



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

# Miten käytän Euroopan farmakopeaa?

Farmakopea työvälineenä tänään ja tulevaisuudessa

18.04.2012

Kaarina Sinivuo, erikoistutkija  
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi

## **Esityksen jäsentely**

- Yleistä
- Euroopan farmakopean sisältö
- Euroopan farmakopean käyttöön ja tulkintaan liittyviä kysymyksiä
- Lisätiedot
- Vastauksia ennakkokysymyksiin

# Yleistä

## Farmakopea

Farmakopea on toimivaltaisen viranomaisen (Suomessa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus) vahvistama normikokoelma lääkkeiden (raaka-aineet, valmisteet, rohdokset) valmistusta ja testausta varten.

Farmakopea sisältää lääkkeiden ja lääkemuotojen laatuvaatimukset ja testausmenetelmät sekä testauksissa tarvittavien reagenssien ja välineiden laatuvaatimukset.

Farmakopea koostuu pääasiassa yhtä ainetta, valmistetta tai lääkemuota käsittelevistä standardeista, joita kutsutaan monografiaksi.

Euroopan farmakopea 7. painos: 2 osaa; + täydennysosat 7.1 - 7.4  
(täydennysosa 7.5 voimaan 1.7.2012)



# Euroopan farmakopean sisältö

## Sisältö (1)

### **VOLUME 1**

- I. PREFACE
- II. INTRODUCTION
- III. EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION
- IV. CONTENTS OF THE SIXTH EDITION

### **GENERAL CHAPTERS**

- 1. General notices**
- 2. Methods of analysis**
  - 2.1. Apparatus
  - 2.2. Physical and physicochemical methods
  - 2.3. Identification
  - 2.4. Limit tests [2.4.20 Metal catalysts or metal reagents:procedures / PhEurS 7.7.]
  - 2.5. Assays
  - 2.6. Biological tests
  - 2.7. Biological assays
  - 2.8. Methods in pharmacognosy
  - 2.9. Pharmaceutical technical procedures

**3. Materials for containers, and containers****3.1. Materials used for the manufacture of containers****3.2. Containers****4. Reagents****5. General texts****5.1. General texts on microbiology****5.2. General texts on biological products**

(huom! 5.2.8 = CHMP/CVMP, Note of Guidance; TSE –asiat)

**5.3. Statistical analysis of results of biological assays and tests****5.4. Residual solvents (huom! = ICH Guidelines for residual solvents, CPMP/ICH/283/95)****5.5. Alcoholimetric tables****5.6. Assay of interferons****5.7. Table of physical characteristics of radionuclides ...****5.8. Pharmacopoeial harmonisation ( ICHn työryhmän lausunnot tekstien yhdenveraisudesta)****5.9. Polymorphism****5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use (huom!  
yleismonografia 2034)****5.11. Characters section in monographs****5.12. Reference standards****5.14. Gene transfer medicinal products for human use****5.15. Functionality-related characteristics of excipients****5.16. Crystallinity****5.17. Recommendations on methods for dosage forms testing (5.17.1 Dissolution)****[5.20. Metal residues / PhEur. Suppl. 7.7.] (EMA/CHMP/SWP/4446/2000 Guideline)**

## Sisältö (3)

- GENERAL MONOGRAPHS (**osiossa kaikki yleismonografiat**)
- MONOGRAPHS ON DOSAGE FORMS (**osiossa kaikki lääkemuodot**)
- MONOGRAPHS ON VACCINES (HUMAN / VETERINARY)
- MONOGRAPHS ON IMMUNOSERA (HUMAN / VETERINARY)
- MONOGRAPHS ON RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS  
AND STARTING MATERIALS FOR...
- MONOGRAPHS ON SUTURES (HUMAN / VETERINARY)
- MONOGRAPHS ON HERBAL DRUGS AND HERBAL DRUG PREPARATIONS
- MONOGRAPHS ON HOMOEOPATHIC PREPARATIONS

