

COMMENTAIRES SUR CERTAINS TEXTES RÉVISÉS/ CORRIGÉS PUBLIÉS DANS LE SUPPLÉMENT 6.3

Des informations relatives à certaines révisions/corrections des textes adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de novembre 2007 sont présentées ci-après. Ces informations complètent l'indication des modifications par un trait dans la marge. Elles ne sont cependant pas nécessairement exhaustives.

TEXTES GÉNÉRAUX

2.2.33. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Ce texte a fait l'objet d'une révision complète dans le but d'intégrer les différentes techniques actuellement utilisées pour l'analyse des substances pharmaceutiques.

2.2.42. Masse volumique d'un solide

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (2.9.34), la référence au chapitre Volume apparent (2.9.15) a été remplacée par une référence au chapitre 2.9.34.

2.5.24. Dioxyde de carbone dans les gaz

2.5.25. Monoxyde de carbone dans les gaz

Le chapitre général a été révisé pour tenir compte des considérations suivantes :

- tous les analyseurs infrarouge utilisent le même principe général de mesure : un faisceau de lumière infrarouge traverse une cellule contenant le gaz à examiner et un détecteur mesure la quantité d'énergie résiduelle du faisceau,
- les appareils à double source infrarouge décrits dans la Ph. Eur. ne sont plus commercialisés, et bien que leur utilisation reste largement répandue dans les laboratoires de contrôle, ils sont appelés à disparaître progressivement au fur et à mesure de leur remplacement,
- l'ajout de critères de performance minima était nécessaire.

2.5.27. Oxygène dans les gaz

La méthode 2.5.27 est utilisée dans le dosage de l'oxygène dans les gaz, en particulier dans l'*Air médicinal (1238)*, l'*Air médicinal reconstitué (1684)* et l'*Oxygène (0417)*.

Selon les conditions opératoires préconisées dans la 6^e Edition, l'étalonnage de l'appareil est réalisé en faisant passer de l'air contenant 20,9 pour cent V/V d'O₂. Une meilleure précision est obtenue avec de l'oxygène de pureté définie. L'*Oxygène R* est donc prescrit maintenant comme gaz d'étalonnage, à la place de l'air.

2.6.1. Stérilité

Ce chapitre général est inscrit au programme de l'harmonisation internationale. Un premier texte avait été signé par le GDP en 2002, avec un certain nombre de différences résiduelles. Suite à une recommandation du Q4B demandant d'aller plus loin dans l'harmonisation, ce texte a fait l'objet d'une révision sur les principaux aspects suivants.

Précautions concernant la contamination microbienne : suppression de la référence aux textes de l'UE sur les BPF.

Milieux de culture et température d'incubation :

- suppression de la possibilité d'utiliser d'autres milieux ; l'utilisation de méthodes alternatives est couverte par les Prescriptions Générales ;

- suppression de la limite de teneur en eau de la gélose ;
- introduction de la possibilité de remplacer le milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja par le milieu liquide au thioglycolate pour les produits contenant des conservateurs mercuriels ; une condition à l'emploi de ce milieu est spécifiée (validation du milieu comme décrit dans l'essai de fertilité) ;
- introduction de la possibilité d'utiliser un milieu au thioglycolate alternatif dans des cas où l'emploi de ce milieu est prescrit ou justifié et autorisé (il est parfois utilisé en cas de turbidité ou de viscosité de l'échantillon, par exemple pour le sang total) ;
- remplacement du terme « validation » par l'expression « applicabilité de la méthode », plus appropriée.

Essai de stérilité du produit à examiner :

- clarification des indications concernant le cycle de rinçage ;
- réduction à 10 du nombre minimal d'unités à examiner pour les préparations parentérales de grand volume.

Indications sur l'application de l'essai de stérilité :

cette section, qui sort du cadre de l'harmonisation internationale, a été supprimée du chapitre et transférée dans la Partie 5 de la Ph. Eur.

2.6.12. Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien

2.6.13. Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés

En accord avec l'EMA (voir <http://www.emea.europa.eu/Inspections/QWPfaq.html>), le 1^{er} ensemble d'essais ne sera plus en vigueur à partir du 1^{er} Janvier 2009. Les utilisateurs devront appliquer uniquement le 2^e ensemble d'essais (méthode harmonisée) comme méthode de référence de la Ph. Eur.

2.7.2. Titration microbiologique des antibiotiques

L'adoption de la monographie *Téicoplanine (2358)* implique de réviser ce chapitre général pour modifier le tableau 2.7.2.-1 et de décrire un nouveau milieu de culture (milieu H).

2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules

Essai A, appareillage : cette révision mineure concernant les dimensions du disque tient compte du texte harmonisé révisé.

2.9.33. Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre

Le chapitre a été révisé pour tenir compte du texte résultant de l'harmonisation internationale.

5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles

En accord avec l'EMA (voir <http://www.emea.europa.eu/Inspections/QWPfaq.html>), le 1^{er} ensemble de critères ne sera plus en vigueur à partir du 1^{er} Janvier 2009. Les

utilisateurs devront appliquer uniquement le 2^e ensemble de critères (méthode harmonisée) comme méthode de référence de la Ph. Eur.

5.1.5. Application du concept F_0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses

Il est nécessaire d'introduire le mot «théorique» pour qualifier le terme «valeur Z », afin d'éviter toute confusion quant aux valeurs Z effectives obtenues pour *Geobacillus stearothermophilus*.

