



01/2023:10000

1.6 ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

1.7 ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

1.8 UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL (SI)
UTILISÉES DANS LA PH. EUR. ET ÉQUIVALENCE
AVEC D'AUTRES UNITÉS

1. PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES

1.1 GÉNÉRALITÉS

1.1.1 Principes généraux

- 1.1.1.1 Systèmes qualité
- 1.1.1.2 Termes conventionnels
- 1.1.1.3 Référence à des documents réglementaires

1.1.2 Conformité à la Ph. Eur.

- 1.1.2.1 Portée
- 1.1.2.2 Démonstration de la conformité à la Ph. Eur.
- 1.1.2.3 Démonstration de l'applicabilité des monographies
- 1.1.2.4 Validation et implémentation des procédures analytiques de la Ph. Eur.
- 1.1.2.5 Procédures analytiques alternatives
- 1.1.2.6 Harmonisation des pharmacopées

1.2 AUTRES DISPOSITIONS APPLICABLES AUX MONOGRAPHIES ET CHAPITRES GÉNÉRAUX

- 1.2.1 Prises d'essai
- 1.2.2 Verrerie de laboratoire
- 1.2.3 Température
- 1.2.4 Bain-marie
- 1.2.5 Dessiccation et calcination à masse constante
- 1.2.6 Solutions
- 1.2.7 Réactifs et solvants
- 1.2.8 Expression des teneurs
- 1.2.9 Avertissements

1.3 CHAPITRES GÉNÉRAUX

- 1.3.1 Matériaux pour récipients et récipients

1.4 MONOGRAPHIES GÉNÉRALES ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES DE FORMES PHARMACEUTIQUES

1.5 MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

1.5.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX

- 1.5.1.1 Titres
- 1.5.1.2 Masses atomiques et moléculaires relatives, formules
- 1.5.1.3 Numéro CAS
- 1.5.1.4 Définition
- 1.5.1.5 Production
- 1.5.1.6 Falsifications potentielles
- 1.5.1.7 Caractères
- 1.5.1.8 Identification
- 1.5.1.9 Essais et dosages
- 1.5.1.10 Conservation
- 1.5.1.11 Etiquetage
- 1.5.1.12 Impuretés
- 1.5.1.13 Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients

1.5.2 MONOGRAPHIES DE DROGUES VÉGÉTALES

1.5.3 MONOGRAPHIES DE MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES ACTIVES CHIMIQUEMENT DÉFINIES

- 1.5.3.1 Titres
- 1.5.3.2 Substances apparentées
- 1.5.3.3 Dissolution/Désagrégation
- 1.5.3.4 Impuretés
- 1.5.3.5 Conservation

1.1 GÉNÉRALITÉS

1.1.1 Principes généraux

Les Prescriptions générales s'appliquent à tous les textes de la Pharmacopée Européenne.

Les textes de la Pharmacopée Européenne sont publiés en anglais et en français. Des traductions dans d'autres langues peuvent être assurées par les Etats signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne. En cas de doute ou de litige, seules font autorité les versions anglaise et française publiées par l'EDQM.

La date d'entrée en vigueur des textes de la Pharmacopée Européenne est fixée, sur recommandation de la Commission Européenne de Pharmacopée, par voie de résolution du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (Accord partiel) du Conseil de l'Europe. Cette entrée en vigueur intervient généralement 1 an après l'adoption des textes et environ 6 mois après leur publication. Lorsqu'il est nécessaire qu'un texte entre en application avant la prochaine date de publication d'une nouvelle édition ou d'un supplément de la Pharmacopée Européenne, il est publié dans son intégralité dans une résolution du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques. Le texte est également publié sur Pharmeuropa en ligne, pour information, ainsi que sur le site internet de l'EDQM comme annexe à la résolution.

Dans les textes de la Pharmacopée Européenne, le terme « *Pharmacopée* » sans autre précision désigne la Pharmacopée Européenne. L'abréviation officielle « *Ph. Eur.* » est également utilisée pour la désigner.

1.1.1.1 Systèmes qualité

Les monographies constituent des normes qualité qui ne sont valables que si les articles concernés sont produits dans le cadre de systèmes qualité appropriés. Le système qualité doit apporter la garantie que l'article considéré satisfait de façon constante aux exigences de la Ph. Eur.

1.1.1.2 Termes conventionnels

Médicament. (a) Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales ; ou (b) toute substance ou composition pouvant être utilisée ou administrée chez l'homme et/ou l'animal soit pour restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit pour établir un diagnostic médical.

Substance active. Toute substance destinée à être utilisée dans la fabrication d'un médicament, et qui devient alors un ingrédient actif de ce médicament. Une substance active est destinée à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct pour diagnostiquer, soigner, soulager, traiter ou prévenir des maladies, ou à exercer un effet structurel ou fonctionnel sur l'organisme.

Excipient (substance auxiliaire). Tout composant d'un médicament qui n'est pas une substance active. Les adjuvants, stabilisants, conservateurs antimicrobiens, diluants et antioxydants sont des exemples d'excipients.

Médicament à base de plantes. Tout médicament qui contient exclusivement comme ingrédients actifs une ou plusieurs drogues végétales ou préparations à base de drogues végétales, ou l'association d'une ou de plusieurs drogues végétales et préparations à base de drogues végétales.

Autorité compétente. Institution ou organisme national, supranational ou international investi du pouvoir de décision dans la matière considérée. Il peut, par exemple, s'agir d'une

Autorité nationale de pharmacopée (ANP), d'une autorité d'enregistrement ou d'un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL).

« *Sauf exception justifiée et autorisée* ». Expression signifiant que les exigences spécifiées doivent être satisfaites à moins que l'Autorité compétente n'autorise une modification (p. ex. de procédure analytique ou de limite) ou une exception au vu des justifications apportées par le fabricant, dans un cas particulier.

Les mentions « *devrai(en)t* », « *il convient de* » et « *il est recommandé de* » ont valeur d'information ou de conseil.

« *Approprié* », « *convenable* », « *adéquat* ». Certains textes prescrivent l'utilisation d'un réactif, d'un essai, d'un microorganisme, etc. « *approprié* », « *convenable* » ou « *adéquat* ». Dans de tels cas, si le texte ne définit pas de critères déterminant le caractère approprié, convenable ou adéquat, etc., celui-ci est à démontrer à la satisfaction de l'Autorité compétente.

1.1.1.3 Référence à des documents réglementaires

Les monographies et chapitres généraux peuvent faire référence à des documents des autorités réglementaires dans le domaine du médicament, par exemple les directives et notes explicatives de l'Union européenne. Ces références figurent dans la Ph. Eur. pour information des utilisateurs. Sauf indication explicite dans le texte concerné, la référence à un document ne modifie pas le statut de ce document.

1.1.2 Conformité à la Ph. Eur.

1.1.2.1 Portée

L'emploi du titre, ou du sous-titre latin, d'une monographie pour désigner un article signifie que celui-ci satisfait aux exigences de cette monographie. Dans les textes de la Ph. Eur., ces références à des monographies sont présentées sous la forme du titre et du numéro de référence en *italique*.

La portée d'une monographie est précisée sous Définition.

