

Commentaires sur les textes révisés publiés dans le supplément 6.8

Des informations relatives aux révisions des textes adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de juin 2009 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

1. Prescriptions générales

Limites : le texte a été modifié afin de clarifier l'interprétation des limites par rapport aux règles d'arrondi appliquées aux valeurs spécifiées dans les monographies de la Pharmacopée. Ainsi, dans une limite de pharmacopée, tous les zéros situés à droite du dernier chiffre non nul sont à considérer comme significatifs ; ceci est conforme aux pratiques de la JP et de l'USP.

2.4.8. Métaux lourds

En raison du risque de perte d'analyte lors de la calcination lorsque l'essai est effectué par les procédés C ou D, la méthode H a été développée. Avec cette méthode :

- la dissolution de la substance à examiner s'effectue dans des mélanges d'eau et de solvant organique ou dans des solvants organiques,
- la quantité de substance à examiner est moindre,
- la comparaison s'effectue à partir des taches obtenues sur des filtres de 0,45 µm.

Les critères de conformité du système et d'acceptation ont fait l'objet d'une mise à jour rédactionnelle.

2.4.29. Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3

Pour faciliter la dissolution de l'étalon interne dans la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a₁) et (a₂), un léger chauffage de la préparation est permis.

2.4.32. Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3

Solution témoin (b) : la solution mère d'étalon interne a été ajoutée ; afin d'améliorer l'adéquation entre la concentration de la solution témoin (b) et celle de la solution à examiner (qui est moins élevée dans les lots de production), la solution témoin (b) a été diluée au 1/10.

2.6.1. Stérilité

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

L'annonce suivante a récemment été publiée sur le site de l'ATCC :

« La souche ATCC® 16404™, actuellement connue sous la dénomination d'*Aspergillus niger*, est spécifiée comme souche de référence à utiliser en contrôle qualité dans le cadre de diverses applications. Elle est également citée comme microorganisme d'essai dans plusieurs méthodes officielles (USP) et manuels, ainsi que dans le Code of Federal Regulations. Récemment, au cours d'une étude polyphasique conduite par l'ATCC, le croisement de données moléculaires avec des caractéristiques physiologiques a conduit à la conclusion que la souche ATCC® 16404™ appartenait à l'espèce *Aspergillus brasiliensis* nouvellement définie. Il a par conséquent été décidé de changer en *Aspergillus brasiliensis* la dénomination de la souche ATCC® 16404™. Cette reclassification sera notifiée aux utilisateurs du monde entier.

Une publication récente [Varga et al., International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (2007) 57 : 1925-1932] décrit cette nouvelle espèce. La souche ATCC® 9642™, déposée sous le nom d'*Aspergillus niger*, est également reclassifiée comme *Aspergillus brasiliensis*. »

Par suite de cette reclassification, la dénomination *Aspergillus niger* a été remplacée par *Aspergillus brasiliensis* dans le présent texte. Cette modification n'a aucun impact sur la caractérisation du microorganisme et la réalisation de l'essai.

2.6.21. Techniques d'amplification des acides nucléiques

Ce chapitre a été révisé afin d'y inclure des recommandations pour la validation des techniques utilisées pour la quantification de l'ADN du virus B19 dans les mélanges de plasma. Les recommandations ont été initialement développées dans le cadre du réseau des OMCL dans le contexte de la Libération des Lots par les Autorités de Contrôle (OCABR).

Ces recommandations sont données à titre d'information : elles ne constituent pas une partie obligatoire de la Pharmacopée.

2.9.3. Essai de dissolution des formes solides

Ce chapitre a été corrigé pour supprimer la partie Recommandations relatives à l'essai de dissolution qui était présente à la fin du chapitre et qui était un texte purement Ph. Eur. Ce qui reste dans le chapitre 2.9.3. correspond au chapitre d'harmonisation internationale et est légalement opposable.

Les Recommandations relatives à l'essai de dissolution sont maintenant présentes dans le nouveau chapitre 5.17.1. *Recommandations relatives à l'essai de dissolution* et n'ont pas de caractère opposable.