5.1.9. Indications sur l'application de l'essai de stérilité

Ce chapitre constituait auparavant une partie non obligatoire du chapitre 2.6.1. *Stérilité* et n'est pas couvert par l'harmonisation internationale. Afin d'éviter toute confusion parmi les utilisateurs ou les évaluateurs de l'interchangeabilité, il a été déplacé dans une partie non obligatoire de la Ph. Eur. A noter cependant que les

indications sur le nombre minimal d'unités à contrôler constituent désormais une partie obligatoire du chapitre 2.6.1.

5.2.3. Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain

Rétrovirus : une recherche des rétrovirus par une recherche de transcriptase inverse (PERT : product-enhanced reverse transcriptase) et par microscopie électronique de transmission sont prescrites ainsi que, en cas de résultat positif dans au moins un de ces essais, des essais d'infectivité avec un essai PERT sur le surnageant. Etant donné que la méthode PERT est environ un million de fois plus sensible que les essais d'infectivité, un paragraphe sur l'interprétation des résultats obtenus est ajouté. Ce schéma tire profit de la bien meilleure limite de détection de l'essai PERT, tout en évitant les faux positifs via les essais d'infectivité.

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Substances pour usage pharmaceutique (2034)

Définition : la portée de cette monographie générale était précédemment limitée aux substances pour usage pharmaceutique qui faisaient l'objet d'une monographie spécifique de la Pharmacopée. Cette révision étend la portée de cette monographie générale à toutes les substances pour usage pharmaceutique, mais prévoit la possibilité d'une dérogation pour les substances utilisées dans la fabrication de médicaments préparés pour les besoins spécifiques de malades déterminés, si cette dérogation est justifiée par une évaluation du risque. Une dérogation est également introduite pour des produits homéopathiques.

Production : un paragraphe est ajouté précisant que si une substance active subit un traitement faisant intervenir un excipient, ce traitement est considéré comme une opération de fabrication pharmaceutique qui doit être effectuée selon les BPF.

Vaccins pour usage humain (0153)

Inactivation : une validation par rapport à une gamme de virus modèles est spécifiée pour les produits dont les récoltes sont susceptibles d'être contaminées par des agents étrangers, par exemple lorsque le vaccin est

produit sur des oeufs provenant d'un élevage sain non EOPS. Cette spécification est conforme à la pratique courante.

Étiquetage : si un vaccin est adsorbé, cela doit être indiqué sur l'étiquette. Le titre de la monographie est généralement suffisant, mais pour les vaccins pouvant être proposés sous des présentations avec ou sans adsorbant, le qualificatif « adsorbé » n'apparaît pas dans le titre de la monographie. Une indication distincte est alors nécessaire, en mentionnant « adsorbé » sur le titre du vaccin ou d'une autre façon.

Adjuvants : des exigences de qualité relatives aux adjuvants ont été ajoutées (conformément au guideline EMEA 134716/2004).

Aspect : l'inspection visuelle de chaque récipient de chaque lot final est désormais exigée sauf exception justifiée et autorisée.

Endotoxines bactériennes : la pratique courante consiste à effectuer un essai des endotoxines bactériennes sur chaque produit final ; l'essai a donc été ajouté à la monographie générale avec une limite qui sera spécifiée dans la monographie spécifique ou approuvée par l'Autorité compétente.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Poudres pour application cutanée (1166)

Granulométrie : du fait de l'adoption du chapitre harmonisé *Finesse des poudres* (2.9.35), la référence au chapitre 2.9.12 est remplacée par une référence au chapitre 2.9.35.

Préparations semi-solides pour application cutanée (0132)

Uniformité des préparations unidoses. Selon la définition de la monographie, les préparations semi-solides sont formulées en vue d'une libération locale ou transdermique. Il existe des spécialités pharmaceutiques

(notamment à base d'hormones) sous forme de préparations semi-solides destinées à une libération transdermique. Leur présentation en récipients unidoses vise notamment à améliorer l'observance du traitement et le contenu des récipients unidoses représente une dose précise de médicament. Il était donc nécessaire d'introduire dans la monographie l'essai d'uniformité des préparations unidoses (2.9.40) pour les préparations en récipients unidoses destinées à une libération transdermique et dont la totalité du contenu représente une dose de médicament.

VACCINS POUR USAGE HUMAIN

BCG pour immunothérapie (1929)

Stabilité thermique : l'essai a été supprimé. S'il est effectué comme essai sur lot, l'essai de stabilité thermique peut être considéré comme une vérification du processus de lyophilisation et un critère prédictif de la stabilité à long terme, mais l'expérience montre l'absence de valeur ajoutée pour cet essai en comparaison des études de stabilité qui sont obligatoires au cours du développement du produit.

Vaccin conjugué de l'haemophilus type b (1219)

Substances volatiles, dont l'eau : étant donné que la méthode de détermination des substances volatiles citée en exemple, c'est-à-dire la thermogravimétrie, peut être remplacée avantageusement par d'autres méthodes telles qu'un microdosage de l'eau (2.5.32) associé à une détermination spécifique des solvants par chromatographie en phase gazeuse (2.2.28), plus aucune méthode particulière n'est citée en exemple.

Ribose et Phosphore : comme les teneurs en ribose et en phosphore sont calculées par rapport à la substance desséchée, la valeur de l'humidité résiduelle a donc un impact sur ces résultats. En l'absence de référence à une méthode de détermination de la teneur en eau, il est indiqué que les teneurs en ribose et en phosphore se situent dans les limites approuvées par l'Autorité compétente pour le produit considéré.

PRP libre : le paragraphe a été développé pour tenir compte des techniques actuellement utilisées.

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

Champ d'application : la monographie a été révisée afin d'étendre son champ d'application aux vaccins pour lesquels le composant haemophilus est pré-intégré dans la préparation liquide.