Durée de conservation et période de recontrôle. Un médicament doit satisfaire à la monographie correspondante pendant toute sa durée de conservation ; la durée de conservation et la date à partir de laquelle elle doit être calculée sont proposées par le fabricant à la lumière des résultats expérimentaux obtenus lors des études de stabilité et approuvées par l'Autorité compétente. L'Autorité compétente peut décider d'appliquer aux récipients ouverts ou entamés une durée de conservation et/ou des spécifications distinctes. Les monographies de médicaments donnent des spécifications relatives à la durée de conservation qui peuvent différer des spécifications de libération figurant dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

Tout autre article faisant l'objet d'une monographie doit y satisfaire pendant toute sa période de recontrôle, à l'exception de certaines substances (p. ex. substances connues pour être labiles, substances biotechnologiques/biologiques et certains antibiotiques) pour lesquels est établie une durée de conservation plutôt qu'une période de recontrôle.

Usage humain et/ou vétérinaire. Les substances actives, excipients, médicaments et autres articles faisant l'objet de monographies sont destinés à un usage humain et vétérinaire, sauf restriction explicite à l'un de ces usages dans le titre ou dans la section Définition de la monographie.

Qualités. Certains articles faisant l'objet d'une monographie existent dans différentes qualités appropriées à des usages différents. Sauf indication contraire dans la monographie, les exigences s'appliquent à toutes les qualités de l'article considéré.

Dans certaines monographies, notamment d'excipients, une liste de caractéristiques liées à la fonctionnalité en rapport avec l'utilisation de la substance peut figurer en fin de monographie, à titre indicatif. Des procédures analytiques de détermination d'une ou de plusieurs de ces caractéristiques peuvent figurer dans la monographie, également à titre indicatif.

1.1.2.2 Démonstration de la conformité à la Ph. Eur.

Sauf indication contraire dans les Prescriptions générales ou dans les monographies, les spécifications des monographies constituent des exigences obligatoires.

(1) Un article est de qualité Ph. Eur. s'il satisfait à toutes les exigences de la monographie correspondante. Cela n'implique pas que le fabricant doit effectuer l'ensemble des essais décrits dans la monographie pour évaluer la conformité à la Ph. Eur. avant libération. Il peut obtenir l'assurance qu'un article est de qualité Ph. Eur. en se basant sur la conception de l'article, ainsi que sur la stratégie de contrôle mise en œuvre et sur les données issues, par exemple, des études de validation du procédé de fabrication.

Dans certaines monographies, la phrase « *La procédure suivante est décrite à titre d'exemple* » signifie que la procédure analytique décrite a été validée et peut être implémentée telle quelle ou qu'elle peut être remplacée par une autre procédure appropriée et validée (sans que son équivalence avec la procédure *décrite à titre d'exemple* ait à être démontrée), sous réserve d'approbation de l'Autorité compétente.

(2) Certaines approches avancées du contrôle qualité font appel, comme alternatives aux seuls essais sur le produit final, à des stratégies de type contrôle analytique des procédés (PAT, pour « *process analytical technology* ») et/ou contrôle de libération en temps réel (libération paramétrique, notamment). La nécessité de satisfaire aux exigences de la Ph. Eur. n'exclut donc pas le recours aux contrôles de libération en temps réel dans des situations jugées appropriées par l'Autorité compétente.

(3) Réduction des essais sur animaux : la Ph. Eur. s'efforce d'éliminer progressivement l'utilisation d'animaux dans les essais, en suivant le principe des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales) énoncé dans la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Pour établir la conformité à la Ph. Eur., comme indiqué ci-dessus (1), les fabricants peuvent envisager la mise en place de systèmes supplémentaires pour surveiller la reproductibilité de la production. Sous réserve d'accord de l'Autorité compétente, le choix des essais réalisés pour évaluer la conformité à la Ph. Eur., lorsque des essais sur animaux sont prescrits, est fait de manière à réduire autant que possible l'utilisation d'animaux.

1.1.2.3 Démonstration de l'applicabilité des monographies

Le fabricant doit évaluer l'aptitude de la monographie à permettre le contrôle qualité de la substance ou du médicament le concernant, car le procédé de fabrication et/ou la composition du médicament peuvent avoir une influence sur le choix des procédures analytiques. Lorsqu'une Autorité compétente juge la spécification décrite dans une monographie insuffisante pour garantir la qualité de la substance ou du produit considérés, elle peut demander au fabricant de fournir des spécifications plus appropriées, conformément à la réglementation nationale ou régionale. Elle en informe alors la Commission européenne de Pharmacopée, par l'intermédiaire de son Autorité nationale de pharmacopée ou du Secrétariat de la Commission européenne de Pharmacopée (EDQM). Le fabricant est tenu de communiquer à son Autorité nationale de pharmacopée ou à l'EDQM des données détaillées sur la supposée carence et sur les spécifications additionnelles appliquées, afin que la Commission européenne de Pharmacopée puisse statuer sur la nécessité de réviser la monographie concernée.

1.1.2.4 Validation et implémentation des procédures analytiques de la Ph. Eur.

Les procédures analytiques décrites dans les monographies spécifiques ont été validées selon la pratique scientifique reconnue et les recommandations relatives à la validation analytique. Sauf indication contraire dans la monographie

spécifique ou le chapitre général concerné, l'utilisateur n'est pas tenu d'effectuer une validation de ces procédures.

Les procédures analytiques décrites dans les chapitres généraux peuvent être utilisées pour des substances actives, excipients, médicaments et autres articles non couverts par une monographie spécifique. La validation des procédures relève alors de la responsabilité de l'utilisateur.

Lors de l'implémentation d'une procédure analytique de la Ph. Eur., l'utilisateur doit évaluer si et dans quelle mesure il est nécessaire d'en démontrer l'applicabilité dans les conditions effectives de mise en œuvre, conformément aux monographies, chapitres généraux et systèmes qualité pertinents.

1.1.2.5 Procédures analytiques alternatives

Les essais et dosages décrits sont les procédures analytiques officielles sur la base desquelles sont établies les normes de la Ph. Eur. Avec l'accord de l'Autorité compétente, des procédures analytiques alternatives peuvent être utilisées à des fins de contrôle, à condition qu'elles permettent de juger sans équivoque que les normes des monographies seraient satisfaites si les procédures officielles étaient appliquées. En cas de doute ou de litige, seules font autorité les procédures analytiques de la Ph. Eur.

1.1.2.6 Harmonisation des pharmacopées

La Ph. Eur. s'est engagée, avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis, dans un processus d'harmonisation des pharmacopées conduit au sein d'une structure informelle, le Groupe de discussion des pharmacopées (GDP). Des informations plus détaillées sur ce point figurent dans le chapitre général 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

1.2 AUTRES DISPOSITIONS APPLICABLES AUX MONOGRAPHIES ET CHAPITRES GÉNÉRAUX

1.2.1 Prises d'essai

Dans les essais comportant des limites numériques et dans les dosages, la prise d'essai prescrite correspond à la quantité utilisée pendant le développement de la procédure analytique. La quantité réellement utilisée ne doit pas s'écarter de plus de 10 pour cent de la quantité prescrite. Dans tous les cas, la quantité utilisée fait l'objet d'une mesure exacte qui sert de base au calcul du résultat de l'essai.

Dans les essais ne comportant pas de limite numérique, qui reposent habituellement sur une comparaison avec le comportement observé d'une substance de référence dans des conditions identiques, la prise d'essai prescrite est utilisée.

Les réactifs sont utilisés dans les quantités prescrites.

