillent les modifications techniques qui ont été effectuées sur les textes révisés adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de juin 2016 et publiés dans le Supplément 9.2.

Les révisions techniques sont indiquées par des traits, horizontaux ou verticaux, dans la marge du supplément. Les informations données ci-après complètent cette indication mais ne sont pas nécessairement exhaustives.

Ces informations peuvent également être consultées dans la [base de données Knowledge](#), sous « View history ».

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### 2.2.1. Limpidité et degré d'opalescence des liquides

Ce texte a fait l'objet d'une révision générale visant à le restructurer et supprimer les redondances. Les exigences relatives à l'exactitude et à la répétabilité de l'instrument ont été modifiées.

#### 2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires

Le chapitre révisé redéfinit le champ d'application pour en exclure les produits visés par les Directives de l'UE sur le sang ou les composants sanguins humains.

L'approche du contrôle microbiologique des produits cellulaires décrite précédemment dans le chapitre général tient surtout compte des contraintes liées aux produits présentant des durées de conservation et des volumes limités. La présente révision comprend désormais des dispositions applicables à d'autres types de produits cellulaires :

- des produits dont le volume disponible pour les essais n'est pas un facteur limitant,
- des produits qui ne doivent pas nécessairement être administrés au patient avant que ne soient disponibles les résultats du contrôle microbiologique, et/ou
- des produits qui sont, de par leur processus de production, plus sujets à une contamination environnementale.

Les principales modifications apportées à la méthode automatisée fondée sur la croissance comprennent une plus grande flexibilité quant à la température ou aux températures d'incubation ainsi que l'ajout d'exemples de réglages de température lorsque le volume à examiner permet de recourir à 2 conditions d'incubation. Par ailleurs, *Yersinia enterocolitica* est remplacée par *Micrococcus* sp. dans la liste des microorganismes utilisés pour la validation de la méthode, *Micrococcus* sp. étant un exemple plus approprié de contaminant des produits cellulaires. Des informations concernant la sensibilité à atteindre durant la validation ont également été incluses.

La présente révision permet en outre de renvoyer au chapitre général 2.6.1. *Stérilité*, qui est applicable, et d'introduire des méthodes d'essai alternatives rapides, utilisées avec ou sans

étape de préincubation, en renvoyant au chapitre général 5.1.6. *Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique.*

Une introduction donnant une justification du choix de la méthode en fonction des caractéristiques et des contraintes inhérentes au produit cellulaire à examiner a été ajoutée. Le chapitre général révisé comprend désormais également des considérations et des recommandations concernant l'échantillonnage, la composition de l'échantillon et les résultats « négatifs à date ».

### 2.6.30. Essai d'activation des monocytes

A la suite d'une enquête diffusée en 2013 par l'EDQM auprès des utilisateurs de la Ph. Eur., les améliorations suivantes ont été effectuées.

**Introduction** : le libellé « des courbes dose-réponse à très forte pente » a été complété par « ou non linéaires », pour mieux caractériser les réponses obtenues lorsque des contaminants non endotoxiques sont présents.

**Définitions** : une clarification a été ajoutée sur le fait que le calcul de la dilution maximale significative (DMS) repose sur l'étalon d'endotoxine ; la possibilité d'utiliser une limite de détection (LD) estimée fondée sur des données historiques comme base du calcul de la DMS est mentionnée.

#### **Source de cellules et qualification**

- Des renvois supplémentaires aux sections relatives à la qualification des cellules selon leur origine, leur mode de préparation et/ou l'usage auquel elles sont destinées (détection de contaminants endotoxiques et/ou non endotoxiques) ont été introduits dans les sections 5-1, 5-2, 5-4, 5-5 et 5-6.
- Section 5-4. Qualification des cellules provenant de mélanges de dons : un avertissement a été ajouté quant à la nécessité de prendre en compte l'effet de dilution produit par le mélange de cellules.
- Section 5-5. Qualification des cellules cryoconservées : la description redondante de la préparation des mélanges de cellules a été supprimée.
- Section 5-6. Lignées de cellules monocytaires continues : une mention concernant l'usage limité des lignées de cellules monocytaires pour la détection des pyrogènes non endotoxiques a été ajoutée.

#### **Contrôles préliminaires**

- Section 6-1. Vérification des critères de validité de la courbe d'étalonnage établie avec les endotoxines : un exemple numérique est donné pour illustrer l'expression « aussi faible que possible » utilisée pour caractériser le blanc.
- Section 6-2. Recherche de facteurs d'interférence : il est désormais spécifié que la concentration des endotoxines après leur ajout à la préparation à examiner ou au diluant doit être justifiée et peut être estimée préalablement à l'essai. Dans la méthode C, il est stipulé que le type d'analyse utilisé pour la comparaison du lot à examiner avec le lot de référence doit être justifié et validé pour chaque préparation, qu'il convient d'inclure des critères de validité de l'essai, et que les dilutions examinées dépendent du type d'analyse utilisé. Des informations plus détaillées sont également données sur l'examen des préparations présentant une teneur inhérente élevée en pyrogènes.