Endotoxines bactériennes : la limite de 100 UI a été supprimée car certains produits existants qui ne satisfont

pas à la limite de 100 UI se sont avérés sûrs. L'Autorité compétente décide donc de la limite.

PRP libre : le paragraphe a été développé pour tenir compte des techniques actuellement utilisées.

Vaccin poliomyélitique inactivé (0214)

Inactivation. Un essai d'inactivation était effectué à 2 étapes de production : un 1^{er} essai au stade de la récolte monovalente et un 2nd essai au stade du mélange trivalent de récoltes monovalentes ou au stade du vrac final.

Cette monographie a été révisée pour supprimer le 2nd essai d'inactivation et le remplacer par une exigence de détermination des cinétiques d'inactivation sur chaque lot de récolte monovalente pour démontrer la constance du procédé d'inactivation. De plus, cette révision exige l'utilisation de cellules dont la sensibilité optimale pour du virus poliomyélitique infectieux résiduel a été démontrée (comme cela est déjà recommandé par l'OMS). Cette exigence permet d'assurer qu'un essai unique offre un niveau de sécurité au moins équivalent aux 2 essais précédemment exigés. Il convient également de souligner que l'essai d'inactivation restant est effectué à un stade (récolte monovalente avant tout mélange et dilution) où une sensibilité maximale est attendue.

Vaccin varicelleux vivant (0648)

Définition : la nomenclature du virus a été corrigée.

Production : le niveau de passage maximal défini pour la souche vaccinale a été supprimé. L'utilisation jusqu'au 38^e passage concernait la souche Oka. Or, lors d'une précédente révision de la monographie, la restriction à la souche Oka a été supprimée mais le nombre maximal de passages avait, par inadvertance, été maintenu dans la monographie.

Eau : la limite définie (3 pour cent) a été supprimée car, au vu des données de stabilité, différents produits sont enregistrés avec différentes limites. En conséquence, l'essai a été déplacé dans la section Production car il ne peut être effectué par un analyste indépendant.

PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

Technétium (^{99m}Tc) (macrosalb-), suspension injectable de (0296)

Technétium (^{99m}Tc) (microsphères-), suspension injectable de (0570)

Technétium (^{99m}Tc) (pyrophosphate d'étain et de), solution injectable de (0129)

Technétium (^{99m}Tc) (sulfure de rhénium colloïdal et de), solution injectable de (0126)

Pyrogènes : cet essai a été remplacé par un essai des endotoxines bactériennes afin d'éviter les essais sur animaux.

MONOGRAPHIES

N-Acétyltryptophane (1383)

Substances apparentées : 1,1'-éthylidène-bistryptophane CRS étant produit par évaporation, il a été nécessaire de modifier la préparation des solutions témoins (b) et (c). Une valeur maximale de 3,5 a été autorisée pour le facteur de symétrie.

Adénosine (1486)

Substances apparentées : la CCM a été supprimée car les impuretés C, D et E sont théoriques et absentes de la substance ; le ribose (impureté B) n'a pas besoin d'être spécifiquement contrôlé.

Impuretés : les impuretés spécifiées B, C, D et E ont été supprimées.

Agar-agar (0310)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Air médicinal (1238)

Huile : certains pays ne permettent plus l'usage du solvant d'extraction C₂Cl₃F₃ car le Règlement CEE 2037/2000 prévoit un schéma d'arrêt progressif de la production des hydrocarbures chlorofluorés. Il n'a pas été possible de trouver un solvant de substitution approprié. La teneur en huile est maintenant contrôlée à l'aide d'un

tube détecteur d'huile (Production et Essai). En outre, cet essai n'a de raison d'être que lorsque la production est effectuée à l'aide d'un compresseur lubrifié à l'huile.

Alginique (acide) (0591)

Almagate (2010)

Aluminium (oxyde d') hydraté (0311)

Aluminium (phosphate d'), gel de (2166)

Aluminium (silicate d') et de magnésium (1388)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Amidon de blé (0359)

Amidon de maïs (0344)

Amidon de pomme de terre (0355)

Identification A : les nicols croisés ont été remplacés par des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, désormais utilisés en pratique. La rubrique Identification est harmonisée et le changement a été accepté par le PDG.

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche des salmonelles a été introduite en raison du risque de contamination par l'eau de rinçage.

Amidon de riz (0349)

Amidon pré-gélatinisé (1267)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche des salmonelles a été introduite en raison du risque de contamination par l'eau de rinçage.

Amphotéricine B (1292)

Caractères : il a été ajouté que la substance est hygroscopique.

Identification : l'IR et la CL qui est décrite pour l'essai des substances apparentées suffisent comme 1^{re} identification.

Identification C : il est indiqué de mélanger après ajout de l'eau.

Substances apparentées : un essai par CL a été introduit en remplacement de l'essai de teneur en tétraènes.

Aprotinine (0580)

Aprotinine (solution concentrée d') (0579)

Production : la phrase relative à la contamination a été supprimée, conformément aux modifications adoptées pour l'ensemble des monographies traitant de substances biologiques d'origine humaine ou animale.

Identification A : la préparation de la solution témoin a été modifiée.

Impuretés protéiques de masse moléculaire plus élevée : cet essai a été remplacé par :

- une électrophorèse capillaire de zone pour la détection des des-Ala-aprotinines et des-Ala-des-Gly-aprotinines,
- une CL pour la détection de la pyroglutamyl-aprotinine et des composés apparentés,

– une nouvelle chromatographie d'exclusion pour la détection des oligomères d'aprotinine.

Titrage : les électrodes de verre-argent-chlorure d'argent sont proposées en alternative aux électrodes de verre et au calomel.

