

Commentaires sur les textes révisés publiés dans le Supplément 9.1

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 mars 2016 et publiés dans le Supplément 9.1.

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

2.2.14. Point de fusion - méthode au tube capillaire

Ce chapitre général a été combiné au chapitre général 2.2.60. Point de fusion - méthode instrumentale, et couvre désormais les 2 approches (c'est-à-dire manuelle et automatique). Un test de conformité du système a été introduit. L'étalonnage de l'instrument est effectué à l'aide de matériaux de référence certifiés, selon les spécifications du fabricant de l'appareil.

2.7.5. Titrage de l'héparine

Activité anti-facteur IIa, Activité anti-facteur Xa : le texte a été révisé de façon à offrir une plus grande souplesse dans les intervalles de concentration à utiliser pour l'essai.

2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air

Appareil (b) - manomètre en U : le *phtalate de dibutyle R*, réactif figurant dans la liste REACH, a été remplacé par le liquide recommandé par le fabricant de l'appareil ou par de l'eau.

2.9.40. Uniformité des préparations unidoses

Les modifications apportées au texte correspondent au texte signé par le GDP en novembre 2015.

Introduction : le chapitre ne s'applique pas aux solutions, suspensions, émulsions ou gels, conditionnés en récipients unidoses, qui sont destinés à une action locale après application cutanée.

Tableau 2.9.40.-1 : des exemples ont été ajoutés pour la catégorie « Autres ».

5.8. Harmonisation des pharmacopées

2.9.40. Uniformité des préparations unidoses : des changements ont été apportés à ce chapitre pour l'harmoniser avec le texte signé par le GDP en novembre 2015.

5.22. Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise

Ce tableau est complété avec les nouvelles monographies publiées dans la 9e Edition et le Supplément 9.1.

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Substances pour usage pharmaceutique (2034)

Substances apparentées : la référence aux lignes directrices de l'EMA sur les limites des impuretés génotoxiques a été remplacée par une référence au nouveau guideline ICH M7 *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk*.

Endotoxines bactériennes : les exigences relatives à l'essai ont été clarifiées et mises en conformité avec la [politique](#) de la Pharmacopée Européenne concernant les endotoxines bactériennes dans les substances pour usage pharmaceutique (voir Pharmeduropa - Informations Techniques - version septembre 2014, révisée février 2015). Cette révision va de pair avec celle du chapitre général 5.1.10. *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes*, publiée dans le Supplément 8.8, où figurent des recommandations pour l'établissement des limites et des indications sur la façon d'évaluer la pyrogénicité des substances.

VACCINS POUR USAGE HUMAIN

Vaccin polyomyélitique oral (0215)

La monographie a été révisée pour harmoniser les exigences avec celles de l'OMS et pour rendre compte du profil effectivement appliqué par les fabricants européens de vaccins poliomyélitiques oraux pour le contrôle des intermédiaires de production. En effet, depuis la fin de l'année 2012, les recommandations de l'OMS étendent aux lots de semence l'utilisation de l'essai de neurovirulence chez la souris transgénique en remplacement de l'essai chez le singe et autorisent également l'utilisation du titrage MAPREC comme essai des marqueurs génétiques pour les types 1 et 2, en plus du type 3.

La révision comprend : l'extension du titrage MAPREC comme essai des marqueurs génétiques pour surveiller la reproductibilité de production de tous les types de poliovirus sur les lots de semence, les récoltes uniques et les vracs monovalents ; l'introduction de l'étalon international du poliovirus type 1 pour l'analyse par titrage MAPREC ; la modification de l'énoncé de l'essai de neurovirulence pour recommander un essai chez la souris transgénique plutôt qu'un essai chez le singe (l'essai renvoie à la procédure détaillée de l'OMS) ; l'introduction de méthodes moléculaires alternatives au titrage MAPREC.