Le nombre de chiffres significatifs d'une valeur de quantité correspond à des exigences spécifiques pour les quantités (masses et volumes) à mesurer, comme expliqué ci-dessous.

Pour les masses, les exigences relatives aux balances utilisées à des fins analytiques figurent dans le chapitre général 2.1.7. *Balances d'analyse* et s'appliquent à tous les textes. Par ailleurs, pendant la pesée, l'indication d'une balance doit correspondre à la valeur de masse cible donnée dans le texte après arrondi au même nombre de chiffres significatifs. Par exemple, si la valeur de masse cible donnée dans le texte est 50,0 mg, la « pesée minimale » (m_{\min}) de la balance utilisée doit être inférieure à cette valeur, et la pesée est faite à ± 5 unités après le dernier chiffre indiqué (p. ex. 50,0 mg est à interpréter comme 49,95 mg à 50,04 mg ou 49,950 mg à 50,049 mg, selon la résolution de la balance).

Pour les volumes, si le premier chiffre après la virgule est un zéro ou si la partie décimale se termine par un zéro (par exemple 10,0 mL ou 0,50 mL), le volume cible est mesuré au moyen d'une pipette jaugée, d'une fiole jaugée ou d'une burette, selon le cas ; dans les autres cas, une éprouvette graduée ou une pipette graduée peut être utilisée. Les volumes exprimés en microlitres sont mesurés à l'aide d'une micropipette ou d'une microseringue.

Dans certains cas, toutefois, le nombre de chiffres significatifs avec lequel les prises d'essai sont indiquées peut ne pas correspondre au nombre de chiffres significatifs que comporte la limite numérique spécifiée dans l'essai. Les quantités prescrites sont alors mesurées avec une exactitude suffisante.

1.2.2 Verrerie de laboratoire

La verrerie volumétrique satisfait aux exigences « classe A » des normes internationales en vigueur de l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

Sauf indication contraire, les essais comparatifs visuels sont effectués au moyen de tubes à fond plat identiques, constitués de verre neutre transparent et incolore ; les volumes de liquide prescrits correspondent à des tubes ayant un diamètre intérieur de 16 mm, mais des tubes ayant un diamètre intérieur supérieur peuvent être utilisés, à condition d'ajuster le volume de liquide examiné (voir chapitre général 2.1.5. *Tubes pour essais comparatifs*). Des volumes égaux des liquides à comparer sont examinés dans l'axe vertical des tubes sur un fond blanc ou, si nécessaire, sur un fond noir. L'examen est réalisé en lumière diffuse.

1.2.3 Température

Sauf indication contraire, les procédures analytiques sont réalisées à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

Lorsqu'un texte mentionne une température sans donner d'indication numérique, les termes généraux utilisés ont la signification suivante :

- congelé ou au congélateur : température inférieure à – 15 °C,
- réfrigéré ou au réfrigérateur : 2 °C à 8 °C,
- frais : 8 °C à 15 °C,
- température ambiante : 15 °C à 25 °C.

1.2.4 Bain-marie

Le terme « bain-marie » désigne un bain d'eau à ébullition, sauf indication de température différente. D'autres moyens de chauffage peuvent être utilisés, à condition que la température soit proche de, mais non supérieure à 100 °C ou à la température prescrite.

1.2.5 Dessiccation et calcination à masse constante

Les expressions « desséché à masse constante » ou « calciné à masse constante » signifient que les résultats de 2 pesées consécutives ne diffèrent pas de plus de 0,5 mg, la seconde pesée étant effectuée après une nouvelle période de dessiccation ou de calcination adaptée à la nature et à la quantité du résidu.

Lorsqu'une dessiccation est à effectuer « dans un dessiccateur » ou « sous vide », elle est réalisée dans les conditions prescrites dans le chapitre général 2.2.32. *Perte à la dessiccation*.

1.2.6 Solutions

L'expression « solution récemment préparée » signifie que la solution est préparée chaque fois que l'essai ou le dosage doit être effectué, et qu'elle est utilisée dans les 24 h.

L'expression « immédiatement avant l'emploi » indique que la stabilité de la solution concernée s'est avérée critique lors de l'élaboration du texte ; il faut alors réduire autant que possible l'intervalle de temps entre la préparation et l'utilisation de la solution.

1.2.7 Réactifs et solvants

La bonne réalisation des procédures analytiques décrites dans la Ph. Eur. et la fiabilité des résultats obtenus dépendent en partie de la qualité des réactifs utilisés. Ces derniers sont décrits dans la Ph. Eur. sous 4. *Réactifs* et sous-sections. Les réactifs utilisés sont présumés être de qualité analytique. La description de certains d'entre eux comprend des essais permettant de vérifier leur aptitude à l'emploi.

Tout solvant utilisé dans un essai ou dans un dosage faisant appel à un indicateur est préalablement neutralisé vis-à-vis de cet indicateur, sauf si une détermination à blanc est prescrite.

Si le nom du solvant n'est pas mentionné, le terme « *solution* » implique une solution dans l'eau.

Lorsque l'utilisation d'eau est explicitement ou implicitement prescrite pour la réalisation d'une procédure analytique décrite dans la Ph. Eur., et pour la préparation de réactifs, l'eau utilisée est conforme à la monographie *Eau purifiée* (0008) ; cependant, pour la plupart des utilisations, les exigences relatives aux endotoxines bactériennes (Eau purifiée en vrac) et à la contamination microbienne (Eau purifiée en récipients) ne sont pas pertinentes. L'expression « *eau distillée* » désigne l'eau purifiée préparée par distillation.

Les dilutions d'éthanol sont indiquées par le terme « *éthanol* » ou « *alcool* », suivi de l'indication du titre en éthanol (C₂H₆O) exprimé en pourcentage en volume.

1.2.8 Expression des teneurs

Pour définir les teneurs, l'expression « *pour cent* » est employée, selon les circonstances, avec deux significations :

- « *pour cent m/m* » (pourcentage masse sur masse) exprime le nombre de grammes de substance dans 100 g de produit final,
- « *pour cent V/V* » (pourcentage volume sur volume) exprime le nombre de millilitres de substance dans 100 mL de produit final.

Sauf indication contraire, les expressions « *parties par million* » (ppm) et « *parties par milliard* » (ppb) expriment un rapport masse sur masse.

1.2.9 Avertissements

Certains des articles faisant l'objet de monographies et certains réactifs dont l'emploi est prescrit dans la Ph. Eur. peuvent être dangereux pour la santé s'ils ne sont pas manipulés avec les précautions adéquates. Il est indispensable d'observer à tout moment les principes de bonnes pratiques de laboratoire de contrôle qualité et les réglementations appropriées. Certains chapitres généraux ou monographies comportent un avertissement attirant l'attention des utilisateurs sur des dangers particuliers. L'absence d'un tel avertissement ne signifie pas qu'il n'existe pas de danger.

1.3 CHAPITRES GÉNÉRAUX

Les chapitres généraux (sections 2, 3 et 5 de la Ph. Eur.) deviennent d'application obligatoire dès lors qu'ils sont cités en référence dans une monographie, sauf si le libellé utilisé indique clairement que l'intention est simplement de citer le texte à titre indicatif.

Lorsqu'un chapitre général n'est cité en référence dans aucun texte de la Ph. Eur. (monographie ou chapitre général), il a simplement valeur informative ; cela est généralement précisé dans le préambule du chapitre général.