## VOLUME 2

- MONOGRAPHS
- INDEX

## Uusia radioaktiivisia valmisteita valmisteluohjelmassa 12 kpl

- (<sup>11</sup>C)choline 2462
- (<sup>18</sup>F)fluoro-ethylcholine 2458
- (<sup>18</sup>F)fluoromisonidazole 2459
- 3-(<sup>18</sup>F)fluoro3-desoxythymidine 2460
- Lutetium (<sup>177</sup>Lu) for radiolabelling 2798
- Yttrium (<sup>90</sup>Y) for radiolabelling 2803
- Fluoromethylcholine (<sup>18</sup>F) injection 2793
- Indium (<sup>111</sup>In) pentetreotide 2796
- Gallium (<sup>68</sup>Ga) edotreotide injection 2482,  
(PhEur. Suppl.7.6 / voimaan 1.1.2013)
- Gallium chloride (<sup>68</sup>Ga) solution for radiolabelling 2464,  
(Pharmeuropa 23.3)
- O-(2(<sup>18</sup>F)fluoro-ethyl)-L-tyrosine 2466
- Technetium (<sup>99m</sup>Tc) oxidoronate injection 2376
- Yttrium (<sup>90</sup>Y) edotreotide injection 2610

## Uusia radioaktiivisten valmisteiden prekursoreita valmisteluoohjelmassa 10 kpl

- Betiataide for radiopharmaceutical preparations 2551
- Bicisate for radiolabelling 2546
- Copper tetramibi for radiopharmaceutical preparations 2547
- Edotreotide for radiopharmaceutical preparations 2544  
**(Under consideration)**
- Kryptofix for radiopharmaceutical preparations 2548  
**(Under consideration)**
- Rhenium sulphide for radiopharmaceutical preparations 2550
- Sodium iodohippurate for radiopharmaceutical preparations 2352  
**(Pharmeuropa 22.3)**
- Sodium oxidronate for radiopharmaceutical preparations 2549
- Sodium pyrophosphate for radiopharmaceutical preparations 2552
- Succimer for radiopharmaceutical preparations 2545  
**(PhEur. Suppl. 7.7. / voimaan 1.4.2013)**
- Tin(II)chloride for labelling 2553

## GENERAL MONOGRAPHS (1)

- 1 Allergen products
- 2 Essential oils
- 3 Extracts
- 4 Herbal drug preparations
- 5 Herbal drugs
- 6 Herbal teas
- 7 Immunosera for human use, animal
- 8 Immunosera for veterinary use
- 9 Monoclonal antibodies for human use
- 10 Products of fermentation
- 11 Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies
- 12 Radiopharmaceutical preparations
- 13 Recombinant DNA technology, products of
- 14 Substances for pharmaceutical use
- 15 Vaccines for human use
- 16 Vaccines for veterinary use
- 17 Vegetable fatty oils
- 18 Pharmaceutical preparations (2619); Ph.Eur. Suppl.7.7; voimaan 1.4.2013]