Étiquetage : la mention concernant la fabrication de préparations parentérales a été ajoutée.

Impuretés : une section décrivant les impuretés a été introduite.

Ascorbate sodique (1791)

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

Substances apparentées : une CL a été introduite, conformément à la politique actuelle, dans le cadre d'un programme de révision spécial et pour harmoniser avec la monographie *Acide ascorbique (0253)*.

Benzène : l'essai a été supprimé car le solvant est contrôlé par le chapitre 5.4 *Solvants résiduels*.

Impuretés : une section décrivant les impuretés a été introduite.

Ascorbique (acide) (0253)

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

Substances apparentées : une CL a été introduite, conformément à la politique actuelle, dans le cadre d'un programme de révision spécial.

Impuretés : une section décrivant les impuretés a été introduite.

Béclométasone (dipropionate de) anhydre (0654)

Substances apparentées : une méthode de CL améliorée à gradient a été introduite car elle permet une meilleure séparation et un meilleur contrôle des impuretés. Les limites ont été revues afin de refléter la qualité des substances utilisées dans les produits autorisés en Europe.

Béclométasone (dipropionate de) monohydraté (1709)

Substances apparentées : une méthode de CL améliorée à gradient a été introduite car elle permet une meilleure séparation et un meilleur contrôle des impuretés. Cependant, comme la substance monohydratée est plus pure, les limites et les impuretés spécifiées ne sont pas les mêmes que pour le *dipropionate de béclométasone anhydre (0654)*.

Belladone (feuille de), extrait sec titré de (1294)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Bentonite (0467)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La DMLT n'est pas mentionnée en raison de l'origine minérale de la bentonite ; une contamination fongique semble hautement probable.

Bétaméthasone (valérate de) (0811)

Identification : l'ensemble des essais utilisés pour l'identification a été simplifié. Le chloroforme utilisé comme solvant pour la recristallisation IR a été remplacé par du chlorure de méthylène, qui est moins toxique.

Pouvoir rotatoire spécifique : le dioxane, solvant de classe 2, a été remplacé par l'éthanol anhydre, solvant de classe 3.

Substances apparentées : la CL existante a été modifiée afin d'améliorer la séparation du valérate de bétaméthasone et de ses impuretés.

Impuretés : une section décrivant les impuretés contrôlées par la CL modifiée a été introduite.

Bourdaïne (extrait sec titré de) (1214)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Calcium (folinate de) (0978)

Chlorures : la méthode a été remplacée par celle actuellement publiée dans la monographie sur le *Lévofolinate calcique pentahydraté (1606)*.

Calcium (gluconate de) (0172)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Calcium (gluconate de) pour solution injectable (0979)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche de microorganismes spécifiés a été supprimée car la contamination par des bactéries gram-négatives est couverte par l'essai des endotoxines bactériennes prescrit dans cette monographie. La recherche de *Staphylococcus aureus* a été supprimée également car la nécessité de maintenir cette limite n'est pas confirmée.

Calcium (stéarate de) (0882)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche des salmonelles a été introduite en raison du risque de contamination par l'eau de rinçage.

Cellulose (acétate de) (0887)

Définition : les limites en groupes acétyle ont été supprimées et remplacées par l'indication des valeurs typiques sous Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF).

Identification : le spectre de référence a été remplacé par une comparaison avec une CRS et la description de la préparation des substances a été ajoutée.

Acide libre : des changements rédactionnels reflétant le document d'harmonisation internationale ont été indiqués.

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Dosage des groupes acétyle : ce dosage est un paramètre de contrôle pertinent des fonctions de la substance. Il a donc été déplacé vers la section CLF.

Étiquetage : cette section a été supprimée en raison de l'ajout d'une section CLF.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : outre la viscosité et le degré de substitution (groupes acétyle), la distribution de la masse moléculaire, la distribution de la taille des particules et l'aptitude à l'écoulement sont considérées comme intéressantes en vue des opérations de formulation.

Cellulose (acétate phtalate de) (0314)

Identification : le spectre de référence a été remplacé par une comparaison avec une CRS, conformément à la politique actuelle.

Acide libre : les modifications ont été approuvées dans le cadre de l'harmonisation internationale.

Groupes phtaloyle : les modifications ont été approuvées dans le cadre de l'harmonisation internationale. De même que l'essai des groupes acétyle, cet essai est un paramètre de contrôle pertinent des fonctions de la substance. Ces essais ont donc été déplacés dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF).

Viscosité : cet essai a été déplacé dans la section CLF.

Cellulose en poudre (0315)

Cellulose microcristalline (0316)

Charbon activé (0313)

Chondroïtine (sulfate sodique de) (2064)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Cisplatine (0599)

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL car elle permet de quantifier à la fois le transplatine (impureté A) et l'amminetrichloroplatinate (impureté B).

Identification A : la description de la préparation a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

Impuretés : une section décrivant les impuretés contrôlées par la CL a été introduite.

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 :1) (dispersion de) à 30 pour cent (1129)

Croscarmellose sodique (0985)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Crospovidone (0892)

Identification : le spectre de référence a été remplacé par une comparaison avec une SCR; l'ancienne identification D, dont les résultats étaient difficiles à évaluer, a été remplacée par une détermination du résidu de tamisage après tamisage humide.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : une section a été ajoutée pour la crospovidone utilisée comme désagrégant ou comme stabilisateur de suspension. Dans le 1^{er} cas de figure, la capacité d'hydratation est un essai fondamental, reflétant la capacité du polymère à absorber l'eau. La distribution de la taille des particules et l'aptitude à l'écoulement sont également utiles en vue des opérations de formulation.