Sauf indication contraire, un chapitre général devient également d'application obligatoire s'il est cité en référence dans un autre chapitre général, lui-même cité en référence dans une monographie.

Les exigences qui figurent dans les chapitres généraux ne sont généralement pas répétées dans les monographies spécifiques, sauf spécificité de l'article considéré (par exemple pour le facteur de symétrie ou le rapport signal/bruit du chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*).

1.3.1 Matériaux pour récipients et récipients

Les matériaux utilisés dans la fabrication des récipients sont décrits dans 3.1. *Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients* et sous-sections. Chacune de ces sous-sections couvre un type de plastique défini et comporte une liste positive des additifs acceptés. Les spécifications concernant ces matériaux sont fonction de la formulation, et sont donc exclusivement applicables aux matériaux dont la formulation est couverte par le préambule de la spécification. L'emploi de matériaux ayant d'autres formulations ainsi que les essais et limites correspondants sont soumis à l'approbation de l'Autorité compétente.

Les spécifications relatives aux récipients qui figurent dans 3.2. *Récipients* et sous-sections ont été élaborées en vue d'une application générale aux récipients de la catégorie indiquée, mais, en raison de la grande variété des récipients disponibles et des nouveaux développements possibles, la publication d'une spécification n'exclut pas l'utilisation, dans des cas justifiés, de récipients qui satisfont à d'autres spécifications, sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente.

Les récipients destinés au sang humain et aux composants sanguins, les nécessaires de transfusion et les seringues qui ne sont pas conçus pour servir de conditionnement primaire pour des médicaments sont décrits dans 3.3. *Récipients destinés au sang humain et aux composants sanguins, et matériaux utilisés dans leur fabrication ; nécessaires de transfusion et matériaux utilisés dans leur fabrication ; seringues* et sous-sections. La plupart de ces textes ont un statut informatif.

Il peut être fait référence, dans les monographies de la Ph. Eur., à des définitions et spécifications relatives aux récipients. L'utilisation de certains types de récipients décrits dans 3.2. *Récipients* et sous-sections est parfois exigée dans des monographies générales de formes pharmaceutiques, sous Définition/Production. Certaines autres monographies indiquent, sous Conservation, le type de récipient qu'il est recommandé d'utiliser.

1.4 MONOGRAPHIES GÉNÉRALES ET MONOGRAPHIES GÉNÉRALES DE FORMES PHARMACEUTIQUES

Les monographies générales et les monographies spécifiques sont complémentaires.

A chaque utilisation d'une monographie spécifique, il est essentiel de vérifier s'il existe une ou plusieurs monographies générales applicables à l'article en question.

Les substances et les médicaments qui font l'objet d'une monographie spécifique doivent également être conformes aux monographies générales qui leur sont applicables. Les monographies spécifiques ne comportent normalement pas de renvoi à ces monographies générales. Il existe toutefois des exceptions ; par exemple, un renvoi à la monographie générale couvrant la forme pharmaceutique considérée figure dans les monographies spécifiques portant sur des médicaments contenant des substances actives chimiquement définies.

Les monographies générales contiennent des exigences qui sont applicables à tous les articles de la classe donnée ou, dans certains cas, à tout article de la classe donnée couvert par une monographie spécifique de la Ph. Eur. Si aucune restriction concernant le champ d'application d'une monographie générale ne figure en préambule, elle est applicable à tous les articles de la classe définie, que l'article fasse ou non l'objet d'une monographie spécifique de la Ph. Eur.

Si les dispositions d'une monographie générale ne s'appliquent pas à un article donné, la monographie spécifique l'indique expressément.

Les monographies générales de formes pharmaceutiques s'appliquent à tous les médicaments du type défini. Les exigences ne sont pas nécessairement exhaustives, pour un médicament spécifique, et l'Autorité compétente peut imposer des exigences supplémentaires.

1.5 MONOGRAPHIES SPÉCIFIQUES

1.5.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX

1.5.1.1 Titres

Les titres des monographies sont en français ou en anglais selon la version considérée, avec un sous-titre en latin.

S'il existe une dénomination commune internationale (DCI), elle est utilisée, sauf indication contraire justifiable. Cette dénomination est, au besoin, complétée par le nom de l'anion ou du cation associé et par le degré d'hydratation. Le titre peut aussi comporter des mentions complémentaires limitant le champ d'application de la monographie à certaines classes ou formes (par exemple usage vétérinaire, forme pharmaceutique, voie d'administration).

1.5.1.2 Masses atomiques et moléculaires relatives, formules

La masse atomique relative (A_r) ou la masse moléculaire relative (M_r) figure, s'il y a lieu, en tête de monographie.

Les masses atomiques et moléculaires relatives, ainsi que les formules brutes et développées, ne constituent pas des normes analytiques de la substance décrite.

1.5.1.3 Numéro CAS

Si applicable, le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (CAS) est indiqué pour information afin de faciliter l'accès des utilisateurs à des informations utiles. Le numéro CAS® est une marque déposée de l'American Chemical Society.

1.5.1.4 Définition

Cette section donne la définition officielle de l'article qui fait l'objet de la monographie.

Limites de teneur. Si des limites de teneur sont prescrites dans la monographie, ce sont celles déterminées par la procédure analytique décrite sous Dosage.

1.5.1.5 Production

Les dispositions de la section Production mettent l'accent sur des aspects particuliers du procédé de fabrication, mais ne sont pas nécessairement exhaustives. Sauf indication contraire, elles constituent des exigences d'application obligatoire pour les fabricants. Elles peuvent, par exemple, avoir trait aux matières sources ; au procédé de production lui-même, à sa validation et à son contrôle ; à l'hétérogénéité de l'article liée au procédé de production ; aux contrôles en cours de production ou aux essais que le fabricant est tenu d'effectuer sur l'article final, soit sur des lots sélectionnés soit sur chaque lot avant libération. Ces exigences ne sont pas nécessairement vérifiables sur un échantillon de l'article final par un analyste indépendant. Il revient à l'Autorité compétente de s'assurer que les dispositions de la monographie ont été respectées, par exemple en examinant les données soumises par le fabricant, ou en procédant à des inspections ou à des analyses d'échantillons.

L'absence de section Production ne signifie pas qu'il n'est pas nécessaire de veiller aux aspects mentionnés ci-dessus.

Choix de la souche vaccinale, Choix de la composition du vaccin. La section Production d'une monographie de vaccin peut définir les caractéristiques de la souche vaccinale ou de la composition du vaccin. Sauf indication contraire, les procédures analytiques décrites pour la vérification de ces caractéristiques sont données à titre d'exemple de procédures appropriées. Sous réserve d'approbation de l'Autorité compétente, d'autres procédures peuvent être utilisées sans validation par rapport à celle décrite dans la monographie.

1.5.1.6 Falsifications potentielles

En raison de la multiplication des activités frauduleuses et des cas de falsification, la Ph. Eur. fournit parfois à ses utilisateurs des informations pouvant les aider à détecter les articles falsifiés (substances actives, excipients, intermédiaires, vracs et médicaments).

Les monographies relatives à des substances qui présentent un risque de contamination délibérée, ou pour lesquelles un incident s'est produit, peuvent ainsi comporter une section décrivant une procédure analytique pour la détection des éventuels adultérants, avec des limites pertinentes. Il y est également rappelé qu'un système qualité approprié doit s'appliquer à toutes les étapes de la production et de la distribution. La fréquence des contrôles par les fabricants ou par les utilisateurs (par exemple fabricants d'intermédiaires, de vracs ou de médicaments) repose sur une évaluation du risque prenant en compte les exigences nationales et l'état de la connaissance de l'ensemble de la chaîne de distribution.