## GENERAL MONOGRAPHS (2)

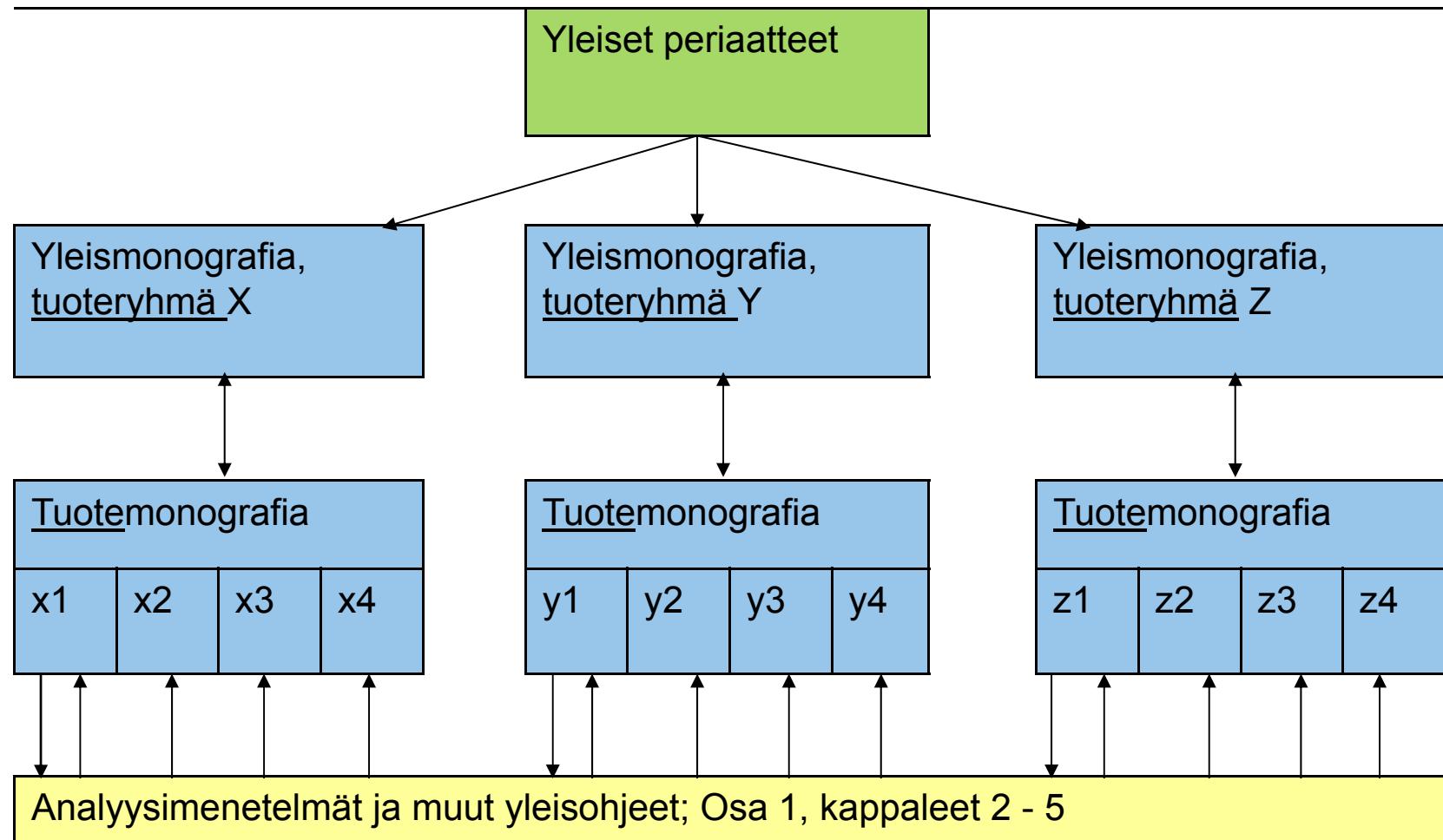
### SOVELTAMINEN

- Kattavat tiettyjä tuoteryhmiä (esim. Ihmisrokotteet)
- Koskevat ryhmäänsä jokaista tuotetta riippumatta siitä, onko tuotteelle yksilöllinen monografia farmakopeassa vai ei (Substances for pharmaceutical use; ks. rajoitukset)
  - Sovelletaan sellaisenaan, jos tuotekohtaista monografiaa ei ole farmakopeassa
  - Sovelletaan tuotekohtaisen monografian kanssa yhdessä, jos muuta ei mainita tuotekohtaisessa monografiassa
- Tuotteen valmistusprosessi otettava huomioon, kun yleismonografiota valitaan sovellettavaksi

General monographs and individual monographs are complementary. If the provisions of a general monograph do not apply to a particular product, this is expressly stated in the individual monograph. (General Notices 1.1 General Statements)



## Monografioiden ja tekstien keskinäinen vuorovaikutus ja sitovuus



## **Euroopan farmakopean käyttöön ja tulkintaan liittyviä kysymyksiä:**

- yleisemmällä tasolla
- monografiat yksityiskohtaisemmin

***Onko monografiolla soveltamisrajoituksia?  
Miten ratkaistaan, onko aine / valmiste farmakopean laatua?***

**GN; 1.1. GENERAL STATEMENTS**

The active substances, excipients, pharmaceutical preparations and other articles described in the monographs are intended **for human and veterinary use** (unless explicitly restricted to one of these uses).

An article is not of **Pharmacopoeia quality** unless it complies with all the requirements stated in the monograph. This does not imply that performance of all the tests in a monograph is necessarily a prerequisite for a manufacturer in assessing compliance with the Pharmacopoeia before release of a product.

The manufacturer may obtain assurance that a product is of Pharmacopoeia quality from data derived, for example, from validation studies of the manufacturing process and from in-process controls. Parametric release in circumstances deemed appropriate by the competent authority is thus not precluded by the need to comply with the Pharmacopoeia

***Voiko laboratoriotestauksissa käyttää muita kuin farmakopean menetelmiä?***

***GN; 1.1. GENERAL STATEMENTS***

The tests and assays described are the **official methods** upon which the standards of the Pharmacopoeia are based. With the agreement of the competent authority, **alternative methods of analysis may be used for control purposes**, provided that the methods used enable an unequivocal decision to be made as to whether compliance with the standards of the monographs would be achieved if the official methods were used. In the event of doubt or dispute, the methods of analysis of the Pharmacopoeia are alone authoritative.