Cette monographie a également été révisée à la lumière du 3^e plan d'action mondial de l'OMS (GAP III) pour l'éradication de la poliomyélite. La stratégie d'éradication comprend notamment le retrait du poliovirus type 2 (VPO2) du vaccin et son utilisation dans des conditions de confinement et de contrôle strictes. Pour faire face à ces exigences futures, l'EDQM ne

propose plus de produit biologique de référence (PBR) pour le vaccin poliomyélitique oral (VPO). Par conséquent, la référence au VPO PBR a été supprimée.

DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

Angelica sinensis (racine d') (2558)

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.

Salvia miltiorrhiza (racine et rhizome de) (2663)

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 : un critère moins strict pour le facteur de symétrie a été introduit pour le pic dû à l'acide salvianolique B.

Valériane (racine de) (0453)

Dosage de l'huile essentielle : le xylène a été remplacé par du 1,2,4-triméthylbenzène.

Valériane (racine de) divisée (2526)

Dosage de l'huile essentielle : le xylène a été remplacé par du 1,2,4-triméthylbenzène.

PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Préparations homéopathiques (1038)

Méthodes de fabrication : le tableau 1038.-1 a été mis à jour suite à la révision de la monographie *Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration* (2371).

Granules homéopathiques imprégnés (2079)

Production : l'approche utilisée dans la tradition française pour l'étape d'imprégnation a été ajoutée.

MONOGRAPHIES

Alfuzosine (chlorhydrate d') (1287)

Substances apparentées : une température de 25 °C est indiquée pour permettre une séparation optimale des impuretés. De plus, le critère de conformité du système a été modifié.

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

Aténolol (0703)

Substances apparentées : le facteur de correction de l'impureté I a été supprimé, et l'impureté J est désormais identifiée et spécifiée.

Bacitracine (0465)

Composition : la méthode a été améliorée ; de nouvelles limites sont données.

Substances apparentées : l'essai a été ajouté. Des limites d'impuretés individuelles sont données pour 13 impuretés spécifiées. La limite relative au total des impuretés et une limite pour « toute autre impureté » ont été introduites.

Peptides apparentés, Impureté E : ces essais sont désormais inclus dans les essais de composition et des substances apparentées.

Endotoxines bactériennes : l'essai a été supprimé car les limites doivent être établies sur la base de la posologie journalière (produit fini).

Stérilité : l'exigence de stérilité étant de la responsabilité de l'utilisateur, cet essai a été supprimé.

Impuretés : dans la mesure où elles sont connues, les structures des impuretés nouvellement introduites sont fournies.

Bacitracine-zinc (0466)

Composition : la méthode a été améliorée ; de nouvelles limites sont données.

Substances apparentées : l'essai a été ajouté. Des limites d'impuretés individuelles sont données pour 13 impuretés spécifiées. La limite relative au total des impuretés et une limite pour « toute autre impureté » ont été introduites.

Peptides apparentés, Impureté E : ces essais sont désormais inclus dans les essais de composition et des substances apparentées.

Zinc : les limites ont été ajustées sur la base de données de lots disponibles.

Stérilité : l'exigence de stérilité étant de la responsabilité de l'utilisateur, cet essai a été supprimé.

Pyrogènes : la substance n'étant pas connue pour être utilisée dans des produits à usage parentéral, l'essai a été supprimé.

Impuretés : dans la mesure où elles sont connues, les structures des impuretés nouvellement introduites sont fournies.

Bromhexine (chlorhydrate de) (0706)

Teneur : les limites ont été mises à jour pour refléter le changement de la méthode de dosage.

Identification : la 2^{de} identification a été mise à jour.

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

Carboxyméthylamidon sodique (type A) (0983)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le carboxyméthylamidon sodique (type A) est utilisé comme désagrégeant dans les comprimés. Par analogie avec la croscarmellose sodique, le volume de sédimentation, le degré de substitution et la distribution de la taille des particules sont indiqués. La méthode de détermination du degré de substitution est reprise de la monographie *Croscarmellose sodique (0985)*.

Carboxyméthylamidon sodique (type B) (0984)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le carboxyméthylamidon sodique (type B) est utilisé comme désagrégeant dans les comprimés. Par analogie avec la croscarmellose sodique, le volume de sédimentation, le degré de substitution et la distribution de la taille des particules sont indiqués. La méthode de détermination du degré de substitution est reprise de la monographie *Croscarmellose sodique (0985)*.