Les exigences qui figurent dans cette section s'appliquent à toute la chaîne de distribution, du fabricant à l'utilisateur. L'absence de cette section ne signifie pas qu'il n'est pas nécessaire de veiller aux aspects mentionnés ci-dessus.

1.5.1.7 Caractères

Les dispositions de la section Caractères ne constituent pas des exigences de la Ph. Eur. et sont fournies à titre indicatif uniquement.

Hygroscopicité, cristallinité, solubilité. Voir le chapitre général 5.11. *Section Caractères dans les monographies.*

Polymorphisme. Lorsqu'une substance présente un polymorphisme, celui-ci est généralement mentionné. Sauf rares exceptions, les monographies ne spécifient pas de forme cristalline particulière. Il peut cependant être nécessaire, selon la fonction d'une substance donnée dans un médicament, que le fabricant ait recours à une forme cristalline particulière. La mention d'un polymorphisme dans la section Caractères a pour objectif d'alerter les utilisateurs sur le besoin d'évaluer cet aspect lors du développement d'un médicament. Voir également le chapitre général 5.9. *Polymorphisme.*

1.5.1.8 Identification

Portée. Les essais prescrits dans la section Identification n'ont pas pour objet de permettre la confirmation absolue de la structure ou de la composition chimique de l'article. Ils doivent permettre de vérifier, avec un niveau d'assurance acceptable, que l'article est conforme à la description figurant sur l'étiquette.

Une identification peut renvoyer à un essai décrit dans la section Essai de la monographie.

Si la monographie prescrit, par exemple, les identifications A, B et C, ces trois identifications doivent être effectuées et satisfaire aux exigences.

Certaines monographies comportent deux séries d'identifications (ou davantage) qui sont équivalentes et peuvent être utilisées de façon indépendante. Ces séries d'identifications sont alors précédées d'une mention du type « *Effectuez, au choix, les identifications A, B ou les identifications C, D.* » L'une des identifications peut, par exemple, permettre de déterminer la pureté énantiomérique par chromatographie tandis que l'autre repose sur la mesure du pouvoir rotatoire spécifique ; leur but est le même, à savoir vérifier la présence de l'énantiomère voulu.

Dans certaines monographies, la section Identification est divisée comme suit :

- *Première identification.* Le ou les essais de la première identification peuvent être utilisés en toutes circonstances.
- *Seconde identification.* Le ou les essais de la seconde identification peuvent être utilisés dans les pharmacies uniquement, et à condition qu'il puisse être démontré que l'article provient bien d'un lot certifié conforme à toutes les autres exigences de la monographie. La mise en œuvre des essais de la seconde identification relève de la réglementation nationale.

1.5.1.9 Essais et dosages

Portée. Les exigences ne sont pas établies de façon à couvrir toutes les impuretés possibles. Il ne faut pas présumer, par exemple, qu'une impureté non détectable par les essais prescrits est tolérée, si le bon sens et les bonnes pratiques pharmaceutiques exigent qu'elle soit absente. Voir également sous 1.5.1.12. Impuretés.

Calcul. Lorsque le résultat doit être calculé par rapport à la substance desséchée, par rapport à la substance anhydre ou sur une autre base spécifiée, la détermination de la perte à la dessiccation, de la teneur en eau ou de toute autre propriété concernée est effectuée par la procédure prescrite

dans la monographie. Le résultat est suivi de la mention « *substance desséchée* », « *substance anhydre* », etc., placée entre parenthèses.

Lorsqu'un solvant résiduel fait l'objet d'une analyse quantitative et qu'il n'est pas effectué d'essai de perte à la dessiccation, la teneur en solvant résiduel est prise en compte dans le calcul du résultat du dosage, du pouvoir rotatoire spécifique et de l'absorbance spécifique, sans qu'il soit donné d'autres précisions à cet égard dans la monographie spécifique.

Limites. Les limites prescrites sont fondées sur les données obtenues dans la pratique analytique de routine et visent à démontrer que l'article examiné satisfait aux exigences de la monographie. Elles tiennent compte des erreurs analytiques normales, des variations acceptables de fabrication/préparation, ainsi que du degré de dégradation jugé acceptable. Aucune autre tolérance ne doit être appliquée aux limites prescrites.

Pour déterminer la conformité à une limite numérique, il faut tout d'abord arrondir le résultat de la procédure analytique obtenu par calcul au nombre de chiffres significatifs précisé, sauf indication contraire. Les limites, qu'elles soient exprimées en pourcentage ou en valeur absolue, sont considérées comme significatives jusqu'au dernier chiffre indiqué (par exemple, 0,15 comporte 2 chiffres significatifs et 140 comporte 3 chiffres significatifs). Pour arrondir le résultat, il faut considérer uniquement le chiffre qui vient immédiatement après le dernier chiffre significatif que comporte la limite. Si ce chiffre est inférieur à 5, il est supprimé et le chiffre précédent reste inchangé. Si ce chiffre est égal ou supérieur à 5, il est supprimé et le chiffre précédent est augmenté de 1.

Indication des limites de teneur en impuretés. Les limites de teneur en substances apparentées sont exprimées, dans les monographies, soit par comparaison des surfaces de pics (méthode comparative) soit par des valeurs numériques (méthode quantitative). Dans le cas des essais utilisant la méthode comparative, la teneur approximative tolérée pour l'impureté désignée, ou pour la somme des impuretés, peut être donnée entre parenthèses à titre purement indicatif. L'acceptation ou le rejet est fonction de la conformité ou de la non-conformité aux limites prescrites.

Si l'emploi d'un étalon de référence de l'impureté désignée n'est pas prescrit, la teneur de l'impureté peut être exprimée en termes de concentration nominale de la substance utilisée pour préparer la solution témoin spécifiée dans la monographie, sauf indication contraire.

Substances chirales. Les monographies décrivant un énantiomère particulier comportent un essai destiné à confirmer la pureté énantiomérique, par mesure du pouvoir rotatoire spécifique ou par chromatographie.

Des essais de confirmation du caractère racémique par mesure de l'angle de rotation optique ne sont introduits que lorsque l'on dispose d'informations sur le pouvoir rotatoire spécifique des énantiomères, démontrant que l'essai sera discriminant en termes de pureté énantiomérique.

Equivalents. Lorsqu'un équivalent est donné, seuls les chiffres indiqués sont à utiliser dans l'application des exigences de la monographie. Par exemple, pour les titrages : 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 50,05 mg de CaCO₃.

Milieux de culture. Les milieux de culture décrits dans les monographies et chapitres généraux se sont avérés satisfaisants pour l'utilisation qui en est prévue. Néanmoins, les composants des milieux, notamment ceux d'origine biologique, sont de qualité variable et, pour obtenir une performance optimale, il peut être nécessaire de moduler la concentration de certains ingrédients, notamment :

- les peptones et les extraits de viande ou de levures, en fonction de leurs propriétés nutritives,
- les substances ayant un effet tampon,
- les sels biliaries, l'extrait de bile, le désoxycholate et les colorants, en fonction de leurs propriétés sélectives,

- les antibiotiques, en fonction de leur activité.

1.5.1.10 Conservation

Les informations et recommandations figurant dans la section Conservation ne constituent pas des exigences de la Ph. Eur.