***Mikä tarkoitus on joidenkin monografioiden lopussa  
olevalla osalla "Functionality-related characteristics"?***

**GN; 1.1. GENERAL STATEMENTS**

In some monographs, particularly those on excipients, a list of **functionality-related characteristics** that are relevant to the use of the substance may be appended to the monograph for information. Test methods for determination of one or more of these characteristics may be given, also for information.

## ***Miten farmakopea suhtautuu GMP –ohjeisiin? Onko farmakopean menetelmät validoitu?***

### **GN; 1.1. GENERAL STATEMENTS**

**Quality systems.** The quality standards represented by monographs are valid only where the articles in question are produced within the framework of a suitable quality system.

**Validity of pharmacopoeial methods.** The test methods given in monographs and general chapters have been validated in accordance with accepted scientific practice and current recommendations on analytical validation. Unless otherwise stated in the monograph or general chapter, validation of the test methods by the analyst is not required.

### 2.9.1. DISINTEGRATION OF TABLETS AND CAPSULES(1)

This test is provided to determine whether tablets or capsules disintegrate within the prescribed time when placed in a liquid medium under the experimental conditions presented below.

For the purposes of this test, disintegration does not imply complete dissolution of the unit or even of its active constituent. Complete disintegration is defined as that state in which any residue of the unit, except fragments of insoluble coating or capsule shell, remaining on the screen of the test apparatus or adhering to the lower surface of the discs, if used, is a soft mass having no palpably firm core.

◆Use apparatus A for tablets and capsules that are not greater than 18 mm long. For larger tablets or capsules use apparatus B.◆

.....

(1)This chapter has undergone pharmacopoeial harmonisation. See chapter 5.8. *Pharmacopoeial harmonisation*.

## **Farmakopeassa usein esiintyvien termien selitykset**

**Conventional terms** → GN; 1.1. GENERAL STATEMENTS

GN; 1.2. OTHER PROVISIONS ...

**Constant mass:** 2 consecutive weighings → difference NMT 0.5 mg

**Quantities:** amounts / accuracy

"**Solution**" implies a solution in water (*Purified water, 8*)

"**Ethanol**" alone means anhydrous ethanol and

"**Alcohol**" alone means ethanol (96 per cent V/V)

**Expression of content** [per cent m/m; per cent V/V; part per million"  
(ppm)"]

**Temperature without a figure**

## **1.5. ABBREVIATIONS AND SYMBOLS**

## Mitä monografian merkinnät kertovat?

04/2008:0721  
corrected 7.0

**IBUPROFEN**

Ibuprofenum

[Structure]

C13H18O2

Mr 206.3

[15687-27-1]

### DEFINITION

(2RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.

Ks. GN: 1.4. MONOGRAPHS

*Content:* 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

Ks. GN: 1.4. MONOGRAPHS / Substances for pharmaceutical use 2034

## jatkoaa edelliseen ...

### PRODUCTION

Draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive.

Constitute mandatory requirements for manufacturers, unless otherwise stated.

Relate:

- to source materials;
- to the manufacturing process itself and its validation and control;
- to in-process testing;
- to testing that is to be carried out by the manufacturer.

These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final article by an independent analyst.

The absence of a Production section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required.

Ks. GN: 1.4. MONOGRAPHS / Substances for pharmaceutical use 2034

## jatkoa edelliseen ...

CHARACTERS / - Appearance: - Solubility: - Polymorphism:

The statements ... are not requirements.

Statements of solubility: see Table

Ks. GN: 1.4. MONOGRAPHS / Substances for pharmaceutical use 2034 / 5.9  
Polymorphism

## IDENTIFICATION

**Scope.** The tests given in the identification section are not designed to give a full confirmation of the chemical structure or composition of the product; they are intended to give confirmation, with an acceptable degree of assurance, that the article conforms to the description on the label.

- 1) IDENTIFICATION; A, B
- 2) { *First identification: A, C.*  
*Second identification: A, B, D.*
- 3) Carry out either tests A, C, D or tests A, B, D.

## jatkoa edelliseen ...

... The test or tests that constitute the “*First identification*” may be used for identification in all circumstances. The test or tests that constitute the “*Second identification*” may be used in pharmacies provided it can be demonstrated that the substance or preparation is fully traceable to a batch certified to comply with all the other requirements of the monograph.