La crospovidone est également disponible sous forme

« micronisée » qui est utilisée comme stabilisateur de suspension. Le volume de sédimentation est proposé dans ce cas.

Dextran 1 pour préparations injectables (1506)

Dextran 40 pour préparations injectables (0999)

Dextran 60 pour préparations injectables (1000)

Dextran 70 pour préparations injectables (1001)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. Pour les préparations administrées par voie parentérale, la recherche de microorganismes spécifiés a été supprimée car un essai des endotoxines bactériennes est systématiquement prescrit et le produit fini doit être stérile ; seul un DGAT est spécifié.

Eau hautement purifiée (1927)

Surveillance microbiologique : la durée d'incubation de 5 jours a été remplacée par une exigence plus pratique : au moins 5 jours ; des critères de fertilité du milieu R2A utilisé pour la surveillance microbiologique ont été ajoutés car de tels critères sont régulièrement introduits dans la Ph. Eur. pour s'assurer que les milieux sont satisfaisants ; des exigences similaires à celles figurant dans les chapitres harmonisés (2.6.12 et 2.6.13) ont été indiquées dans ce texte.

Conductivité : cette partie a déjà été révisée dans un souci d'harmonisation avec l'USP ; à la suite de changements intervenus dans l'USP, la monographie de la Ph. Eur. a été révisée à nouveau ; les changements sont également destinés à clarifier le texte qui a fait l'objet de nombreuses questions d'utilisateurs. Une tolérance de ± 2 °C pour la température mesurée a également été ajoutée pour s'aligner sur l'USP.

Métaux lourds : du fait des exigences relatives à la conductivité, l'essai des métaux lourds est désormais superflu (voir G. Torres, A. Arsitio et C. Genovesi, Comparison of EP "Heavy metals" test with USP "Conductivity" test, Pharmaceutical Technology, January 2005, 80-81).

Eau pour préparations injectables (0169)

Surveillance microbiologique : la durée d'incubation de 5 jours a été remplacée par une exigence plus pratique : au moins 5 jours ; des critères de fertilité du milieu R2A utilisé pour la surveillance microbiologique ont été ajoutés car de tels critères sont régulièrement introduits dans la Ph. Eur. pour s'assurer que les milieux sont satisfaisants ; des exigences similaires à celles figurant dans les chapitres harmonisés (2.6.12 et 2.6.13) ont été indiquées dans ce texte.

Conductivité : cette partie a déjà été révisée dans un souci d'harmonisation avec l'USP ; à la suite de changements intervenus dans l'USP, la monographie de la Ph. Eur. a été révisée à nouveau ; les changements sont également destinés à clarifier le texte qui a fait l'objet de nombreuses questions d'utilisateurs. Une tolérance de ± 2 °C pour la température mesurée a également été ajoutée pour s'aligner sur l'USP.

Métaux lourds (Eau ppi en vrac) : du fait des exigences relatives à la conductivité, l'essai des métaux lourds est désormais superflu (voir G. Torres, A. Arsitio et C. Genovesi, Comparison of EP "Heavy metals"

test with USP "Conductivity" test, Pharmaceutical Technology, January 2005, 80-81).

Substances oxydables (Eau ppi stérilisée) : la limite était trop stricte pour les récipients ayant un volume inférieur à 50 ml : en effet, bien que ces récipients satisfassent à la libération, il était fréquent qu'ils ne satisfassent plus à la fin de la période d'utilisation ; une limite plus large est donc indiquée.

Ammonium (Eau ppi stérilisée) : pour les mêmes raisons que celles énoncées pour l'essai des substances oxydables, une limite plus large (0,6 ppm) est indiquée pour les récipients ayant un volume inférieur à 50 ml.

Métaux lourds (Eau ppi stérilisée) : l'essai est supprimé dans la partie Eau ppi en vrac ; dans la mesure où il n'y a pas de possibilité de contamination lors de la préparation de l'eau ppi stérilisée à partir d'eau ppi en vrac, l'essai est également supprimé à ce niveau.

Eau purifiée (0008)

Surveillance microbiologique : la durée d'incubation de 5 jours a été remplacée par une exigence plus pratique : au moins 5 jours ; des critères de fertilité du milieu R2A utilisé pour la surveillance microbiologique ont été ajoutés car de tels critères sont régulièrement introduits dans la Ph. Eur. pour s'assurer que les milieux sont satisfaisants ; des exigences similaires à celles figurant dans les chapitres harmonisés (2.6.12 et 2.6.13) ont été indiquées dans ce texte.

Conductivité : cette partie a déjà été révisée dans un souci d'harmonisation avec l'USP ; à la suite de changements intervenus dans l'USP, la monographie de la Ph. Eur. a été révisée à nouveau ; les changements sont également destinés à clarifier le texte qui a fait l'objet de nombreuses questions d'utilisateurs. Une tolérance de ± 2 °C pour la température mesurée a également été ajoutée pour s'aligner sur l'USP.

Métaux lourds (Eau purifiée en vrac) : l'essai a été conservé car la limite élevée de conductivité ne permettrait pas un contrôle adéquat des métaux lourds dans l'eau purifiée. Néanmoins, la possibilité d'exemption de cet essai a été ajoutée pour les cas où l'eau purifiée en vrac satisfait à la limite plus stricte de l'eau pour préparations injectables en vrac : en effet, il est reconnu que beaucoup de systèmes de production en Europe, et peut-être même la plupart d'entre eux, permettent de produire une eau à faible conductivité. Pour éviter une perte de métaux durant la préparation de la solution à examiner par réduction du volume au bain-marie, de l'acide nitrique 0,1 M doit être ajouté aux 3 solutions (solutions à examiner, de référence et à blanc).