Chloramphénicol (0071)

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

Identification : la spectrophotométrie d'absorption dans l'IR a été jugée suffisante pour la première série d'identification, de même que le point de fusion en mélange pour la deuxième série d'identification.

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL ; des limites ont été introduites pour les impuretés spécifiées, non spécifiées et pour le total des impuretés.

Pyrogènes : la substance n'étant pas connue pour être utilisée dans des produits à usage parentéral, l'essai a été supprimé.

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

Impuretés : une section décrivant les impuretés contrôlées par la CL pour l'essai des substances apparentées a été ajoutée.

Dicyclovérine (chlorhydrate de) (1197)

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL et les spécifications ont été mises à jour.

Perte à la dessiccation : l'essai a été remplacé par un microdosage de l'eau.

Eau pour préparations injectables (0169)

Production : une révision de la monographie a été effectuée afin d'inclure dans les méthodes de production de l'eau pour préparations injectables (EPI), en plus de la distillation,

des procédés de purification équivalents (tels que l'osmose inverse couplée à des techniques appropriées) ; l'autorité de supervision du fabricant doit être informée de tout recours à un procédé de purification autre que la distillation, préalablement à sa mise en application.

La nécessité d'effectuer des contrôles réguliers du carbone organique total est par ailleurs mentionnée, pour mettre plus fortement l'accent sur les contrôles spécifiques requis dans la section Production.

La révision de la monographie s'appuie sur les éléments fournis dans le document « Osmose inverse dans la monographie *Eau pour préparations injectables (0169)* de la Ph. Eur. », publié dans la base de données Knowledge (« Additional information »).

Estradiol hémihydraté (0821)

Substances apparentées : l'*estradiol pour identification des pics SCR* est désormais utilisé pour vérifier la conformité du système ; en conséquence, la description de cette SCR a été modifiée.

Etoposide (0823)

Eau : la méthode 2.5.12 a été remplacée par la méthode 2.5.32 (technique d'évaporation).

Macroglycérides caprylocapriques (1184)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Les macroglycérides caprylocapriques sont utilisés comme auto-émulsifiants et solubilisants. Il est fait référence aux essais Indice d'hydroxyle, Indice de saponification et Composition en acides gras.

Macroglycérides lauriques (1231)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Les macroglycérides lauriques sont utilisés comme auto-émulsifiants, solubilisants, modificateurs de libération et mouillants pour les poudres et les comprimés. Il est fait référence aux essais Indice d'hydroxyle, Indice de saponification et Composition en acides gras.

Macroglycérides linoléiques (1232)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Les macroglycérides linoléiques sont utilisés comme auto-émulsifiants et solubilisants. Il est fait référence aux essais Indice d'hydroxyle, Indice de saponification et Composition en acides gras.

Macroglycérides oléiques (1249)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Les macroglycérides oléiques sont utilisés comme auto-émulsifiants et solubilisants. Il est fait référence aux essais Indice d'hydroxyle, Indice de saponification et Composition en acides gras.

Macroglycérides stéariques (1268)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Les macroglycérides stéariques sont utilisés comme auto-émulsifiants, solubilisants,

modificateurs de libération et mouillants. Il est fait référence aux essais Indice d'hydroxyle, Indice de saponification et Composition en acides gras.

Montélukast sodique (2583)

Pureté énantiomérique : suite à l'établissement du lot 3 de *racémate de montélukast SCR*, le libellé de la solution témoin (b) a été modifié.

Phénoxy méthylpénicilline (0148)

Définition : la production est limitée à l'utilisation de *Penicillium notatum* ou de microorganismes apparentés.

Pouvoir rotatoire spécifique : l'essai a été supprimé car la pureté est contrôlée par la CL de l'essai des substances apparentées.

Substances apparentées : une méthode améliorée a été introduite ; les limites reflètent la qualité des lots actuellement présents sur le marché.

Dosage : la méthode utilisée est la même que pour l'essai des substances apparentées.