Certain monographs give two or more sets of tests for the purpose of the first identification which are equivalent and may be used independently. ... For example, one identification set cross-refers to a test for enantiomeric purity while the other set gives a test for specific optical rotation: the intended purpose of the two is the same, that is verification that the correct enantiomer is present

Ks. GN:1.4. MONOGRAPHS / Substances for pharmaceutical use 2034

## jatkoa edelliseen ...

### TESTS AND ASSAYS

**Scope.** The requirements are not framed to take account of all possible impurities. It is not to be presumed, for example, that an impurity that is not detectable by means of the prescribed tests is tolerated if common sense and good pharmaceutical practice require that it be absent.

### LIMITS

The **limits** prescribed are based on data obtained in normal analytical practice; they take account of normal analytical errors, of acceptable variations in manufacture and compounding and of deterioration to an extent considered acceptable. **No further tolerances are to be applied to the limits** prescribed to determine whether the article being examined complies with the requirements of the monograph.

In determining compliance with a **numerical limit**, the calculated result of a test or assay is first rounded to the number of significant figures stated, unless otherwise prescribed. ....

### Ks. GN:1.4. MONOGRAPHS

## jatkoa edelliseen ...

**Related substances.** Liquid chromatography (2.2.29).

System suitability: reference solution (x) :

- *resolution*: / - peak-to-valley ratio; / - symmetry factor; / - signal-to-noise;

Limits:

— *impurities A, E*: for each impurity, not more than 1.5 times the area of ... (0.15 per cent) ;

— *unspecified impurities* : not more than the area of ... (0.10 per cent) ;

— *total* : not more than 5 times the area of ... (0.5 per cent) ;

— *disregard limit*: 0.5 times the area of ... (0.05 per cent).

Limits:

— *impurity B*: maximum 0.3 per cent;

— *sum of impurities D and E*: maximum 0.15 per cent;

— *unspecified impurities*: for each impurity, maximum 0.10 per cent;

— *total*: maximum 0.6 per cent;

— *reporting threshold*: 0.05 per cent

Ks. GN:1.4. MONOGRAPHS / Substances for pharmaceutical use 2034 /  
2.2.46 Chromatographic separation techniques / 5.10 Control of impurities ...

## jatkoa edelliseen ...

### SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE 2034

**Residual solvents:** Limits, chapter (5.4) and methods (2.4.24)

**Related substances:** reporting, identification, qualification threshold

**Microbiological purity:** Quality (5.1.4), Endotoxins, limit calculations (5.1.10) and methods (2.6.14), Pyrogens (2.6.8), Sterility (2.6.1)

### 5.10 CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

**Related substances:** *Specified impurities / Other detectable impurities*

- hyväksymiskriteerin tulkinta

## jatkoa edelliseen ...

### Storage

The information and recommendations given under the heading Storage do not constitute a pharmacopoeial requirement but the competent authority may specify particular storage conditions that must be met. ....

### Labelling

... The statements under the heading Labelling are not therefore comprehensive and, moreover, for the purposes of the Pharmacopoeia only those statements that are necessary to demonstrate compliance or non-compliance with the monograph are mandatory. Any other labelling statements are included as recommendations. ....

**Ks. GN:1.4. MONOGRAPHS / Substances for pharmaceutical use 2034**

## Lääkemuotomonografioiden erityispiirteitä

### GN; 1.1. GENERAL STATEMENTS

General monographs on dosage forms apply to all preparations of the type defined. The requirements are not necessarily comprehensive for a given specific preparation and requirements additional to those prescribed in the general monograph may be imposed by the competent authority.

**GLOSSARY 1502**, Terms that may be found in the general monographs on dosage forms and in tests in chapter 2.9..

# CAPSULES

(01/2008:0016)

"Note" (Monografian soveltamisohje)

## Definition

Määritelmät; pakkaukset (**Materials used for the manufacture of Containers, 3.1** and subsections and **Containers, 3.2** and subsections );

"alamuodot"

## Production

Mikrobiologinen puhtaus: (recommendations on this aspect are provided in the text on Microbiological quality of pharmaceutical preparations, 5.1.4).