- Section 6-3. Validation de la méthode pour des contaminants non endotoxiques activateurs des monocytes : le texte a été révisé et précise que, lors des contrôles préliminaires, il faut utiliser pour valider le système au moins 2 ligands non endotoxiques des TLR (toll-like receptors), dont l'un est également ajouté à la préparation à examiner, et que le choix des pyrogènes non endotoxiques utilisés doit être représentatif du ou des contaminants les plus probables de la préparation. Des informations plus détaillées sont également données sur les ligands disponibles/utilisables.

### **Méthodes**

- Section 7-1-1. Méthode A, Mode opératoire : en rapport avec la procédure de qualification appliquée aux monocytes de différentes origines, le terme « cellules qualifiées » a été introduit dans l'ensemble du texte. Des modifications ont été apportées au tableau 2.6.30.-1, où les 3 solutions à examiner (A, B et C), et pas seulement la concentration la plus élevée, doivent être dopées. La solution D a donc été supprimée et remplacée par les solutions AS, BS et CS (c'est-à-dire les solutions A, B et C dopées).

- Section 7-1-2. Calcul et interprétation : le texte a été reformulé en relation avec les modifications apportées au tableau 2.6.30.-1. Par ailleurs, il est désormais spécifié que les dilutions pour lesquelles est obtenu un recouvrement non satisfaisant sont exclues des analyses ultérieures, et qu'au moins 1 dilution valide est requise pour la validité de l'essai.

- Section 7-1-3. Critères de conformité/non-conformité de la préparation : les conditions auxquelles est soumise l'utilisation des lignées de cellules monocytaires ont été supprimées.

- Section 7-2-1/2. Méthode B, tableau 2.6.30.-2 : les mêmes modifications que pour la méthode A ont été effectuées.

- Section 7-3. Méthode C, Essai de comparaison à un lot de référence : le type d'analyse utilisé est laissé libre, mais il convient de justifier et valider le choix effectué pour chaque produit, et de définir des critères de validité de l'essai ; le texte a donc été modifié en conséquence. Il est également souligné que le mode opératoire décrit comprend un exemple de type d'analyse utilisé pour la comparaison des lots.

- Section 7-3-2. Calcul et interprétation : un exemple numérique est donné pour la définition d'un critère d'acceptation.

### **Recommandations pour la réalisation de l'essai**

- Section 2-1. Choix de la méthode : des éclaircissements sont apportés sur l'inadéquation de la méthode A en cas de non-parallélisme des courbes dose-réponse obtenues pour la préparation à examiner et pour l'étalon d'endotoxine. Par ailleurs, une mention a été introduite concernant la validation spécifique pour le produit et la capacité de la méthode choisie à permettre d'identifier les non-réponses à des combinaisons spécifiques produit/contaminant(s) ainsi que les réponses faibles et élevées.

- Section 2-5. Validation croisée : cette section a été ajoutée. Au vu de la présence possible de pyrogènes non endotoxiques dans le produit, il est recommandé de procéder à une validation croisée de l'essai d'activation des monocytes et de l'essai des endotoxines bactériennes. Dans le contexte des 3R, il n'est admis de recourir à l'essai des pyrogènes sur lapin pour la validation croisée que dans les cas où la validation de l'essai d'activation des monocytes est impossible.

- Une nouvelle entrée « Administration parentérale par mètre carré de surface corporelle » a été ajoutée dans le tableau 2.6.30.-4 pour mise en concordance avec le chapitre général 5.1.10. Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes, récemment révisé.

- Il est précisé maintenant que l'essai d'activation des monocytes est considéré comme un essai de remplacement de l'essai des pyrogènes sur lapin.

### 3.1.3. Polyoléfines

**Production** : une information sur les types de silice appropriés a été introduite.

**Identification IR** : les maximums d'absorption caractéristiques ont été supprimés puisque ce chapitre couvre une variété de matériaux qui seront décrits dans les chapitres 3.1.4, 3.1.5, 3.1.6 et 3.1.7. La possibilité d'enregistrer les spectres directement sur des granules ou sur des films obtenus par pression à chaud a été introduite puisque c'est la technique la plus souvent utilisée en pratique courante.

**Solution S1** : l'eau pour préparation injectable R a été remplacée par de l'eau R.

**Substances solubles dans l'hexane** : cet essai a été supprimé pour des raisons techniques car il peut être difficile à effectuer sur certains matériaux lors de la formation d'un gel qui altère l'étape de filtration et peut compromettre la performance de l'essai.