Contamination microbienne (Eau purifiée conditionnée en récipients) : des changements rédactionnels tenant compte, en particulier, des chapitres harmonisés sur la qualité microbiologique ont été introduits.

Erythritol (1803)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Foie de morue (huile de) (type A) (1192)

Foie de morue (huile de) (type B) (1193)

Définition : l'obtention à partir de poissons sauvages a été précisée, du fait de la publication d'une monographie sur l'huile obtenue à partir de poissons d'élevage.

Caractères : l'aspect Visqueux a été supprimé.

Stéarine : la méthode a été améliorée pour tenir compte de la présence possible de matières solides dans l'huile.

Vitamine A et Vitamine D₃ : les critères de conformité du système des 2 dosages ont été revus et modifiés. En particulier, le 2^e critère a été remplacé car il n'apportait pas de véritable indication quant à la validité du dosage. De plus, le facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans* a été corrigé pour l'essai de la vitamine A.

Galactose (1215)

Gélatine (0330)

Gluconate ferreux (0493)

Glucose liquide (nébulisat de) (1525)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Glycérides hémi-synthétiques solides (0462)

Identification. Certaines qualités de glycérides hémi-synthétiques solides commercialisés en Europe présentent de faibles teneurs en diglycérides et monoglycérides. L'identification par CCM ne permet alors pas de détecter ces composants minoritaires, bien que les autres spécifications de la monographie soient satisfaites. Dans ce cas, les essais de point de fusion et d'indice d'hydroxyle sont exigés en plus de l'identification par CCM.

Gomme adragante (0532)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Gomme arabique (0307)

Gomme arabique (nébulisat de) (0308)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de reconsidérer les critères d'acceptation. La recherche des salmonelles a été introduite en raison du risque de contamination par l'eau de rinçage (hors administration parentérale).

Gomme xanthane (1277)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche de *Escherichia coli* a été supprimée car elle n'a pas lieu d'être pour une substance produite par fermentation.

Guar (1218)

Guar (galactomannane du) (0908)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Hydroxypropylbétadex (1804)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)

Immunoglobuline A : étant donné que la teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) doit être indiquée sur l'étiquette, une détermination de la teneur en immunoglobuline A, par une méthode immunochimique appropriée, a été introduite.

Kaolin lourd (0503)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Lactitol monohydraté (1337)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Lactose anhydre (1061)

Lactose monohydraté (0187)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité/Masse volumique avant et après tassement : suite à l'adoption du texte harmonisé, la référence au chapitre 2.9.15 est remplacée par une référence au chapitre 2.9.34.

Lactulose (1230)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Lactulose liquide (0924)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. Un DMLT de 10¹ est spécifié car le lactulose liquide est la préparation finale et une contamination est possible.

Lauromacrogol 400 (2046)

Le lauromacrogol 400 correspond à un éther laurique de macrogol comportant 9 moles d'oxyde d'éthylène (OE) par mole de substance.

La Ph. Eur. comprend déjà une monographie *Ether laurique de macrogol (1124)* qui couvre les qualités comportant 3 à 23 moles d'OE par mole de substances utilisées comme excipients.

Cette monographie concerne l'éther laurique de macrogol comportant 9 unités d'OE utilisé comme substance active, principalement pour des scléroses de veines. Les essais de contrôle qualité prescrits sont

par conséquent plus sophistiqués : des essais d'alcool laurique libre et de macrogols libres ont été ajoutés, ainsi qu'un essai par RMN (nombre moyen de moles d'OE et longueur de chaîne moyenne de l'alcool gras). Des méthodes de dosage ont été testées mais n'ont pas donné satisfaction.

Lévodropropizine (1535)

Identification : un renvoi à l'essai de pureté énantiomérique par CL est indiqué comme alternative à l'essai du pouvoir rotatoire spécifique.

Impureté B et substances apparentées : la méthode a été modifiée afin d'améliorer la sensibilité et la séparation des impuretés. Conformément à la politique sur les impuretés, une limite pour le total des impuretés a été ajoutée.

Impuretés B et C : conformément à la politique actuelle, les substances de référence permettant une quantification des impuretés B et C sont décrites en tant que SCR et non plus comme réactifs.

Pureté énantiomérique : la précision de la quantité de lévodropropizine SCR a été modifiée pour la préparation de la solution témoin (a).

Lynestrérol (0558)

Identification : la 2^{de} série n'étant pas nécessaire, les identifications A et C sont supprimées.

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CPG, conformément à la politique actuelle, dans le cadre d'un programme de révision spécial.

Impuretés : une rubrique présentant les impuretés contrôlées par la CPG a été introduite.

Magnésium (carbonate de) léger (0042)

Magnésium (oxyde de) léger (0040)

Magnésium (oxyde de) lourd (0041)

Identification A : du fait de l'adoption du chapitre harmonisé *Masse volumique vrac et masse volumique après tassement* (2.9.34), la monographie a été révisée afin de ne plus exprimer le critère d'acceptation sous la forme d'un volume apparent (2.9.15) mais sous la forme d'une masse volumique vrac.

Magnésium (stéarate de) (0229)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche des salmonelles a été introduite en raison du risque de contamination par l'eau de rinçage.

Maltitol (1235)

Maltodextrine (1542)

Mannitol (0559)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Méfénamique (acide) (1240)

Identification : la 2^{de} série n'étant pas nécessaire, les identifications A, C et D sont supprimées. La description de la préparation a été supprimée, conformément à la politique actuelle.

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

2,3-Diméthylaniline : cette substance est détectée par l'essai révisé des substances apparentées.