Les articles décrits dans la Ph. Eur. sont conservés dans des conditions permettant d'éviter toute contamination et, dans la mesure du possible, toute dégradation. Lorsque des conditions spéciales de conservation sont recommandées, notamment le type de récipient (voir sous 1.3.1. Matériaux pour récipients et récipients) et des limites de température, elles sont indiquées dans la monographie.

Les expressions suivantes, utilisées dans la section Conservation des monographies, ont la signification exposée ci-dessous.

« *En récipient étanche* » signifie que l'article est conservé dans un récipient étanche (3.2. *Récipients*). Des précautions sont à prendre lorsque le récipient est ouvert sous atmosphère humide. Pour maintenir une faible humidité dans le récipient, il est admis, si nécessaire, d'utiliser un dessiccant, à condition d'éviter tout contact de ce dernier avec l'article.

« *A l'abri de la lumière* » signifie soit que l'article est conservé dans un récipient constitué d'un matériau absorbant suffisamment la lumière actinique pour protéger le contenu de toute altération induite par celle-ci, soit que le récipient est placé dans une enveloppe extérieure assurant une protection similaire ou qu'il est conservé dans un endroit d'où toute lumière de ce type est exclue.

1.5.1.11 Etiquetage

D'une manière générale, l'étiquetage des médicaments est régi par des règlements nationaux ou supranationaux et par des accords internationaux.

Les dispositions de la section Etiquetage ne constituent donc pas une liste exhaustive et, par ailleurs, seules sont obligatoires, aux fins de la Ph. Eur., les indications d'étiquetage nécessaires pour démontrer la conformité ou la non-conformité à la monographie. Toute autre information est donnée à titre de recommandation.

L'utilisation du terme « *étiquette* » dans la Ph. Eur. est à prendre au sens large ; les indications d'étiquetage peuvent figurer sur le récipient, sur l'emballage, sur une notice jointe à l'emballage ou sur un certificat d'analyse accompagnant l'article, selon la décision de l'Autorité compétente.

1.5.1.12 Impuretés

Les monographies peuvent comporter une liste de toutes les impuretés connues et potentielles dont il a été démontré qu'elles sont détectées par les essais prescrits. Voir également le chapitre général 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*. Les impuretés sont désignées par une ou plusieurs lettres de l'alphabet. Le saut d'une lettre dans la liste signifie que l'impureté désignée par cette lettre a été supprimée lors de l'élaboration de la monographie (avant sa publication) ou lors de sa révision.

1.5.1.13 Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients

Cette section figure dans certaines monographies d'excipients. Elle n'est pas d'application obligatoire, mais les caractéristiques qui y sont mentionnées peuvent présenter un intérêt pour une utilisation spécifique de l'excipient et sont données à titre indicatif. La décision de contrôler une caractéristique liée à la fonctionnalité pour un excipient revient au fabricant du médicament. Elle est prise en tenant compte de la formulation du médicament dans lequel l'excipient sera utilisé. Les procédures analytiques, limites et tolérances sont déterminées sur une base contractuelle par l'utilisateur et le fournisseur de l'excipient. Voir également le paragraphe « *Qualités* » sous 1.1.2.1. Portée.

1.5.2 MONOGRAPHIES DE DROGUES VÉGÉTALES

Cette section vient en complément de la section 1.5.1. Principes généraux.

Définition. Dans les monographies de drogues végétales, la définition précise si la monographie décrit, par exemple, la drogue entière ou fragmentée. Si la monographie décrit la drogue sous plusieurs formes (par exemple entière et fragmentée), la définition le précise clairement.

Identification. Les monographies de drogues végétales contiennent généralement des représentations schématiques des structures botaniques microscopiques les plus caractéristiques. Ces dessins complètent la description qui figure dans l'identification correspondante.

Essai et Dosage. Sauf indication contraire dans la monographie, les cendres sulfuriques, les cendres totales, les matières extractibles à l'eau ou à l'alcool, la teneur en eau et la teneur en composants ayant une activité thérapeutique connue ou en marqueurs sont calculés par rapport à la drogue qui n'a pas été spécialement soumise à dessiccation.

1.5.3 MONOGRAPHIES DE MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES ACTIVES CHIMIQUEMENT DÉFINIES

Cette section vient en complément de la section 1.5.1. Principes généraux.

Sauf indication contraire dans la monographie, les monographies de médicaments sont destinées à couvrir uniquement les médicaments à usage humain.

Les médicaments sont conformes à la monographie générale *Préparations pharmaceutiques* (2619), à la monographie de la forme pharmaceutique concernée, à toute monographie spécifique et à tout autre texte applicables.

1.5.3.1 Titres

Le titre des monographies de médicaments contenant une substance active sous forme de sel (p. ex. raltégravir potassique) contient la dénomination commune internationale modifiée (DCIM) de la substance active (p. ex. *Comprimés de raltégravir potassique* (2938)).

1.5.3.2 Substances apparentées

Les monographies de médicaments limitent les produits de dégradation apparus au cours de la fabrication du médicament ou pendant sa durée de conservation, y compris les impuretés de synthèse qui sont également des produits de dégradation.

Dans certaines circonstances, il est également nécessaire d'identifier les impuretés de synthèse présentes dans le médicament, par exemple lorsqu'elles y sont détectées par l'essai des substances apparentées à une teneur supérieure au seuil de déclaration spécifié. A cette fin, la monographie indique comment identifier les impuretés de synthèse connues, afin de ne pas les déclarer et de pouvoir les exclure de la somme des impuretés.

Les monographies de médicaments n'ont pas pour objet de contrôler les impuretés de synthèse qui ne sont pas des produits de dégradation. Toutefois, les essais prescrits par la monographie peuvent être utilisés pour contrôler les impuretés de synthèse dont on sait qu'elles sont détectées par ces essais, s'ils ont été validés à cette fin par l'utilisateur.

Des contrôles supplémentaires peuvent être requis pour la détection de produits de dégradation autres que ceux contrôlés par la monographie (par exemple des produits de dégradation liés à la nature des excipients ou des récipients utilisés, ou associés à un procédé de fabrication différent).

1.5.3.3 Dissolution/Désagrégation

Les termes suivants sont utilisés ci-après :

- *essai de dissolution de la monographie* : procédure analytique et critères d'acceptation décrits dans une monographie spécifique,
- *essai de dissolution spécifique du produit* : procédure analytique et critères d'acceptation proposés par le demandeur dans une demande d'AMM d'un médicament,

- *essai de dissolution interne* : procédure analytique développée et critères d'acceptation définis par le demandeur.

Conformément aux lignes directrices appliquées au niveau national ou régional (telles que le *guideline* ICH Q6A), et à la monographie de la Ph. Eur. couvrant la forme pharmaceutique considérée, les demandeurs d'AMM sont tenus de proposer un essai de dissolution approprié, spécifique du produit concerné, permettant de vérifier la reproductibilité d'un lot à l'autre lors des contrôles qualité effectués en routine. Cet essai doit être décrit dans la demande d'AMM soumise à l'Autorité compétente, à moins qu'il existe des données justifiant le remplacement de l'essai de dissolution par un essai de désagrégation (voir ci-dessous). Le demandeur doit démontrer, de manière à satisfaire l'Autorité compétente, que l'essai de dissolution est approprié.