**Antioxydants phénoliques** : la procédure C a été supprimée, les additifs 11 et 12 sont maintenant déterminés en utilisant la procédure B. L'expression quantitative des critères d'acceptation a été introduite.

**Antioxydants non phénoliques, Amides et stéarates** : la plaque CCM a été remplacée.

### 3.1.4. Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques

**Identification IR** : les maximums d'absorption caractéristiques ont été révisés et une tolérance a été ajoutée. La possibilité d'enregistrer les spectres directement sur des granules ou sur des films obtenus par pression à chaud a été introduite puisque c'est la technique la plus souvent utilisée en pratique courante.

**Solution S1** : l'eau pour préparation injectable R a été remplacée par de l'eau R.

**Substances solubles dans l'hexane** : cet essai a été supprimé pour des raisons techniques car il peut être difficile à effectuer sur certains matériaux lors de la formation d'un gel qui altère l'étape de filtration et peut compromettre la performance de l'essai.

### 3.1.5. Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques

**Production** : une information sur les types de silice appropriés a été introduite.

**Identification IR** : les maximums d'absorption caractéristiques ont été révisés et une tolérance a été ajoutée. La possibilité d'enregistrer les spectres directement sur des granules ou sur des films obtenus par pression à chaud a été introduite puisque c'est la technique la plus souvent utilisée en pratique courante.

**Solution S1** : l'eau pour préparation injectable R a été remplacée par de l'eau R.

**Substances solubles dans l'hexane** : cet essai a été supprimé pour des raisons techniques car il peut être difficile à effectuer sur certains matériaux lors de la formation d'un gel qui altère l'étape de filtration et peut compromettre la performance de l'essai.

**Antioxydants phénoliques** : la procédure C a été supprimée, les additifs 11 et 12 sont maintenant déterminés en utilisant la procédure B. L'expression quantitative des critères d'acceptation a été introduite.

**Antioxydants non phénoliques, Amides et stéarates** : la plaque CCM a été remplacée.

### 3.1.6. Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques

**Production** : une information sur les types de silice appropriés a été introduite.

**Identification IR** : les maximums d'absorption caractéristiques ont été révisés et une tolérance a été ajoutée. La possibilité d'enregistrer les spectres directement sur des granules ou sur des films obtenus par pression à chaud a été introduite puisque c'est la technique la plus souvent utilisée en pratique courante.

**Solution S1** : l'eau pour préparation injectable R a été remplacée par de l'eau R.

**Substances solubles dans l'hexane** : cet essai a été supprimé pour des raisons techniques car il peut être difficile à effectuer sur certains matériaux lors de la formation d'un gel qui altère l'étape de filtration et peut compromettre la performance de l'essai.

**Antioxydants phénoliques** : la procédure C a été supprimée, les additifs 11 et 12 sont maintenant déterminés en utilisant la procédure B. L'expression quantitative des critères d'acceptation a été introduite.

**Antioxydants non phénoliques, Amides et stéarates** : la plaque CCM a été remplacée.

### 3.1.7. Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale

**Identification IR** : les maximums d'absorption caractéristiques ont été révisés et une tolérance a été ajoutée. La possibilité d'enregistrer les spectres directement sur des granules ou sur des films obtenus par pression à chaud a été introduite puisque c'est la technique la plus souvent utilisée en pratique courante.

**Solution S2** : l'eau pour préparation injectable R a été remplacée par de l'eau R.

**Amides et stéarates** : la concentration des solutions de référence b) et c) a été corrigée afin qu'elle soit cohérente avec les limites définies dans la section Production ; la plaque CCM a été remplacée.

**Substances solubles dans l'hexane** : cet essai a été supprimé pour des raisons techniques car il peut être difficile à effectuer sur certains matériaux lors de la formation d'un gel qui altère l'étape de filtration et peut compromettre la performance de l'essai.

## 5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles

Le chapitre général a fait l'objet d'une révision générale et d'une réécriture complète. Le format des sections relatives aux différents procédés de stérilisation a été harmonisé (si approprié) : principe, équipement, cycles de stérilisation, efficacité des cycles, contrôles de routine ; des informations spécifiques ont été ajoutées lorsque nécessaire.

**Niveau d'assurance de stérilité** : la mention de l'inactivation exponentielle a été supprimée, car la filtration sur membrane ne constitue pas un processus de premier ordre.

**Stérilisation par la vapeur** : les concepts relatifs à la validation ont été mis à jour.

**Stérilisation par la chaleur sèche** : l'équipement approprié est décrit de façon plus large.

**Stérilisation par irradiation** : la référence aux notes explicatives européennes a été supprimée.

**Stérilisation par les gaz** : 2 types d'agents sont définis : les agents alkylants et les agents oxydants ; l'établissement de l'efficacité du cycle est décrite de façon plus détaillée.