Phénoxy méthylpénicilline potassique (0149)

Définition : la production est limitée à l'utilisation de *Penicillium notatum* ou de microorganismes apparentés.

Pouvoir rotatoire spécifique : l'essai a été supprimé car la pureté est contrôlée par la CL de l'essai des substances apparentées.

Substances apparentées : une méthode améliorée a été introduite ; les limites reflètent la qualité des lots actuellement présents sur le marché.

Dosage : la méthode utilisée est la même que pour l'essai des substances apparentées.

Pholcodine monohydratée (0522)

Titre : le degré d'hydratation a été précisé.

Substances apparentées : une impureté spécifiée supplémentaire a été ajoutée.

Sésame (huile de) raffinée (0433)

Composition en triglycérides : l'intervalle spécifié pour la teneur de trioléine (OOO) a été modifié.

Sitagliptine (phosphate de) monohydraté (2778)

Identification par IR : le solvant désormais utilisé est le méthanol, en remplacement de l'éthanol anhydre.

Sorbitan (laurate de) (1040)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le laurate de sorbitan est utilisé comme émulsifiant et cosolubilisant dans les crèmes. Les esters de sorbitan sont des mélanges de sorbitan estérifié avec différents acides gras. Il est fait référence à l'essai Composition en acides gras, qui fournit une indication sur la lipophilie

de la substance. Il est également fait référence à l'essai Indice d'hydroxyle, qui fournit une indication sur l'hydrophilie du sorbitan.

Sorbitan (oléate de) (1041)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. L'oléate de sorbitan est utilisé comme émulsifiant et cosolubilisant dans les crèmes. Les esters de sorbitan sont des mélanges de sorbitan estérifié avec différents acides gras. Il est fait référence à l'essai Composition en acides gras, qui fournit une indication sur la lipophilie de la substance. Il est également fait référence à l'essai Indice d'hydroxyle, qui fournit une indication sur l'hydrophilie du sorbitan.

Sorbitan (palmitate de) (1042)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le palmitate de sorbitan est utilisé comme émulsifiant et cosolubilisant dans les crèmes. Les esters de sorbitan sont des mélanges de sorbitan estérifié avec différents acides gras. Il est fait référence à l'essai Composition en acides gras, qui fournit une indication sur la lipophilie de la substance. Il est également fait référence à l'essai Indice d'hydroxyle, qui fournit une indication sur l'hydrophilie du sorbitan.

Sorbitan (sesquioléate de) (1916)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le sesquioléate de sorbitan est utilisé comme émulsifiant et cosolubilisant dans les crèmes. Les esters de sorbitan sont des mélanges de sorbitan estérifié avec différents acides gras. Il est fait référence à l'essai Composition en acides gras, qui fournit une indication sur la lipophilie de la substance. Il est également fait référence à l'essai Indice d'hydroxyle, qui fournit une indication sur l'hydrophilie du sorbitan.

Sorbitan (stéarate de) (1043)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le stéarate de sorbitan est utilisé comme émulsifiant et cosolubilisant dans les crèmes. Les esters de sorbitan sont des mélanges de sorbitan estérifié avec différents acides gras. Il est fait référence à l'essai Composition en acides gras, qui fournit une indication sur la lipophilie de la substance. Il est également fait référence à l'essai Indice d'hydroxyle, qui fournit une indication sur l'hydrophilie du sorbitan.

Sorbitan (trioléate de) (1044)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : cette section a été ajoutée. Le trioléate de sorbitan est utilisé comme émulsifiant et cosolubilisant dans les crèmes. Les esters de sorbitan sont des mélanges de sorbitan estérifié avec différents acides gras. Il est fait référence à l'essai Composition en acides gras, qui fournit une indication sur la lipophilie de la substance. Il est également fait référence à l'essai Indice d'hydroxyle, qui fournit une indication sur l'hydrophilie du sorbitan.

Vécuronium (bromure de) (1769)

Substances apparentées : la composition de la phase mobile a été modifiée. Les critères pour la conformité du système ont été modifiés en conséquence et les limites des impuretés ont été mises à jour au regard des données de lots actuelles.

Impuretés : la section a été mise à jour.