Dans les cas appropriés, un essai de dissolution peut être décrit dans les monographies spécifiques portant sur des médicaments. Le demandeur peut alors soit choisir l'essai de dissolution de la monographie soit développer un essai en interne comme essai de dissolution spécifique du produit. Dans l'un et l'autre cas, il est tenu de démontrer, de manière à satisfaire l'Autorité compétente, que l'essai choisi est approprié.

Si le demandeur propose un essai de dissolution interne, il n'est normalement pas tenu, dans la demande d'AMM, de justifier le fait de n'avoir pas choisi l'essai de dissolution de la monographie ni de démontrer la conformité à cet essai.

Néanmoins, le médicament doit satisfaire à l'essai de dissolution de la monographie quand il lui est appliqué, sauf exception justifiée par le demandeur.

Lorsqu'un médicament donné ne satisfait pas à l'essai de dissolution de la monographie et que ce médicament est par ailleurs approuvable par une Autorité compétente, l'Autorité compétente doit porter cette situation à la connaissance de la Commission européenne de Pharmacopée ; cette dernière pourra ainsi évaluer et, s'il y a lieu, réviser la monographie.

Comme exposé dans le *guideline* ICH Q6A, il est admis de remplacer l'essai de dissolution par un essai de désagrégation dans le cas de médicaments à dissolution rapide contenant des substances actives de solubilité élevée sur l'intervalle physiologique. Un tel remplacement doit être justifié par le demandeur d'AMM de manière à satisfaire l'Autorité compétente.

1.5.3.4 Impuretés

La dénomination des impuretés déjà répertoriées dans la monographie de la substance active et désignées par une lettre majuscule (A, B, C, D, etc.) reste inchangée. Les impuretés spécifiquement associées au médicament sont désignées par la mention « FP- » suivie d'une lettre de l'alphabet (FP-A, FP-B, etc.).

1.5.3.5 Conservation

Comme pour les autres monographies, les mentions figurant dans la section Conservation d'une monographie de médicament constituent de simples recommandations ; d'autres conditions peuvent être appliquées en fonction du médicament considéré, sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente.

1.6 ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

Certaines monographies prescrivent l'utilisation d'étalons de référence (substances chimiques de référence ou SCR, étalons de référence végétaux ou ERV, préparations biologiques de référence ou PBR, spectres de référence). Voir également le chapitre général 5.12. *Étalons de référence*. Sauf indication contraire, les étalons de référence auxquels renvoient les textes font seuls autorité en cas d'arbitrage.

1.7 ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

A	Absorbance	DL ₅₀	La quantité statistiquement établie d'une substance, dont on peut s'attendre à ce qu'elle provoque la mort de 50 pour cent des animaux utilisés dans l'expérience dans un temps donné, après administration par la voie indiquée
A _{1 cm} ^{1 pour cent}	Absorbance spécifique		
A _r	Masse atomique relative		
[α] _D ²⁰	Pouvoir rotatoire spécifique	DLM	Dose létale minimale
d ₂₀ ²⁰	Densité	dose L+	Plus petite quantité de toxine qui, mélangée à 1 UI d'antitoxine et administrée par la voie spécifiée, entraîne dans un temps donné la mort des animaux utilisés dans l'expérience, dans les conditions de l'essai
λ	Longueur d'onde		
Eb	Point d'ébullition		
ERV	Etalon de référence végétal	dose L+/10	Plus petite quantité de toxine qui, mélangée à 0,1 UI d'antitoxine et administrée par la voie spécifiée, entraîne dans un temps donné la mort des animaux utilisés dans l'expérience, dans les conditions de l'essai
F	Point de fusion		
M	Molarité		
M _r	Masse moléculaire relative	dose Lf	Quantité de toxine ou d'anatoxine qui entraîne le plus rapidement la floculation en présence de 1 UI d'antitoxine
n _D ²⁰	Indice de réfraction		
PBR	Préparation biologique de référence	dose Lo/10	Plus grande quantité de toxine qui, mélangée à 0,1 UI d'antitoxine et administrée par la voie spécifiée, n'entraîne pas dans un temps donné de symptômes de toxicité chez les animaux utilisés dans l'expérience, dans les conditions de l'essai
ppb	Parties par milliard (microgrammes par kilogramme)		
ppm	Parties par million (milligrammes par kilogramme)		
R	Substances ou solutions figurant dans la section 4. <i>Réactifs</i> de la Ph. Eur.	dose Lp/10	Plus petite quantité de toxine qui, mélangée à 0,1 UI d'antitoxine et administrée par la voie spécifiée, entraîne dans un temps donné la paralysie des animaux utilisés dans l'expérience, dans les conditions de l'essai
RV	Substances étalons pour volumétrie (voir chapitre général 4.2.1. <i>Substances étalons pour volumétrie</i>)	dose lr/100	Plus petite quantité de toxine qui, mélangée à 0,01 UI d'antitoxine et injectée par voie intradermique, entraîne dans un temps donné une réaction caractéristique au point d'injection chez les animaux utilisés dans l'expérience, dans les conditions de l'essai
SCR	Substance chimique de référence		
UI	Unité Internationale		
U. Ph. Eur.	Unité Pharmacopée Européenne		
	Abréviations utilisées dans les monographies d'immunoglobulines, d'immunosérums et de vaccins	DP ₅₀	Dose de vaccin, établie statistiquement, dont on peut s'attendre à ce qu'elle protège 50 pour cent des animaux contre la dose d'épreuve des microorganismes ou toxines contre lesquels le vaccin est actif, dans les conditions de l'essai
DE ₅₀	Dose de vaccin, établie statistiquement, dont on peut s'attendre à ce qu'elle induise chez 50 pour cent des animaux la formation d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes du vaccin considérés, dans les conditions de l'essai	EOPS	Exempt de microorganismes pathogènes spécifiés
DI ₅₀	Quantité de virus, établie statistiquement, dont on peut s'attendre à ce qu'elle infecte 50 pour cent des animaux utilisés dans l'expérience	UFC	Unité formant colonie
DICC ₅₀	Quantité de virus, établie statistiquement, dont on peut s'attendre à ce qu'elle infecte 50 pour cent des cultures cellulaires utilisées dans l'expérience	UFP	Unité formant plaque ou plaque ou unité formant foyer
DIO ₅₀	Quantité de virus, établie statistiquement, dont on peut s'attendre à ce qu'elle infecte 50 pour cent des oeufs embryonnés utilisés dans l'expérience		
		Collections de microorganismes	
		ATCC	American Type Culture Collection
		CIP	Collection des bactéries de l'Institut Pasteur
		IMI	International Mycological Institute
		IP	Institut Pasteur, Collection Nationale de Culture de Microorganismes (CNCM)
		NBRC	NITE (National Institute of Technology and Evaluation) Biological Resource Center
		NCIMB	National Collection of Industrial Food and Marine Bacteria Ltd
		NCPF	National Collection of Pathogenic Fungi

NCTC National Collection of Type Cultures
 NCYC National Collection of Yeast Cultures
 SSI Statens Serum Institut

Les unités dérivées sont formées des produits de puissance des unités de base d'après les relations algébriques qui lient les grandeurs correspondantes. Pour certaines de ces unités dérivées, il existe des noms et symboles spéciaux. Les unités dérivées utilisées dans la Ph. Eur. figurent dans le tableau 1.8.-1.

