

Commentaires sur les textes révisés publiés dans le Supplément 9.4

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 2017 et publiés dans le Supplément 9.4.

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

2.2.8. Viscosité

Équipement alternatif : cette partie a été clarifiée.

2.2.32. Perte à la dessiccation

Qualification d'équipement : la nouvelle SCR aminosalicilate de sodium dihydraté remplace l'amoxicilline trihydratée.

2.4.2. Arsenic

Procédé A : il a été modifié afin d'éviter l'utilisation de papier au bromure mercurique ; le nouveau procédé repose sur le même principe chimique.

2.4.31. Nickel dans les huiles végétales hydrogénées

Le programme de température du four de graphite pouvant différer selon l'appareil utilisé, le texte a été modifié en conséquence.

2.5.12. Semi-microdosage de l'eau

Qualification d'équipement : la nouvelle SCR aminosalicilate de sodium dihydraté remplace l'amoxicilline trihydratée.

2.5.32. Microdosage de l'eau

Qualification d'équipement : la nouvelle SCR aminosalicilate de sodium dihydraté remplace l'amoxicilline trihydratée.

3.1.3. Polyoléfines

Antioxydants phénoliques : en raison de l'instabilité de l'*additif pour plastique 12 SCR* dans le mélange de solvants, il est désormais indiqué de préparer les solutions concernées immédiatement avant leur emploi.

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

Antioxydants phénoliques : en raison de l'instabilité de l'*additif pour plastique 12 SCR* dans le mélange de solvants, il est désormais indiqué de préparer les solutions concernées immédiatement avant leur emploi.

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

Antioxydants phénoliques : en raison de l'instabilité de l'*additif pour plastique 12 SCR* dans le mélange de solvants, il est désormais indiqué de préparer les solutions concernées immédiatement avant leur emploi.

5.8. Harmonisation des pharmacopées

Les informations ont été modifiées pour 2 excipients et ont été ajoutées pour 2 excipients.

5.22. Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise

La liste a été mise à jour pour inclure les nouvelles monographies publiées dans le Supplément 9.4.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Capsules (0016)

Capsules gastrorésistantes : des clarifications ont été apportées sur les différentes façons possibles de les produire.

Préparations pour inhalation (0671)

Les changements suivants ont été effectués pour mise en conformité avec la note explicative de l'EMA « Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products ».

Étiquetage : l'étiquette indique la dose délivrée ; l'indication de la dose prémesurée est réservée à des cas justifiés et soumise à l'approbation de l'Autorité compétente.

Préparations liquides pour nébulisation : les exigences d'uniformité ont été ajoutées.

Préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs pressurisés : un essai de taux de fuite a été ajouté.

Poudres pour inhalation : la terminologie « pre-metered » et « device-metered inhalers » a été reprise dans la version anglaise.

Les changements suivants ont aussi été effectués.

Production : les instructions relatives au contrôle de l'uniformité de la dose délivrée (essais intra- et inter-inhalateur) ont été clarifiées.

Préparations destinées à être converties en vapeur : la définition a été modifiée pour tenir compte des diverses formes pharmaceutiques figurant dans les Termes normalisés.

DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

Artichaut (feuille d') (1866)

Dosage : l'extrait sec de feuille d'artichaut ERV a été introduit pour l'essai de conformité du système ; le critère relatif à la résolution a été remplacé par le rapport pic/vallée entre les pics dus à l'acide chlorogénique et à l'acide cryptochlorogénique.

Artichaut (feuille d'), extrait sec de (2389)

Dosage : la description de la colonne a été modifiée ; le pic élué immédiatement après celui de l'acide chlorogénique correspond à l'acide cryptochlorogénique et est maintenant identifié dans le rapport pic/vallée qui sert à vérifier la conformité du système.

MONOGRAPHIES

Albendazole (1386)

Définition : les limites de teneur ont été resserrées.

Caractères : l'indication du polymorphisme de la substance a été ajoutée.

Identification : la méthode de préparation de l'échantillon n'est plus spécifiée ; une procédure de recristallisation a été ajoutée, car la substance présente le phénomène du polymorphisme.