Impuretés : les impuretés spécifiées C et D ainsi que l'impureté non spécifiée E ont été ajoutées.

Méthotrexate (0560)

Dosage : les concentrations de la solution à examiner (b) et de la solution témoin (a) ont été diminuées pour obtenir une forme de pic qui est conforme à l'exigence de symétrie.

Miansérine (chlorhydrate de) (0846)

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

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

Impuretés : une rubrique décrivant les impuretés contrôlées par la CL a été ajoutée.

Nicotine (1452)

Nicotine (résinate de) (1792)

Substances apparentées : la méthode a été remplacée par une CL à gradient car elle offre une meilleure résolution des composés à structure semblable et réduit l'élargissement des pics.

Olivier (feuille d') (1878)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté.

Dosage : la préparation de la solution à examiner a été modifiée pour permettre l'utilisation de verrerie ISO.

Oméga-3 (esters éthyliques 60 d'acides) (2063)

Définition : elle a été harmonisée avec celle des monographies portant sur des produits similaires.

L'usage d'autres antioxydants est permis afin de faciliter l'utilisation de la substance dans des formes pharmaceutiques autres que les capsules molles, telles que les préparations liquides pour administration orale.

Indice d'anisidine : une référence à la méthode générale a été ajoutée.

Oligomères et glycérides partiels : le réfractomètre différentiel, utilisé pour la détection, varie en sensibilité. De plus, de petites variations de température et de débit de phase mobile sont susceptibles de diminuer le rapport signal/bruit. Une solution à examiner plus concentrée a donc été prescrite. La 3^e exigence de conformité du système a été supprimée.

Esters éthyliques d'EPA et de DHA : la référence au chromatogramme de la figure 2063.-2 a été précisée pour l'identification des pics.

Oméga-3 (esters éthyliques 90 d'acides) (1250)

Définition : elle a été harmonisée avec celle des monographies portant sur des produits similaires.

Identification A : la référence aux dimensions des pics a été supprimée.

Identification B : afin d'harmoniser cette monographie avec celle des *esters éthyliques 60 d'acides oméga-3* (2063), une référence au dosage des esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux a été ajoutée.

Oligomères : le réfractomètre différentiel, utilisé pour la détection, varie en sensibilité. De plus, de petites variations de température et de débit de phase mobile sont susceptibles de diminuer le rapport signal/bruit. Une solution à examiner plus concentrée a donc été prescrite.

Dosage : un nouveau chromatogramme pour le dosage est fourni.

Esters éthyliques d'EPA et de DHA : la référence au

chromatogramme de la figure 1250.-2 a été précisée pour l'identification des pics.

Oméga-3 (triglycérides d'acides) (1352)

Définition : elle a été harmonisée avec celle des monographies portant sur des produits similaires. L'usage d'autres antioxydants est permis afin de faciliter l'utilisation de la substance dans des formes pharmaceutiques autres que les capsules molles, telles que les préparations liquides pour administration orale.

Identification : la référence aux dimensions des pics a été supprimée.

Indice d'anisidine : une référence à la méthode générale a été ajoutée.

Oligomères et glycérides partiels : le réfractomètre différentiel, utilisé pour la détection, varie en sensibilité. De plus, de petites variations de température et de débit de phase mobile sont susceptibles de diminuer le rapport signal/bruit. Une solution à examiner plus concentrée a donc été prescrite.

EPA et DHA : la référence au chromatogramme de la figure 1352.-2 a été précisée pour l'identification des pics.

Orange amère (épicarpe et mésocarpe d') (1603)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté.

Oranger amer (fleur d') (1810)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté. La concentration de la solution de montage a été diminuée et le critère d'acceptation modifié.

Oxaliplatine (2017)

Substances apparentées, impureté B : en raison de la faible solubilité de l'impureté B, il est nécessaire de traiter les solutions aux ultrasons pendant 1,5 h.

Oxymétazoline (chlorhydrate d') (0943)

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL, conformément à la politique actuelle; cet essai a été harmonisé avec celui de la monographie publiée sur le chlorhydrate de xylométazoline (1162).

Impuretés : d'autres impuretés décelables ont été ajoutées.

Paclitaxel (1794)

Substances apparentées : l'acétonitrile R a été remplacé par l'acétonitrile RI ; le paclitaxel d'origine semi-synthétique pour conformité du système CRS étant produit par évaporation, la préparation de la solution témoin (d) pour l'essai B a été modifiée.

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche de microorganismes spécifiés a été supprimée car la contamination par des bactéries gram-négatives est couverte par l'essai des endotoxines bactériennes prescrit dans la monographie. La recherche de *Staphylococcus aureus* a été supprimée également car la nécessité de maintenir cette limite n'est pas confirmée.

Pancréas (poudre de) (0350)

Pepsine (poudre de) (0682)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Perphénazine (0629)

Identification : la 2^{de} série n'étant pas nécessaire, les identifications B et D ont été supprimées.

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

Impuretés : une rubrique décrivant les impuretés contrôlées par la CL a été ajoutée.

Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation (1646)

Anticorps contre le virus de l'hépatite A : la limite de teneur en anticorps contre le virus de l'hépatite A a été abaissée de 2 UI/ml à 1,0 UI/ml car, en raison d'une diminution de ces anticorps dans la population de certains pays au cours des dernières années, il risque de se poser des problèmes d'approvisionnement.

ARN du virus de l'hépatite A : pour compenser la révision à la baisse de la teneur minimale en anticorps contre le virus de l'hépatite A, une limite a été introduite pour la teneur en virus de l'hépatite A du mélange de plasma, par une technique d'amplification des acides nucléiques, avec un témoin positif contenant $1,0 \times 10^2$ UI/ml d'ARN du virus de l'hépatite A.

