

## Commentaires sur les textes révisés publiés dans le Supplément 9.5

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 2017 et publiés dans le Supplément 9.5.

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

#### 2.2.7. Pouvoir rotatoire

Une description de l'équipement a été ajoutée. Des précisions et clarifications ont été introduites dans la description de la procédure analytique et des critères de performance de l'équipement.

#### 2.4.20. Dosage des impuretés élémentaires

Une référence aux *solutions d'impuretés élémentaires SCR* a été ajoutée.

#### 3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées

L'objet de ce chapitre général a été élargi, afin d'inclure les fermetures enrobées, les joints bicouches et les fermetures lubrifiées pour mieux refléter la gamme de fermetures disponible sur le marché. Pour plus de clarté, la section Identification est plus détaillée.

**Identification A** (spectrophotométrie IR) : pour davantage de flexibilité, la quantité de caoutchouc nécessaire est décrite comme « une quantité appropriée ».

**Identification B** (cendres totales) : la marche à suivre avec les échantillons non soumis à la stérilisation par la vapeur a été précisée ; une indication a été ajoutée pour déterminer la conformité à la limite associée à un type de caoutchouc considéré en l'absence d'échantillon type.

**Solution S** : la procédure de lavage réalisée avant la préparation de la solution S a été supprimée ; la procédure de mesure de la température pendant l'autoclavage a été clarifiée.

**Aspect de la solution S** : des limites pour les mesures néphélométriques ont été ajoutées.

**Acidité ou alcalinité** : une clarification concernant la nécessité du titrage a été ajoutée.

**Zinc extractible** : la description de la préparation de la solution à examiner est désormais plus spécifique.

**Autoobturation** : une exigence relative à l'utilisation d'un flacon adapté à la fermeture utilisée a été ajoutée.

#### 4.1. Réactifs, solutions étalons et solutions tampons

L' *eau pour chromatographie R* doit être utilisée lors de la préparation de phases mobiles aqueuses en chromatographie liquide.

#### 5.4. Solvants résiduels

Ce chapitre général a été mis à jour suivant la version actuelle de la ligne directrice ICH Q3C (R6) : la limite d'exposition journalière acceptable de la méthylisobutylcétone est abaissée à 45,0 mg/jour (i.e. changement en solvant de classe 2), la triéthylamine est un nouveau solvant de classe 3.

#### 5.12. Etalons de référence

**Terminologie** : dans la définition des SCR, le paragraphe faisant référence au Guide ISO 34 a été supprimé.

## MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

#### Préparations pharmaceutiques (2619)

**Définition** : une référence aux monographies de formes pharmaceutiques *Granules homéopathiques enrobés (2786)* et *Granules homéopathiques imprégnés (2079)* a été introduite.

#### Vaccins pour usage humain (0153)

**Essai sur animaux** : un renvoi vers le chapitre général 5.2.14. *Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins* a été introduit.

#### Vaccins pour usage vétérinaire (0062)

**Essai sur animaux** : un renvoi vers le chapitre général 5.2.14. *Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins* a été introduit.

## VACCINS POUR USAGE HUMAIN

#### Vaccin conjugué de l'*haemophilus* type b (1219)

**Dispositions générales** : l'essai chez l'animal n'est plus jugé suffisant pour contrôler la qualité du vaccin, alors que les essais physicochimiques se sont imposés comme plus pertinents et plus discriminants lorsqu'il s'agit de démontrer que le conjugué n'est pas altéré par des modifications du procédé de production. Il n'est donc plus indispensable de recourir au modèle animal chaque fois que le procédé de production fait l'objet de modifications et le texte a été mis à jour en conséquence.

### **Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé (2066)**

**Dispositions générales** : l'essai chez l'animal n'est plus jugé suffisant pour contrôler la qualité du vaccin, alors que les essais physicochimiques se sont imposés comme plus pertinents et plus discriminants lorsqu'il s'agit de démontrer que le conjugué n'est pas altéré par des modifications du procédé de production. Il n'est donc plus indispensable de recourir au modèle animal chaque fois que le procédé de production fait l'objet de modifications et le texte a été mis à jour en conséquence.