**Filtration sur membrane** : la description de l'épreuve microbienne a été transférée dans le chapitre 5.1.2. *Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles*, publié dans le même supplément.

**Traitement aseptique** : la cryodessiccation dans des conditions aseptiques a été ajoutée.

### 5.1.2. Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles

Ce chapitre général a fait l'objet d'une révision majeure portant notamment sur les points listés ci-dessous.

**Titre** : le titre a été adapté afin de prendre en compte les préparations microbiennes utilisées dans le cadre de la filtration stérilisante.

**Introduction** : des précisions sont données sur les usages auxquels sont destinés les indicateurs biologiques et sur les usages non couverts par le chapitre général ; il est notamment souligné que l'emploi d'indicateurs biologiques est, en règle générale, réservé au développement des procédés de stérilisation et non destiné aux contrôles de routine, sauf indication contraire dans ce chapitre général. Une définition des indicateurs biologiques est fournie, ainsi qu'une description des procédés pour lesquels ils peuvent être utilisés. Le concept de conditions de stérilisation réduites, appliquées pour s'assurer de la validité du processus de stérilisation, est introduit. Il est également clairement indiqué qu'après application du procédé de stérilisation intégral il ne doit subsister aucun microorganisme vivant.

**Indicateurs biologiques de stérilisation** : cette section donne des précisions sur la façon de choisir les indicateurs biologiques et de les utiliser pour caractériser un procédé de stérilisation.

4 types d'indicateurs biologiques de stérilisation sont décrits : les porte-germesensemencés, les unités autonomes, les suspensions de spores caractérisées et les indicateurs biologiques préparés à façon.

Des informations relatives aux exigences qualité applicables aux indicateurs biologiques et aux spécifications utilisateur ont été introduites.

**Indicateurs biologiques pour stérilisation par la chaleur** : les paramètres concernant les indicateurs biologiques pour stérilisation par la chaleur, ainsi que la façon d'établir un cycle de validation sont décrits. Des informations sont également données sur la validation biologique avec un cycle de stérilisation réduit.

**Indicateurs biologiques pour stérilisation par la chaleur humide** : le texte mentionne le fait que *Geobacillus stearothermophilus* peut ne pas être approprié pour les procédés de stérilisation de valeur  $F_0$  comprise entre 8 et 15, et que l'utilisation d'un autre microorganisme d'essai est alors admise.

**Indicateurs biologiques pour stérilisation par la chaleur sèche** : une description des conditions de référence et un exemple illustrant l'influence de la température sur le taux de survie d'indicateurs biologiques types sont donnés.

**Indicateurs biologiques pour stérilisation par les gaz** : il est rappelé que la stérilisation par les gaz aux fins de désinfection ne relève pas de ce chapitre général. Comme il existe différents types de procédés de stérilisation par les gaz, et pas de cycles de référence,

le texte ne spécifie pas de critères d'acceptabilité des indicateurs biologiques. Des microorganismes appropriés pour la stérilisation par l'oxyde d'éthylène sont indiqués. Il incombe toutefois à l'utilisateur de définir le cycle et l'acceptabilité de l'indicateur utilisé.

**Indicateurs biologiques pour stérilisation par irradiation** : il est souligné que l'emploi d'indicateurs biologiques n'est généralement pas nécessaire pour établir l'acceptabilité de la dose stérilisante, mais peut être requis dans certains cas pour le développement et la validation des procédés. Des informations sont fournies sur les microorganismes d'essai.

**Préparations microbiennes pour filtration stérilisante** : des informations sur les microorganismes d'essai utilisés pour la validation de la rétention des microorganismes par la membrane filtrante sont données.

**Indicateurs biologiques pour dépyrogénéisation** : cette section a été supprimée de ce chapitre général et sera publiée ailleurs dans la Ph. Eur.

L'article suivant a été publié dans Pharmeuropa Bio & Scientific Notes et peut être consulté sur <http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaBioSN/> (enregistrement requis) pour des informations supplémentaires :

K. Haberer, H. van Doorne. Biological indicators, tools to verify the effect of sterilisation processes -position paper prepared on behalf of Group 1 (biological methods and statistical analysis). *Pharmeur Bio Sci Notes* 2011(2):26-39.

### 5.1.6. Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique

Le chapitre a fait l'objet d'une révision d'ensemble visant à prendre en compte les évolutions technologiques intervenues en matière de méthodes microbiologiques alternatives.

L'introduction générale ainsi que les sections se rapportant aux 3 grands types de déterminations spécifiques et aux essais microbiologiques ont été reformulées et complétées. Par ailleurs, des informations sur l'utilisation des méthodes alternatives dans le cadre du contrôle analytique des procédés (ou PAT, pour *process analytical technology*) ont été apportées.