1.8 UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL (SI) UTILISÉES DANS LA PH. EUR. ET ÉQUIVALENCE AVEC D'AUTRES UNITÉS

SYSTÈME INTERNATIONAL D'UNITÉS (SI)

Le Système International d'unités comprend 2 classes principales d'unités : les unités de base et les unités dérivées⁽¹⁾. Les unités de base sont le mètre, le kilogramme, la seconde, l'ampère, le kelvin, la mole et la candela.

Certaines unités importantes n'appartenant pas au Système International, mais largement utilisées, figurent dans le tableau 1.8.-2.

Les préfixes donnés dans le tableau 1.8.-3 sont utilisés pour former les noms et les symboles des multiples et sous-multiples décimaux des unités SI.

Tableau 1.8.-1. – Unités dérivées utilisées dans la Ph. Eur. et équivalence avec d'autres unités

Grandeur		Unité				Conversion d'autres unités en unités SI
Nom	Symbole	Nom	Symbole	Expression en unités SI de base	Expression en d'autres unités SI	
Nombre d'ondes	ν	un par mètre	1/m	m^{-1}		
Longueur d'onde	λ	micromètre	μm	$10^{-6} m$		
		nanomètre	nm	$10^{-9} m$		
Aire, surface	A, S	mètre carré	m^2	m^2		
Volume	V	mètre cube	m^3	m^3		1 mL = 1 cm ³ = 10 ⁻⁶ m ³
Fréquence	ν	hertz	Hz	s^{-1}		
Masse volumique	ρ	kilogramme par mètre cube	kg/m ³	kg·m ⁻³		1 g/mL = 1 g/cm ³ = 10 ³ kg·m ⁻³
Vitesse	v	mètre par seconde	m/s	m·s ⁻¹		
Force	F	newton	N	m·kg·s ⁻²		1 dyne = 1 g·cm·s ⁻² = 10 ⁻⁵ N 1 kp = 9,806 65 N
Pression, contrainte	p	pascal	Pa	$m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$	N·m ⁻²	1 dyne/cm ² = 10 ⁻¹ Pa = 10 ⁻¹ N·m ⁻²
						1 atm = 101 325 Pa = 101,325 kPa
						1 bar = 10 ⁵ Pa = 0,1 MPa
						1 mm Hg = 133,322 387 Pa
						1 Torr = 133,322 368 Pa
1 psi = 6,894 757 kPa						
Viscosité dynamique	η	pascal-seconde	Pa·s	$m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-1}$	N·s·m ⁻²	1 P = 10 ⁻¹ Pa·s = 10 ⁻¹ N·s·m ⁻²
						1 cP = 1 mPa·s
Viscosité cinématique	ν	mètre carré par seconde	m ² /s	m ² ·s ⁻¹	Pa·s·m ³ ·kg ⁻¹ N·m·s·kg ⁻¹	1 St = 1 cm ² ·s ⁻¹ = 10 ⁻⁴ m ² ·s ⁻¹
Energie, travail	W	joule	J	m ² ·kg·s ⁻²	N·m	1 erg = 1 cm ² ·g·s ⁻² =
						1 dyne·cm = 10 ⁻⁷ J
						1 cal = 4,1868 J
Puissance, flux d'énergie	P	watt	W	m ² ·kg·s ⁻³	N·m·s ⁻¹ J·s ⁻¹	1 erg/s = 1 dyne·cm·s ⁻¹ =
						10 ⁻⁷ W = 10 ⁻⁷ N·m·s ⁻¹ = 10 ⁻⁷ J·s ⁻¹
Dose absorbée (d'un rayonnement ionisant)	D	gray	Gy	m ² ·s ⁻²	J·kg ⁻¹	1 rad = 10 ⁻² Gy
Différence de potentiel électrique	U	volt	V	m ² ·kg·s ⁻³ ·A ⁻¹	W·A ⁻¹	
Résistance électrique	R	ohm	Ω	m ² ·kg·s ⁻³ ·A ⁻²	V·A ⁻¹	
Charge électrique	Q	coulomb	C	A·s		
Activité radioactive	A	becquerel	Bq	s ⁻¹		1 Ci = 37·10 ⁹ Bq = 37·10 ⁹ s ⁻¹
Concentration molaire, concentration en quantité de matière	c	mole par mètre cube	mol/m ³	mol·m ⁻³		1 mol/L = 1 M = 1 mol/dm ³ =
						10 ³ mol·m ⁻³
Concentration en masse	ρ	kilogramme par mètre cube	kg/m ³	kg·m ⁻³		1 g/L = 1 g/dm ³ = 1 kg·m ⁻³
Activité catalytique	Z	katal	kat	mol·s ⁻¹		

REMARQUES

1. La Ph. Eur. utilise la température Celsius (symbole t), définie par l'équation suivante :

$$t = T - T_0$$

où $T_0 = 273,15$ K par définition. La température Celsius ou centigrade s'exprime en degrés Celsius (symbole °C). L'unité « degré Celsius » est égale à l'unité « kelvin ».

2. Le radian est l'angle plan compris entre deux rayons qui, sur la circonférence d'un cercle, interceptent un arc de longueur égale à celle d'un rayon.

(1) La définition des unités du Système International se trouve dans la brochure « Le Système international d'unités (SI) », éditée par le Bureau International des Poids et Mesures, Pavillon de Breteuil, F-92310 Sèvres (www.bipm.org).

3. Dans la Ph. Eur., les conditions de centrifugation sont définies par référence à l'accélération de la pesanteur terrestre (g) :

$$g = 9,806\ 65\ m \cdot s^{-2}$$

4. La Ph. Eur. utilise également des grandeurs sans dimensions comme la densité (2.2.5), l'absorbance (2.2.25), l'absorbance spécifique (2.2.25) ou l'indice de réfraction (2.2.6).

5. L'unité microkatal est définie comme l'activité enzymatique qui entraîne, dans des conditions définies, la transformation (par exemple l'hydrolyse) d'une micromole de substrat par seconde.

Tableau 1.8.-2. – Unités non-SI dont l'usage est accepté

Grandeur	Unité		Valeur en unités SI
	Nom	Symbole	
Temps	minute	min	1 min = 60 s
	heure	h	1 h = 60 min = 3600 s
	jour	d	1 d = 24 h = 86 400 s
Angle plan	degré	°	1° = ($\pi/180$) rad
Volume	litre	L	1 L = 1 dm ³ = 10 ⁻³ m ³
Masse	tonne	t	1 t = 10 ³ kg
	dalton	Da	1 Da = 1,660539040(20) × 10 ⁻²⁷ kg
Fréquence de rotation	tour par minute	tr/min	1 tr/min = (1/60) s ⁻¹
Energie	électronvolt	eV	1 eV = 1,602176634 × 10 ⁻¹⁹ J

Tableau 1.8.-3. – Multiples et sous-multiples décimaux des unités SI

Facteur	Préfixe	Symbole	Facteur	Préfixe	Symbole
10 ¹⁸	exa	E	10 ⁻¹	déci	d
10 ¹⁵	péta	P	10 ⁻²	centi	c
10 ¹²	téra	T	10 ⁻³	milli	m
10 ⁹	giga	G	10 ⁻⁶	micro	μ
10 ⁶	méga	M	10 ⁻⁹	nano	n
10 ³	kilo	k	10 ⁻¹²	pico	p
10 ²	hecto	h	10 ⁻¹⁵	femto	f
10 ¹	déca	da	10 ⁻¹⁸	atto	a