### **Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé (1932)**

**Dispositions générales** : l'essai chez l'animal n'est plus jugé suffisant pour contrôler la qualité du vaccin, alors que les essais physicochimiques se sont imposés comme plus pertinents et plus discriminants lorsqu'il s'agit de démontrer que le conjugué n'est pas altéré par des modifications du procédé de production. Il n'est donc plus indispensable de recourir au modèle animal chaque fois que le procédé de production fait l'objet de modifications et le texte a été mis à jour en conséquence.

### **Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé (2067)**

**Dispositions générales** : l'essai chez l'animal n'est plus jugé suffisant pour contrôler la qualité du vaccin, alors que les essais physicochimiques se sont imposés comme plus pertinents et plus discriminants lorsqu'il s'agit de démontrer que le conjugué n'est pas altéré par des modifications du procédé de production. Il n'est donc plus indispensable de recourir au modèle animal chaque fois que le procédé de production fait l'objet de modifications et le texte a été mis à jour en conséquence.

### **Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé (2065)**

**Dispositions générales** : l'essai chez l'animal n'est plus jugé suffisant pour contrôler la qualité du vaccin, alors que les essais physicochimiques se sont imposés comme plus pertinents et plus discriminants lorsqu'il s'agit de démontrer que le conjugué n'est pas altéré par des modifications du procédé de production. Il n'est donc plus indispensable de recourir au modèle animal chaque fois que le procédé de production fait l'objet de modifications et le texte a été mis à jour en conséquence.

## **FILS CHIRURGICAUX POUR USAGE HUMAIN**

### **Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles (0324)**

**Définition** : l'objet de cette monographie a été élargi, afin de prendre également en compte les fils chirurgicaux composés d'un mélange des matériaux cités dans la monographie.

**Identification** : un IR avec mesure par réflexion totale atténuée (RTA) (2.2.24) est désormais prescrit pour les divers matériaux, en remplacement des essais chimiques pouvant utiliser des produits dangereux ou des précédents essais par IR ; les principaux pics sont indiqués

en signalant leur intensité (forte, moyenne, faible) ; les identifications du polyamide-6 et du polyamide-6/6 ont été fusionnées, car elles donnent des résultats similaires.

## FILS CHIRURGICAUX POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

### Fils chirurgicaux, fil de poly(téréphtalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire (0607)

**Identification** : pour éviter l'utilisation de produits chimiques dangereux, l'identification n'est plus réalisée à l'aide d'essais chimiques, mais au moyen d'un IR avec mesure par réflexion totale atténuée (RTA) (2.2.24) ; les principaux pics sont indiqués en signalant leur intensité (forte, moyenne, faible).

### Fils chirurgicaux, fil de polyamide-6/6 stérile en distributeur pour usage vétérinaire (0610)

**Définition** : l'objet de cette monographie a été élargi, afin de prendre également en compte les fils chirurgicaux composés du mélange de polyamide-6/6 et polyamide-6.

**Identification** : pour éviter l'utilisation de produits chimiques dangereux, l'identification n'est plus réalisée à l'aide d'essais chimiques, mais au moyen d'un IR avec mesure par réflexion totale atténuée (RTA) (2.2.24) ; les principaux pics sont indiqués en signalant leur intensité (forte, moyenne, faible).

### Fils chirurgicaux, fil de polyamide-6 stérile en distributeur pour usage vétérinaire (0609)

**Définition** : l'objet de cette monographie a été élargi, afin de prendre également en compte les fils chirurgicaux composés du mélange de polyamide-6/6 et polyamide-6.

**Identification** : pour éviter l'utilisation de produits chimiques dangereux, l'identification n'est plus réalisée à l'aide d'essais chimiques, mais au moyen d'un IR avec mesure par réflexion totale atténuée (RTA) (2.2.24) ; les principaux pics sont indiqués en signalant leur intensité (forte, moyenne, faible).

## DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

### Aspic (huile essentielle d') (2419)

**Identification A** : la CCM/CCMHP a été mise à jour.

### Lavande (fleur de) (1534)

**Caractères** : la section a été supprimée.

**Identification C** : la CCM a été remplacée par un renvoi à la CCMHP de l'essai Fleur de lavandin et les résultats sont présentés sous forme de tableau.

**Essai** : l'essai Fleur de lavandin par CCMHP a été introduit ; l'hexane a été remplacé par l'heptane dans l'essai Autres espèces et variétés de lavande.