## Tests

- Uniformity of dosage units (**2.9.40**) /
- Uniformity of content (**2.9.6**) / Uniformity of mass (**2.9.5**)
- Dissolution (2.9.3)

## Storage

## Labelling

## CAPSULES, continues ...

- **Hard capsules**
  - Definition; Production; Tests: *Disintegration*
- **Soft capsules**
  - Definition; Production; Tests: *Disintegration*
- **Modified-release capsules**
  - Definition; Production
- **Gastro-resistant capsules**
  - Definition; Production; Tests: *Disintegration, Dissolution*
- **Cachets**
  - Definition; Labelling

## Lisätietoja

- EDQM verkkosivu ([www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)); Knowledge Database, Technical Guide – ja Style Guide –dokumentit (Muuta täydentäävä aineistoa, kuten saksankielinen Kommentar” ei ole)
- Pharmeuropa: v. 2012 alusta lähtien (24.1) pelkästään sähköisenä ja ilmainen kaikille
- FIMEA verkkosivu ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi); → Lait ja ohjeet - Euroopan farmakopea)

## EDQM, Strasbourg, Ranska



## Vastauksia ennakkokysymyksiin

## **Yleiskysymys 1.**

### **Miten tulisi toimia, jos monografian mukaista ainetta ei löydy markkinoilta?**

- ❖ Ota yhteyttä farmakopeaviranomaiseen ja selvitä ongelma sekä mitä ratkaisuryrityksiä mahdollisesti on jo kokeiltu.
- ❖ Farmakopeaviranomainen aloittaa keskustelut Ph.Eur. –sihteeristön kanssa ja jos sihteeristökään ei pysty osoittamaan, mistä ainetta voisi hankkia, kyseinen monografia ehdotetaan poistettavaksi farmakopeasta (poisto vaatii kaikkien jäsen maiden yksimielisen päätöksen).
- ❖ Markkinatilan varmistaminen ja asiantuntijaryhmän kuuleminen vievät aikaa ja ratkaisu antaa joskus odottaa.
- ❖ Vanhoissa API -monografioissa TLC –epäpuhtaustestejä on korvattu spesifisillä menetelmillä sitä mukaa, kun uusi LC / GC / vastaava testi on ollut käytettäväissä. Muutos on tehty yhteistyössä valmistajan kanssa. Muutos ollut tarpeen, koska yleismonografiassa "**Substances for pharmaceutical use**" on implementoitu ICH hyväksymiskriteerit epäpuhtauksille (TLC ei sovellu tähän, koska herkkyys ja spesifisyys ei riitä).

## **Yleisökysymys 2.**

**PhEur:ssa ei ole lääkemuotomonografiaa "Liuos virtsarakkoon". Voidaan valmisteelle soveltaa monografiaa "Huuhtelunesteet"?**

Perusperiaate:

- ❖ Jos PhEur:ssa ei ole tarvittavaa monografiaa, voidaan käyttää EU-jäsen maiden kansallisia ylläpidettyjä farmakopeoita (esim. BP).
- ❖ Jos niistäkään ei löydy etsittyä tietoa, voidaan käyttää USAn tai Japanin farmakopeaa.
- ❖ Jos mitään tietoja ei ole käytettävissä, valmistaja tekee valmisteesta tarvittavat tutkimukset (laatu, teho, turvallisuus, säilyvyys), arvioi riskit ja kirjoittaa valmisten laatuvaatimukset ja tutkimusmenetelmät.

Tuntematta kyseistä tapausta syvällisemmin, suoraa vastausta ei voi antaa.

### **Yleisökyysymys 3.**

**Euroopan farmakopeasta ei löydy suoraa vastausta endotoksiinirajan asettamiseksi geeniterapiavalmisteelle. Voiko viranomaiseen ottaa yhteyttä ja miten, ennen spesifikaatorajan asettamista kliinisiä kokeita varten?**

#### **5.14. Gene transfer medicinal products for human use**

*This general chapter is published for information.*

Bacterial endotoxins (2.6.14): less than the limit approved for the particular preparation.

**2.6.14. Bacterial endotoxins** / 6 methods are described in the chapter.

#### **5.1.10. Guidelines for using the test for bacterial endotoxins**

The endotoxin limit depends on the product and its route of administration ...

Values for K are suggested in Table 5.1.10.-1.

**For other routes**, the acceptance criterion for bacterial endotoxins is generally determined on the basis of results obtained during the development of the preparation.

Kyllä. Fimean tieteellinen neuvonta antaa tietoa viranomaisohjeista ja –vaatimuksista varsinkin, jos tuote on innovatiivinen. (Juha Kolehmainen)

Kysymyksiä Fimealle myös verkkosivun kautta (Yhteystiedot - Yhteydenotto).

## Yleisökysymys 4.

### Lääkevalmistemoneografiat Euroopan farmakopeaan – tilanne?

Asian käsitteily on pahasti kesken Euroopan lääkeviraston (EMA) Laatutyöryhmässä (QWP) ja Euroopan farmakopeakomissiossa, joten juuri nyt ei voida edes arvioida, mikä tulisi olemaan lopputulos.

Kiitos!