ARN du virus de l'hépatite C : la limite est de $1,0 \times 10^2$ à la place de 100 pour éviter les arrondis injustifiés.

Facteur V : des précisions sur l'unité ont été supprimées puisqu'un Etalon International a été ajouté.

Inhibiteur de plasmine : des précisions sur l'unité et le plasma humain normal utilisé pour définir l'unité (en l'absence d'Etalon International) ont été ajoutées.

Poly(acétate de vinyle) (dispersion de) à 30 pour cent (2152)

Polyacrylate (dispersion de) à 30 pour cent (0733)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Potassium (citrate de) (0400)

Essai de l'eau : les résultats n'étaient pas reproductibles en utilisant la méthode publiée, ceci a été corrigé par l'utilisation d'un mélange de méthanol R et de formamide R comme solvant ; la taille de l'échantillon a été ajustée pour permettre l'utilisation d'une burette de 5 ml.

Pravastatine sodique (2059)

Substances apparentées : la méthode actuelle couvre aussi l'impureté F qui a été ajoutée comme impureté spécifiée.

Saccharose (0204)

Cette monographie a fait l'objet d'un « sign-off » du GPD dans le cadre de l'harmonisation internationale.

Solution S : elle est maintenant préparée à partir d'eau R, ceci ne posant pas de problème pour les essais dans lesquels elle est utilisée.

Conductivité : la température de mesure a été spécifiée car elle diffère de celle de la méthode générale.

Plomb : sur environ 250 lots contrôlés ces 10 dernières années, les résultats obtenus sont inférieurs à la limite de détection de 0,03 ppm ou proches de celle-ci. La contribution est négligeable par rapport à l'ingestion alimentaire totale. Le règlement (CE) N° 466/2001 de la Commission Européenne, portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées

alimentaires, ne contient pas de limite pour le plomb ou les autres métaux lourds dans le saccharose. Pour ces raisons, l'essai du plomb a été supprimé.

Séné (feuille de), extrait sec titré de (1261)

Sodium (alginate de) (0625)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Sodium (glycérophosphate de) hydraté (1995)

Définition : le glycérophosphate de sodium hydraté peut contenir jusqu'à 12 pour cent de glycérol de sodium diphosphate et jusqu'à 2 pour cent de glycérol de sodium triphosphate. La définition a été révisée pour tenir compte de la présence de di- et de tri-phosphates. En conséquence, les limites ont été alignées sur la nouvelle définition.

Sodium (hyaluronate de) (1472)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Sodium (polystyrène sulfonate de) (1909)

Contamination microbienne : les critères d'acceptation sont exprimés différemment.

Sodium (stéarate de) (2058)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment. La recherche des salmonelles a été introduite en raison du risque de contamination par l'eau de rinçage (hors administration parentérale).

Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des) (1167)

Sorbitol (0435)

Sorbitol liquide partiellement déshydraté (2048)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Sphères de sucre (1570)

Granulométrie : suite à l'adoption du texte harmonisé, la référence au chapitre 2.9.12 est remplacée par une référence au chapitre 2.9.35.

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Sumatriptan (succinate de) (1573)

Impuretés A et H : les rétentions relatives ont été ajoutées ; le critère de résolution dans la conformité du

système a été remplacé par une résolution entre la paire de pics la plus critique, les impuretés A et H ; un facteur de correction pour l'impureté A a été introduit.

Substances apparentées : les rétentions relatives des impuretés spécifiées ont été ajoutées.

Talc (0438)

Plomb : la limite a été précisée à $1,0 \times 10^1$ ppm dans le cadre de l'harmonisation internationale.

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Tétracosactide (0644)

Cette monographie a fait l'objet d'une importante révision d'ordre général, la modification majeure étant le remplacement du biodosage par une CL.

Peptides apparentés : une méthode de CL améliorée a été introduite. L'ancien essai B (CCM) a été supprimé.

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

Endotoxines bactériennes : cet essai a été ajouté en accord avec la politique générale pour les monographies de peptides, avec une limite basée sur des données de lots.

Dosage : le biodosage sur cellules surrénales de rat a été remplacé par la méthode chromatographique utilisée dans l'essai des peptides apparentés.

Tributyle (acétylcitrate de) (1770)

Identification : le spectre de référence a été remplacé par une comparaison avec une CRS, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : des améliorations d'ordre technique ont été apportées ; les limites ont été révisées sur la base de résultats de lots ; l'impureté spécifiée C et les autres impuretés décelables D et E ont été ajoutées.

Dosage : un chauffage à reflux pendant 3 h est nécessaire pour avoir une hydrolyse totale.

Trypsine (0694)

Contamination microbienne : la mise en application des chapitres 2.6.12, 2.6.13 et 5.1.4, révisés dans le cadre du processus d'harmonisation internationale (publiés dans l'Addendum 5.6), a impliqué de réviser les critères d'acceptation et de les exprimer différemment.

Tryptophane (1272)

Substances apparentées : 1,1'-éthylidène-bistryptophane CRS étant produit par évaporation, il a été nécessaire de modifier la préparation des solutions témoins. Une valeur maximale de 3,5 a été autorisée pour le facteur de symétrie.

Xylitol (1381)

Identification C : des changements mineurs ont été faits pour la CCM, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées/Dosage : l'utilisation d'une colonne capillaire a été introduite car elle améliore la sensibilité de la méthode et permet une meilleure séparation ; la description de la méthode a été améliorée par l'introduction d'un rapport de division, d'un critère de conformité du système et d'une limite d'exclusion ainsi que par la correction du gradient de température.