### Lavande (huile essentielle de) (1338)

**Identification A** : la CCM/CCMHP a été mise à jour.

**Profil chromatographique** : les réactifs utilisés dans la solution témoin (a) ont été remplacés par l'huile essentielle de lavande pour identification des pics ERV.

## PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

### Agaricus bulbosus pour préparations homéopathiques (2290)

**Identification A de la teinture mère** : les conditions pour la CCMHP ont été indiquées.

### Arsenicum album pour préparations homéopathiques (1599)

**Aspect de la solution** : la préparation de la solution a été modifiée pour permettre la dissolution de la substance dans l'ammoniaque diluée R1.

### Aurum muriaticum natronatum pour préparations homéopathiques (2141)

**Numéro CAS** : il a été ajouté.

**Nitrates** : l'essai a été amélioré. L'acide oxalique a été remplacé par une solution de zinc dans l'acide sulfurique dilué.

## MONOGRAPHIES

### Acitrétine (1385)

**Identification** : la 2<sup>de</sup> série a été supprimée car la substance n'est pas utilisée en pharmacie pour des préparations extemporanées.

**Substances apparentées** : la CL a été mise à jour, en conséquence des critères spécifiques pour les impuretés non spécifiées ont été introduits.

**Palladium** : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie adoptée par la Ph. Eur. pour la mise en oeuvre du guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires.

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

### Biotine (1073)

**Identification C** : l'essai a été supprimé.

**Substances apparentées** : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle.

**Impuretés** : la section a été mise à jour et l'impureté C a été corrigée.

### Codéine (chlorhydrate de) dihydraté (1412)

**Identification** : le spectre de référence IR a été remplacé par une SCR, une référence à l'essai Eau a été introduite pour l'identification F.

**Substances apparentées** : une CL ultra-haute performance, qui couvre un plus grand nombre d'impuretés, est désormais utilisée.

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

### Codéine (phosphate de) hémihydraté (0074)

**Teneur** : la limite inférieure a été augmentée.

**Identification B** : le spectre de référence a été remplacé par une SCR.

**Substances apparentées** : une CL ultra-haute performance, qui couvre un plus grand nombre d'impuretés, est désormais utilisée.

**Dosage** : l'indicateur coloré a été remplacé par une détermination potentiométrique du point de fin de titrage.

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

### Codéine monohydratée (0076)

**Titre** : le degré d'hydratation est désormais précisé.

**Identification** : la méthode de préparation de l'échantillon IR n'est plus spécifiée, conformément à la politique actuelle ; une référence à l'essai de la perte à la dessiccation a été introduite pour l'identification F.

**Substances apparentées** : une CL ultra-haute performance, qui couvre un plus grand nombre d'impuretés, est désormais utilisée.

**Dosage** : l'indicateur coloré a été remplacé par une détermination potentiométrique du point de fin de titrage.

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

### Estriol (1203)

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

**Caractères** : la référence au point de fusion a été supprimée.

**Identification** : la CCM a été remplacée par un renvoi à la CL du dosage.

**Substances apparentées** : une méthode plus robuste a été introduite et permet le contrôle d'impuretés supplémentaires.

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

### Folique (acide) hydraté (0067)

**Titre et Définition** : le degré d'hydratation est désormais indiqué.

**Identification B** : la CL a été remplacée par une spectrophotométrie IR.

**Identification D** : l'essai de teneur en eau a été ajouté.

**Substances apparentées** : les limites ont été mises à jour ; de nouvelles impuretés spécifiées ont été ajoutées et les critères de conformité du système ont été adaptés en conséquence ; la durée d'enregistrement a été allongée pour couvrir des impuretés pouvant apparaître dans des conditions de conservation inappropriées.

**Conservation** : les conditions ont été modifiées pour éviter la formation de produits d'oxydation.

### Gemfibrozil (1694)

**Dosage** : les volumes de solvants utilisés pour la dissolution de l'échantillon ont été modifiés.

**Substances apparentées** : la qualité du solvant a été modifiée conformément aux indications du guide technique (2015).

### Glucosamine (chlorhydrate de) (2446)

**Substances apparentées** : la SCR pour conformité du système ayant été préparée par lyophilisation, il a été nécessaire de revoir la préparation de la solution témoin (b) ; le réactif utilisé pour décrire la phase stationnaire a été modifié.