Substances apparentées : la CL a été révisée pour prendre en compte des profils d'impuretés de produits disponibles sur le marché européen ; les limites ont été modifiées, la méthode révisée permet désormais de contrôler 1 impureté spécifiée supplémentaire et 5 impuretés non spécifiées supplémentaires.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Benzylique (alcool) (0256)

Cette monographie a été révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

Carmellose calcique (0886)

Cette monographie a été révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

En outre des modifications ont été apportées pour suivre le document signé par le PDG.

Céfixime (1188)

Substances apparentées : il est désormais précisé de préparer les solutions immédiatement avant l'emploi et d'utiliser un échantillonneur automatique réfrigérant réglé à 4 °C.

Ethanol : le solvant utilisé pour la préparation de l'échantillon est désormais le *diméthylformamide R*.

Dosage: un facteur de symétrie a été introduit pour le pic dû à la céfixime (au maximum 3,0).

Cétostéaryle (sulfate de) sodique (0847)

Eau : la prise d'essai a été réduite.

Chlorhexidine (diacétate de) (0657)

Identification : la 2^{de} série d'identification a été mise à jour et comprend désormais une nouvelle méthode CCM ainsi que la réaction des acétates.

Chlorhexidine (dichlorhydrate de) (0659)

Identification : la 2^{de} série d'identification a été mise à jour et comprend désormais une nouvelle méthode CCM ainsi que la réaction des chlorures.

Clarithromycine (1651)

Substances apparentées : la quantité de *clarithromycine pour identification des pics SCR* utilisée pour la préparation de la solution témoin (d) a été réduite et le volume de cette solution a été diminué en conséquence.

Colchicine (0758)

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

Substances apparentées : les spécifications ont été révisées ; l'impureté B (isomère de conformation) est désormais exclue du total ; l'impureté G a été ajoutée comme impureté spécifiée.

Chloroforme : l'essai a été supprimé.

Copolymère basique de méthacrylate de butyle (1975)

Définition : la valeur de la masse moléculaire relative a été mise à jour suite au développement d'une méthode de chromatographie d'exclusion plus précise en remplacement de la viscosimétrie utilisée lors de l'élaboration de la monographie.

Dextran 1 pour préparations injectables (1506)

Identification B : le libellé a été clarifié et le blanc supprimé.

Chlorure de sodium : afin d'éviter l'usage de chromate de potassium (REACH, annexe XIV), la détermination colorimétrique de fin de titrage est remplacée par une détermination potentiométrique.

Dosulépine (chlorhydrate de) (1314)

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

Substances apparentées : le titre de l'essai a été modifié ; un critère d'acceptation applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; le paragraphe « identification des impuretés » a été ajouté ; la SCR utilisée pour la conformité du système a été renommée.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Eau purifiée (0008)

Conformément à la stratégie définie par la Ph. Eur. pour la mise en application du guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires, l'essai des métaux lourds (2.4.8) a été supprimé.

Toutefois, pour conserver la question du contrôle des impuretés élémentaires, la section Eau purifiée en vrac a été révisée de manière à aborder le cas où l'eau purifiée en vrac n'est pas conforme aux exigences de conductivité prescrites pour l'*Eau pour préparations injectables (0169)* en vrac.

Ethosuximide (0764)

Identification : la méthode de préparation des échantillons pour l'IR a été supprimée conformément à la politique actuelle ; la 2^{de} série d'identification a été mise à jour pour éviter l'utilisation du chlorure de cobalt (essai D) et comprend désormais un essai du point de fusion ainsi qu'une nouvelle méthode de CCM.

Substances apparentées : la CPG a été remplacée par une CL avec colonne core-shell.

Impuretés : l'impureté B a été ajoutée.

Fentanyl (1210)

Caractères : la solubilité dans un solvant lipophile a été ajoutée.

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

Substances apparentées : une CL ultra-haute performance plus robuste, a été introduite ; les limites ont été mises à jour.

Dosage : la détermination du point de fin de titrage par un indicateur coloré a été remplacée par une détermination par potentiométrie.

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

Fentanyl (citrate de) (1103)

Caractères : la solubilité dans un solvant lipophile a été ajoutée.

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

Substances apparentées : une CL ultra-haute performance plus robuste, a été introduite ; les limites ont été mises à jour.

Dosage : la détermination du point de fin de titrage par un indicateur coloré a été remplacée par une détermination par potentiométrie.

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

Furosémide (0391)

Identification : la 2^{de} série d'identification a été mise à jour afin de substituer une CCM aux identifications par UV et par réaction chimique.