Dans la section Essais d'identification ont été ajoutés :

- un paragraphe traitant des bases de données et de leur validation,
- des exigences relatives aux cultures de microorganismes dans le cadre des identifications,
- une observation sur la supériorité des méthodes génotypiques sur les techniques biochimiques et phénotypiques traditionnelles.

Dans la section Principes généraux des méthodes alternatives :

- les méthodes de microcalorimétrie et celles utilisant des phages ont été supprimées et la section relative au développement des milieux a été remplacée par une description des méthodes de détection de croissance sur milieux sélectifs et/ou indicatifs,
- dans la section traitant des mesures directes, une nouvelle méthode (autofluorescence) a été ajoutée,
- la section traitant des dosages biochimiques fondés sur des réactions physiologiques (2-3-1-5) a été étendue à d'autres méthodes que la traditionnelle coloration de Gram,
- la section traitant des techniques génotypiques (2-3-2) a été profondément modifiée afin de refléter les importantes évolutions dans ce domaine, notamment en ce qui concerne les méthodes actuelles basées sur la détection de l'ADN ou de l'ARN. Les aspects critiques et les

utilisations potentielles des différentes méthodes décrites dans cette section ont également été révisés, pour être plus en rapport avec les besoins des utilisateurs.

La section Validation des méthodes microbiologiques alternatives a été restructurée et décrit désormais dans le détail le processus général de validation (validation primaire (3-2-3) ainsi que validation pour l'usage prévu (3-2-4)) ainsi que la validation spécifique aux différents types d'essais microbiologiques (3-3). Cette dernière section couvre désormais 3 ensembles distincts de critères de validation correspondant aux 3 grands types d'applications des essais microbiologiques (qualitatif, quantitatif, identification).

La dernière partie du texte, où étaient décrits des exemples de validation de méthodes alternatives, a été supprimée du chapitre. Elle sera ajoutée ultérieurement à la base de données « Knowledge », ce qui permettra de faire évoluer ces exemples avec une plus grande flexibilité, et d'éviter les risques de malentendu sur la valeur et le statut de ces exemples.

## 5.8. Harmonisation des pharmacopées

Les informations ont été modifiées pour plusieurs excipients.

## 5.15. Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients

Le chapitre a été entièrement revu et de nombreuses modifications y ont été apportées afin que le texte soit davantage aligné sur le Guideline ICH Q8 sur le développement pharmaceutique.

## 5.22. Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise

La liste a été mise à jour pour inclure une nouvelle monographie publiée dans le supplément 9.2.

# MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

## Drogues végétales (1433)

**Définition** : la section a été légèrement modifiée pour prendre en compte le fait que les algues, champignons et lichens n'appartiennent pas au règne végétal.

**Drogues végétales séchées** : une exemption a été introduite pour les drogues végétales séchées utilisées pour produire des huiles essentielles, afin d'autoriser une évaluation au cas par cas de la nécessité de réaliser certains essais sur la drogue végétale séchée.

**Drogues végétales fraîches** : une section relative aux drogues végétales fraîches a été introduite, car tous les essais prescrits pour les drogues végétales séchées ne sont pas considérés comme nécessairement appropriés pour le contrôle des drogues végétales fraîches.



## FORMES PHARMACEUTIQUES

### Glossaire (1502)

**Base** : la définition a été reformulée, et la notion de système monophasé et multiphasé y a été introduite.

**Dispersion** : les termes de « dispersion colloïdale », « émulsion » et « suspension » ont été regroupés sous le terme « dispersion », et leurs définitions ont été révisées.

**Solution** : des informations ont été ajoutées sur les différents états possibles des substances dissoutes.

**Terme normalisé** : une nouvelle définition, plus détaillée, a été introduite.

## VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

### Vaccin inactivé de la vibriose des eaux froides pour salmonidés (1580)

**Activité du lot** (section 2-3-1) : la section a été révisée pour clarifier le fait que les méthodes alternatives ne se limitent pas aux méthodes sérologiques.

### Vaccin inactivé de la vibriose pour salmonidés (1581)

**Activité du lot** (section 2-3-1) : la section a été révisée pour clarifier le fait que les méthodes alternatives ne se limitent pas aux méthodes sérologiques.

### Vaccin inactivé de la yersiniose pour salmonidés (1950)

**Activité du lot** (section 2-3-1) : la section a été révisée pour clarifier le fait que les méthodes alternatives ne se limitent pas aux méthodes sérologiques.

### Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la furunculose pour salmonidés (1521)

**Activité du lot** (section 2-3-1) : la section a été révisée pour clarifier le fait que les méthodes alternatives ne se limitent pas aux méthodes sérologiques.

## PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES ET MATIÈRES PREMIÈRES POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

### **Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiques (2547)**

L'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) a été supprimé de la monographie. Les exigences applicables en ce qui concerne les endotoxines bactériennes (2.6.14) sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902).