### Glucosamine (sulfate de) - chlorure de potassium (2708)

**Substances apparentées** : la SCR pour conformité du système ayant été préparée par lyophilisation, il a été nécessaire de revoir la préparation de la solution témoin (b) ; le réactif utilisé pour décrire la phase stationnaire a été modifié.

### Glucosamine (sulfate de) - chlorure de sodium (2447)

**Substances apparentées** : la SCR pour conformité du système ayant été préparée par lyophilisation, il a été nécessaire de revoir la préparation de la solution témoin (b) ; le réactif utilisé pour décrire la phase stationnaire a été modifié.

### Hydroxypropylcellulose faiblement substituée (2083)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF)** : cette section a été ajoutée pour l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée utilisée comme désagrégant et comprend donc le volume de sédimentation, le degré de substitution et la distribution de la taille des particules.

### Insuline glargine (2571)

**Cartographie peptidique** : les informations relatives aux pics à identifier pour l'essai de conformité du système ont été mises à jour.

**Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline glargine** : une méthode améliorée utilisant une seule colonne chromatographique est maintenant décrite.

La qualité des solvants a été modifiée conformément aux indications du guide technique (2015).

### Isoniazide (0146)

**Impureté E, Substances apparentées** : l'essai Hydrazine et substances apparentées par CCM a été remplacé par un essai de l'impureté E (hydrazine) par CL et un essai des substances apparentées par CL couvrant les impuretés A, B, C et D.

**Impuretés** : cette section a été introduite.

### Isotrétinoïne (1019)

**Identification** : la 2<sup>de</sup> série a été supprimée car la substance n'est pas utilisée en pharmacie pour des préparations extemporanées.

**Substances apparentées** : les impuretés H et I ne sont plus spécifiées et les limites ont été revues.

### Lactulose (1230)

**Dosage** : un critère de symétrie plus large que celui indiqué dans le chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* a été introduit.

### Lactulose liquide (0924)

**Identification A** : l'exactitude des prises d'essai et volumes a été augmentée ; une plaque CCM plus communément disponible est prescrite.

**Dosage** : un critère de symétrie plus large que celui indiqué dans le chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* a été introduit.

### Mométasone (furoate de) (1449)

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

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

**Identification** : la description de la préparation de l'échantillon IR a été supprimée, conformément à la politique actuelle ; dans la 1<sup>re</sup> série d'identifications, la CCM a été remplacée par un renvoi à la CL du dosage et un renvoi vers l'essai de perte à la dessiccation a été introduit.

**Substances apparentées** : la CL a été modifiée pour permettre le contrôle d'impuretés supplémentaires et les limites ont été mises à jour.

**Dosage** : la CL des substances apparentées est maintenant utilisée.

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

### Néostigmine (métilsulfate de) (0626)

**Substances apparentées** : l'indication relative au seuil de déclaration a été clarifiée en ce qui concerne l'impureté B ; l'*acétonitrile pour chromatographie R* est maintenant requis pour la phase mobile.

### Paraffine liquide (0239)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF)** : cette section a été ajoutée pour la paraffine liquide utilisée comme émollient dans les pommades ou comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules : une référence croisée à l'essai de viscosité a été indiquée.

### Paraffine liquide légère (0240)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF)** : cette section a été ajoutée pour la paraffine liquide légère utilisée comme émollient dans les pommades, comme véhicule dans les préparations ophtalmiques ou comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules : une référence croisée à l'essai de viscosité a été indiquée.

### Pimobendane pour usage vétérinaire (2179)

**Titre et Substances apparentées** : comme la substance est pour usage vétérinaire uniquement, le titre de la monographie a été modifié et les limites ont été révisées conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

### Polyoxypropylène (éther stéarylique de) (2602)

**Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF)** : cette section a été ajoutée pour l'éther stéarylique de polyoxypropylène utilisé comme solvant ou émollient dans les préparations pour application cutanée : un renvoi à l'essai de viscosité décrit sous Identification a été indiqué.



### Scopolamine (butylbromure de) (0737)

**pH** : cet essai a été remplacé par l'essai Acidité ou alcalinité.

**Substances apparentées** : la méthode a été améliorée et les spécifications ont été revues.

### Sévoflurane (2269)

**Substances apparentées** : le sévoflurane SCR a été remplacé par le sévoflurane pour conformité du système SCR qui contient les impuretés A et B.