Gonadoréline (acétate de) (0827)

Caractères : le caractère hygroscopique de la poudre a été ajouté.

Identification : la CCM a été remplacée par une RMN et l'essai d'analyse des acides aminés a été déplacé dans cette section, alignant ainsi cette monographie sur les autres monographies de peptides. La *gonadoréline pour identification RMN SCR* a été introduite. Les essais A et B ou les essais A et C peuvent alternativement être utilisés, conformément à la politique en vigueur. L'essai d'analyse des acides aminés présente de façon plus

flexible les méthodes à utiliser pour l'hydrolyse et l'analyse, dans la mesure où cet essai est maintenant prescrit aux fins d'identification.

Pouvoir rotatoire spécifique : les limites ont été resserrées sur la base de données de lots actuelles.

Absorbance : cet essai non spécifique a été supprimé, car il n'apportait rien par rapport aux autres essais de pureté.

Substances apparentées : la *gonadoréline pour conformité du système SCR* et un critère de conformité du système ont été introduits. Des limites pour les impuretés spécifiées et non spécifiées et un seuil de déclaration ont été introduits.

Eau : le semi-microdosage a été remplacé par le titrage coulométrique, ce qui permet de réduire la prise d'essai.

Endotoxines bactériennes : l'essai a été supprimé, car cet aspect est désormais couvert par la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, conformément à la politique de la Pharmacopée Européenne concernant les endotoxines bactériennes dans les substances pour usage pharmaceutique (février 2015).

Étiquetage : une mention sur l'utilisation de la substance dans la fabrication de préparations parentérales a été ajoutée, conformément à la politique actuelle.

Impuretés : cette section a été introduite.

Gonadotrophine chorionique (0498)

Production : les exigences relatives à la sécurité virale ont été mises à jour et harmonisées dans les monographies de substances dérivées de l'urine. L'accent est mis sur la production, c'est-à-dire l'élimination des virus par le procédé de fabrication, plutôt que sur la réalisation d'essais portant sur des virus / antigènes viraux spécifiques. Une mention, réintroduite dans la section Production, souligne la nécessité de démontrer l'aptitude du procédé de fabrication à inactiver et/ou supprimer les agents étrangers. Conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, les exigences du chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale* s'appliquent à la fabrication des substances dérivées de l'urine.

Guaifénésine (0615)

Identification C : la solution de pulvérisation a été remplacée afin d'améliorer la détection.

Substances apparentées : la dose journalière maximale étant supérieure à 2 g/jour, les spécifications ont été revues.

Dosage : la méthode a été remplacée par la CL de l'essai des substances apparentées.

Imipénem monohydraté (1226)

Substances apparentées : la conservation à 5 °C des flacons de CL au moyen d'un échantillonneur automatique à température contrôlée a été introduite.

Isomalt (1531)

Substances apparentées : les quantités d'échantillon et de solvant ont été réduites.

Eau : du formamide dépourvu d'eau est utilisé.

Lévétiracétam (2535)

Caractères : la solubilité dans l'hexane a été remplacée par celle dans l'heptane qui est un solvant moins toxique.

Pureté énantiomérique : l'hexane a été remplacé par l'heptane.

Impureté C : cet essai a été supprimé, car l'impureté C est désormais contrôlée par la CL de l'essai des substances apparentées.

Impureté G : un essai par CL a été introduit.

Substances apparentées : une nouvelle méthode par CL a été introduite pour le contrôle d'impuretés supplémentaires ; les limites ont été mises à jour.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Méthylprednisolone (acétate de) (0933)

Substances apparentées : la limite de l'impureté A a été augmentée.

Méthylrosanilinium (chlorure de) (1990)

Définition : la référence au pentaméthyl-*p*-rosanilinium a été supprimée.

Substances apparentées : l'essai du pentaméthyl-*p*-rosanilinium et celui des substances apparentées ont été réunis en un nouvel essai des substances apparentées ; un critère d'acceptation applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; les sections Identification des impuretés et Rétention relative ont été ajoutées ; l'expression des limites a été mise à jour.

Impuretés : la section a été mise à jour afin d'y inclure le pentaméthyl-*p*-rosanilinium (impureté B).