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

**Essai d'identification A** : les spectres de référence ont été remplacés par un étalon, le sulfate d'iobenguane SCR.

L'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) et la section étiquetage ont été supprimés de la monographie. Les exigences applicables en ce qui concerne les endotoxines bactériennes (2.6.14) et l'étiquetage sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902).

### **Médronique (acide) pour préparations radiopharmaceutiques (2350)**

L'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) et la section étiquetage ont été supprimés de la monographie. Les exigences applicables en ce qui concerne les endotoxines bactériennes (2.6.14) et l'étiquetage sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902).

### **Sodium (iodohippurate de) dihydraté pour préparations radiopharmaceutiques (2352)**

L'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) et la section étiquetage ont été supprimés de la monographie. Les exigences applicables en ce qui concerne les endotoxines bactériennes (2.6.14) et l'étiquetage sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902).

### **Technétium (<sup>99m</sup>Tc) (bicisate-), solution injectable de (2123)**

**Pureté radiochimique** : un groupe d'impuretés déterminées par CCM supplémentaire a été introduit. La limite relative à la somme de toutes les impuretés a été élargie.

### **Technétium (<sup>99m</sup>Tc) mébrofénine-), solution injectable de (2393)**

**Impureté A** : la préparation de la solution témoin (b) a été modifiée afin de permettre une dissolution complète de la SCR.

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

L'essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) et la section étiquetage ont été supprimés de la monographie. Les exigences applicables en ce qui concerne les endotoxines bactériennes (2.6.14) et l'étiquetage sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques* (2902).

## DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

### Acanthopanax (écorce d') (2432)

**Définition** : le nom botanique actuellement accepté a été introduit.

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

### Anis (fruit d') (0262)

**Eau** : la limite maximale de teneur a été augmentée.

### Astragalus mongholicus (racine d') (2435)

**Définition** : le nom botanique actuellement accepté a été introduit.

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

**Dosage** : la méthode d'extraction a été modifiée pour en améliorer l'efficacité (remplacement de l'extraction « Soxhlet » par un traitement aux ultrasons et suppression de l'étape d'extraction en phase solide).

### Aucklandia (racine d') (1797)

**Identification** : une description plus détaillée est fournie pour l'identification A ; le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

### Drynaria (rhizome de) (2563)

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

### Eclipta (partie aérienne d') (2564)

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

### Eucommia (écorce d') (2412)

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

### Larme de Job (graine de) (2454)

**Identification B** : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

### Menthe poivrée (feuille de) (0406)

**Identification B** : la référence à l'examen microscopique (2.8.23) a été introduite dans la version française afin de l'aligner sur la version anglaise qui a été modifiée pour l'édition 9.0.

**Identification C** : la CCM a été remplacée par une CCMHP pour permettre de différencier différentes espèces de menthe.

### Menthe poivrée (feuille de), extrait sec de (2382)

**Identification** : la CCMHP a été améliorée pour permettre de différencier différentes espèces de menthe.

### Myrrhe (1349)

**Identification B** : la référence à l'examen microscopique (2.8.23) a été introduite dans la version française afin de l'aligner sur la version anglaise qui a été modifiée pour l'édition 9.0.

**Commiphora mukul** : la CCM a été remplacée par une CCMHP permettant de distinguer entre elles les différentes résines.

**Matières insolubles dans l'éthanol** : la limite a été rehaussée au vu des données d'analyse de lots.

### Myrrhe (teinture de) (1877)

**Identification** : la CCM a été remplacée par la même méthode CCMHP que celle utilisée pour la *Myrrhe* (1349), qui permet de distinguer entre elles les différentes résines.

## MONOGRAPHIES

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

**Substances apparentées** : l'impureté C est désormais spécifiée. Le total des impuretés a été augmenté en conséquence.

### Benzylpénicilline potassique (0113)

**Définition** : les modes de production ont été amendés et la limite inférieure de la teneur a été ajustée suite à la révision des limites relatives au total des impuretés.

**Caractères** : l'aspect et la solubilité ont été mis à jour.

**Identification** : l'essai par CCM a été mis à jour pour suivre le guide de rédaction en vigueur.

**Aspect de la solution** : cet essai a été introduit car la substance peut être destinée à un usage parentéral.

**Pouvoir rotatoire spécifique et Absorbance** : ces essais ont été supprimés car ils ne sont plus jugés nécessaires du fait de l'amélioration de la CL pour l'essai des substances apparentées.

**Substances apparentées** : une CL améliorée qui permet d'identifier 2 impuretés supplémentaires a été introduite ; les limites relatives aux impuretés ont été mises à jour pour refléter les lots actuellement sur le marché.

**Endotoxines bactériennes** : l'essai a été supprimé conformément à la politique de la Ph. Eur.

**Impuretés** : les impuretés G et H ont été ajoutées.

### Benzylpénicilline sodique (0114)

**Définition** : les modes de production ont été amendés et la limite inférieure de la teneur a été ajustée suite à la révision des limites relatives au total des impuretés.

**Caractères** : l'aspect et la solubilité ont été mis à jour.

**Identification** : l'essai par CCM a été mis à jour pour suivre le guide de rédaction en vigueur.

**Aspect de la solution** : cet essai a été introduit car la substance peut être destinée à un usage parentéral.

**Pouvoir rotatoire spécifique et Absorbance** : ces essais ont été supprimés car ils ne sont plus jugés nécessaires du fait de l'amélioration de la CL pour l'essai des substances apparentées.

**Substances apparentées** : une CL améliorée qui permet d'identifier 2 impuretés supplémentaires a été introduite ; les limites relatives aux impuretés ont été mises à jour pour refléter les lots actuellement sur le marché.

**Endotoxines bactériennes** : l'essai a été supprimé conformément à la politique de la Ph. Eur.

**Impuretés** : les impuretés G et H ont été ajoutées.

### Cellulose (acétate de) (0887)

**Identification (IR)** : le solvant a été modifié afin de permettre une dissolution adéquate.

### Cholestérol pour usage parentéral (2397)

**Benzoylurées** : l'expression "évaporateur rotatif" est remplacée par "évaporez par un moyen approprié".

### Colistiméthate sodique (0319)

**Formule chimique** : la formule de la substance parent a été introduite pour indiquer la disubstitution en N<sup>4</sup> de 2 à 5 des résidus DAB.

**Définition** : la définition a été mise à jour pour mieux décrire la structure moléculaire de la substance telle qu'elle est actuellement connue.

**Production** : cette section a été introduite pour le contrôle de la teneur et la pureté de la matière première colistine.

**Identification** : les précédentes identifications A, B et C ont été remplacées par l'essai de composition.

**Pouvoir rotatoire spécifique** : cet essai a été supprimé, car les essais de composition et des substances apparentées assurent un contrôle adéquat de la substance.

**Composition et Substances apparentées** : une CL permettant de séparer et quantifier les différents composants de la substance et les impuretés a été introduite, avec des limites pour les composants CMS E1ASM8, CMS E1ASM6, CMS E1ASM4, CMS E2ASM8, CMS E2ASM6 et CMS E2ASM4, ainsi que pour toute autre impureté et pour la somme des impuretés ; ces limites ont été établies sur la base des données de lots disponibles.

**Sulfite total** : l'essai a été supprimé.

### Éthylcellulose (0822)

**Définition** : la possibilité d'ajouter des antioxydants est désormais indiquée.

**Identification A** : la méthode de préparation de l'échantillon a été ajoutée.

**Dosage** : des conditions chromatographiques modifiées, incluant l'usage d'une colonne CG semi-capillaire plutôt qu'une colonne remplie, sont incluses.

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF)** : une section est ajoutée pour l'éthylcellulose utilisée comme liant et agent filmogène.

### Glycérol (monostéarate de) 40-55 (0495)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité** : cette section a été ajoutée. Le monostéarate de glycérol 40-55 est utilisé comme agent matriciel dans les formes pharmaceutiques orales solides à libération prolongée et comme agent texturant dans les formes pharmaceutiques pour application cutanée. Dans le cas d'une utilisation comme agent matriciel, il est fait référence aux essais de composition en acides gras et d'aptitude à l'écoulement des poudres, ainsi qu'à l'essai de distribution de la taille des particules. Dans le cas d'une utilisation comme agent texturant, il est fait référence à l'essai de composition en acides gras. En raison de possibles transformations de l'état cristallin, les conditions du procédé de fabrication peuvent modifier la fonctionnalité. C'est pourquoi il est également fait référence au chapitre général 2.2.34. *Analyse thermique* pour ces 2 utilisations.

### Gomme xanthane (1277)

**Teneur** : la nomenclature a été corrigée.

**pH** : l'eau exempte de *dioxyde de carbone R* est utilisée comme solvant.

**2-Propanol** : la phase stationnaire a été corrigée.

**Autres polyosides** : l'essai a été supprimé.

**Contamination microbienne** : l'essai est supprimé car ce point est couvert par le chapitre 5.1.4.

**Viscosité** : les dimensions de la broche et la distance ont été corrigées. La prise d'essai tient compte de la perte à la dessiccation.