Métoclopramide (1348)

Identification B : une procédure de recristallisation a été ajoutée, car la substance présente le phénomène du polymorphisme.

Identification C : la solution témoin est désormais préparée sans *sulpiride SCR*.

Impureté E : des facteurs de retardement ont été ajoutés.

Substances apparentées : la méthode a été modifiée en vue d'améliorer la séparation des impuretés selon un ordre d'élution reproductible ; les limites des impuretés ont été mises à jour ; un critère d'acceptation applicable aux impuretés non spécifiées a été ajouté ; le seuil de déclaration a été mis à jour conformément à la politique en vigueur.

Impuretés : cette section a été mise à jour.

Métoclopramide (chlorhydrate de) monohydraté (0674)

Titre, Définition : le degré d'hydratation a été ajouté.

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

Identification C : la précédente CCM a été légèrement modifiée.

Impureté E : cet essai utilise la CCM du précédent essai des substances apparentées avec quelques modifications.

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL pour contrôler les impuretés A, B, C, D, F, G et H.

Impuretés : cette section a été ajoutée.

Paracétamol (0049)

Identification : la 1^{re} série d'identification a été mise à jour et seule l'identification par IR est désormais exigée. La méthode de préparation des échantillons IR a été supprimée. La 2^{de} série d'identification a également été mise à jour pour éviter l'utilisation du dichromate de potassium (essai D) ; seul un point de fusion en mélange est maintenant décrit.

Substances apparentées : la nouvelle méthode CL permet de prendre en compte de nouvelles impuretés.

Sucralfate (1796)

Teneur : la limite supérieure en octasulfate de saccharose a été augmentée à 38,0 pour cent et la limite inférieure en aluminium a été abaissée à 15,5 pour cent.

Témozolomide (2780)

Substances apparentées : les limites des impuretés D et E ont été augmentées.

Urofollitropine (0958)

Production : les exigences relatives à la sécurité virale ont été mises à jour et harmonisées dans les monographies de substances dérivées de l'urine. L'accent est mis sur la production, c'est-à-dire l'élimination des virus par le procédé de fabrication, plutôt que sur la réalisation d'essais portant sur des virus / antigènes viraux spécifiques. Ces essais ne figurent plus dans la monographie et sont remplacés par une mention réintroduite dans la section Production pour souligner la nécessité de démontrer l'aptitude du procédé de fabrication à inactiver et/ ou supprimer les agents étrangers. Conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, les exigences du chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale* s'appliquent à la fabrication des substances dérivées de l'urine.

Essai : les essais de détection d'antigènes de virus de l'hépatite et de détection de l'antigène du VIH ont été supprimés. La décision de rechercher certains virus est prise au cas par cas, sur la base d'une évaluation du risque et en fonction des mesures de sécurité virale déjà en place. Il convient donc de ne pas interpréter la suppression de la recherche de virus spécifiques des monographies comme une indication de la non-pertinence de ces essais.

Urokinase (0695)

Production : les exigences relatives à la sécurité virale ont été mises à jour et harmonisées dans les monographies de substances dérivées de l'urine. L'accent est mis sur la production, c'est-à-dire l'élimination des virus par le procédé de fabrication, plutôt que sur la réalisation d'essais portant sur des virus / antigènes viraux spécifiques. Ces essais ne figurent plus dans la monographie et sont remplacés par une mention, réintroduite dans la section Production, et qui souligne la nécessité de démontrer l'aptitude du procédé de fabrication à inactiver et/ ou supprimer les agents étrangers. Conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, les exigences du chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale* s'appliquent à la fabrication des substances dérivées de l'urine.

Essai : l'essai de détection de l'antigène de surface de l'hépatite B a été supprimé. La décision de rechercher certains virus est prise au cas par cas, sur la base d'une évaluation du risque et en fonction des mesures de sécurité virale déjà en place. Il convient donc de ne pas interpréter la suppression de la recherche de virus spécifiques comme une indication de la non-pertinence de ces essais.

Vinorelbine (tartrate de) (2107)

Substances apparentées : la méthode a été modifiée pour améliorer la séparation des impuretés existantes. L'impureté K a été ajoutée. Les spécifications ont été mises à jour sur la base de données de lots de plusieurs fabricants.

Endotoxines bactériennes : l'essai a été supprimé.

Impuretés : la section a été mise à jour.