### Imatinib (mésilate d') (2736)

**Caractères** : la description de l'aspect a été complétée pour couvrir la forme amorphe.

**Eau** : la limite a été augmentée à 3,0 pour cent afin de couvrir également la forme amorphe.

### Manganèse (sulfate de) monohydraté (1543)

**Identification B** : la solution de *sulfure d'ammonium R* est remplacée par la solution de *sulfure de sodium R*.

### Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté (1030)

**Numéro CAS** : le numéro CAS a été mis à jour.

**Teneur** : les limites ont été révisées, en liaison avec la nouvelle méthode CL utilisée dans le dosage.

**Identification** : 2 séries d'identification ont été introduites dont l'une comporte la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ; la précédente identification B n'est plus nécessaire, car les 2 séries d'identification sont suffisamment spécifiques.

**Substances apparentées et Dosage** : une méthode CL plus performante a été introduite ; des limites ont été fixées pour les impuretés nouvellement spécifiées et pour « toute autre impureté » ; la limite relative au total des impuretés a été révisée.

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

**Impuretés** : de nouvelles impuretés ont été ajoutées.

### Nétilmicine (sulfate de) (1351)

**Teneur** : les limites proposées font référence à la CL utilisée pour le dosage.

**Pouvoir rotatoire spécifique** : cet essai a été supprimé car le nouvel essai des substances apparentées permet de contrôler la pureté.

**Substances apparentées** : une méthode CL utilisant un détecteur électrochimique à pulsations qui offre une meilleure séparation entre la nétilmicine et ses substances apparentées a été introduite ; les limites ont été mises à jour sur la base de la qualité actuellement disponible sur le marché.

**Endotoxines bactériennes** : cet essai a été supprimé car les limites doivent être établies à partir de la posologie journalière (produit fini).

**Dosage** : une CL avec détection UV a été introduite en remplacement du titrage microbiologique (2.7.2).

**Impuretés** : des impuretés spécifiées supplémentaires ont été ajoutées.

### Oméga-3 (esters éthyliques 90 d'acides) (1250)

**Définition** : les limites de teneur en esters éthyliques d'EPA et de DHA ont été révisées.

**Production** : des limites de teneur ont été ajoutées pour les polychlorodibenzo-*p*-dioxines et les polychlorodibenzofuranes (PCDD/PCDF), les polychlorobiphényles (PCB) de type dioxine, les PCB autres que ceux de type dioxine (PCB-NDL ; 7 PCB), et les polybromodiphényléthers (PBDE).

**Indice de peroxyde** : le procédé A a été remplacé par le procédé B pour éviter l'utilisation de chloroforme.

**Esters éthyliques d'acides gras non identifiés** : des limites ont été introduites pour le plus grand des pics isolés non identifiés et pour les esters éthyliques d'acides gras non identifiés totaux.

**Cholestérol** : un essai a été introduit.

**Esters éthyliques d'EPA et de DHA** : le chromatogramme a été mis à jour afin d'inclure l'identification de pics supplémentaires.

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

**Essais sur le mélange de plasma** : deux nouvelles PBR pour essai d'amplification des acides nucléiques de l'ARN du virus de l'hépatite A et du virus de l'hépatite E ont été ajoutées.

### Povidone (0685)

Des exigences locales ont été ajoutées dans le contexte de l'harmonisation des pharmacopées (formule développée et formule brute).

### Prégabaline (2777)

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

**Substances apparentées** : la préparation de la solution témoin (b) dans l'essai des impuretés non polaires a été modifiée.

### Proguanil (chlorhydrate de) (2002)

**Identification** : le spectre de référence a été remplacé par une substance de référence ; l'identification B a été supprimée de la 1<sup>e</sup> série.

**Chloraniline** : l'essai a été supprimé, la substance étant désormais contrôlée par le nouvel essai des substances apparentées.

**Substances apparentées** : une nouvelle méthode CL a été introduite afin de permettre le contrôle de la chloraniline et d'impuretés supplémentaires ; une nouvelle valeur de rapport pic/vallée a été introduite comme critère de conformité du système ; les limites ont été mises à jour au vu des données de lots récents.

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

### Propylèneglycol (dilaurate de) (2087)

**Dosage** : les formules de calcul ont été modifiées pour prendre en compte la teneur en eau dans le calcul de la teneur en monoesters et diesters. Les acides gras libres sont coélués avec les monoesters et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées.

### Ranitidine (chlorhydrate de) (0946)

**Substances apparentées** : sur la base des données de lots actuelles, le texte publié dans le supplément 8.7 a été révisé pour lister dorénavant les impuretés B, C, D, E, F, G, H et I comme impuretés non spécifiées ; l'expression quantitative des critères d'acceptation a été



introduite et la solution témoin (d) a été supprimée car les impuretés D et H ne sont plus spécifiées.

### **Sildénafil (citrates de) (2270)**

**Substances apparentées** : une nouvelle CL a été introduite pour le contrôle des impuretés supplémentaires.

**Cendres sulfuriques** : la prise d'essai a été modifiée, conformément au chapitre général 2.4.14.

### **Sucralose (2368)**

**Substances apparentées** : la CCM a été améliorée.