2.9.34. Masse volumique vrac et masse volumique après tassement

Suite au processus d'harmonisation des pharmacopées, des changements ont été effectués comme suit.

Masse volumique vrac/Méthode 2 : la tolérance pour les dimensions des récipients a été corrigée.

Masse volumique après tassement/Méthode 3 : une phrase demandant que les conditions d'essai soient spécifiées avec les résultats a été ajoutée.

Indice de compressibilité : une phrase demandant de spécifier si V_{10} est utilisé a été ajoutée.

3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique

Essai B. Résistance hydrolytique sur verre en grains :

les limites ont été corrigées pour correspondre à la norme ISO 720 (1985). L'équivalence en alcali exprimé en masse de Na₂O par gramme de verre a été supprimée car cette information est redondante.

5.2.2. Elevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins

Contrôles de routine des élevages classes EOPS :

basé sur des données et des arguments statistiques concernant la mortalité des poulets EOPS, le pourcentage maximum de mortalité hebdomadaire de 0,1 pour cent a été augmenté à 0,2 pour cent pour l'initiation des investigations sur les carcasses d'oiseaux ; une mortalité de 0,2 pour cent est encore considérée comme « normale » et donne un niveau de qualité satisfaisant.

5.17.1. Recommandations relatives à l'essai de dissolution

Ce chapitre fournit des recommandations relatives à l'essai de dissolution, il était précédemment inclus à la

fin du chapitre 2.9.3. sur l'essai de dissolution des formes solides, qui est sujet à l'harmonisation des pharmacopées sauf la partie sur les recommandations qui est un texte purement européen. Les modifications suivantes ont aussi été faites.

Conditions opératoires : dans certains cas spécifiques, la présence d'enzymes, agents tensioactifs, etc. dans les milieux de dissolution est maintenant sujet à approbation par l'Autorité compétente.

Milieux de dissolution recommandés : l'« acide chlorhydrique pH 1,5 » est préparé à partir d'acide chlorhydrique 1 M à la place de l'acide chlorhydrique R. **Expression des spécifications de dissolution des formes orales :** l'interprétation des critères d'acceptation a été clarifiée.

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Drogues végétales (1433)

Définition : la terminologie utilisée dans les monographies générales *Drogues végétales (1433)* et *Préparations à base de drogues végétales (1434)* a été modifiée pour clarifier le champ d'application de ces monographies.

Éléments étrangers : les exigences relatives aux éléments étrangers pour les drogues végétales divisées ont été clarifiées conformément à la nouvelle définition des drogues végétales divisées.

Métaux lourds : des limites relatives au cadmium, au plomb et au mercure ont été introduites.

Ochratoxine A : une référence à la méthode générale *Ochratoxine A (2.8.22)* a été introduite.

Préparations à base de drogues végétales (1434)

Définition : la terminologie utilisée dans les monographies générales *Drogues végétales (1433)* et *Préparations à base de drogues végétales (1434)* a été modifiée pour clarifier les champs d'application de ces monographies. La référence aux préparations instantanées pour tisane a été supprimée.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire (1037)

Principe actif : pour garantir une qualité appropriée des substances actives qui ne sont pas couvertes par

une monographie de la Ph. Eur., la conformité aux exigences de la section Traitements post-fermentation de la monographie *Produits de fermentation (1468)* a été ajoutée comme exigence.

VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRES

Vaccin inactivé de la vibriose des eaux froides pour salmonidés (1580)

Pouvoir immunogène : étant donné que les petits poissons ne peuvent pas être éprouvés par injection, une épreuve par une voie d'administration appropriée peut également être utilisée du moment qu'elle est capable d'induire une mortalité au moins égale à 60 pour cent chez les poissons non vaccinés.

Pouvoir immunogène et Activité du lot : dans les cas justifiés et lorsque les poissons ne peuvent pas être marqués, en particulier en raison de leur taille, et afin de faciliter l'aspect pratique de l'essai, les poissons témoins et vaccinés peuvent être maintenus dans le même bac mais séparés physiquement (par exemple par des filets de pêche). Ceci est la seule façon d'assurer que tous les poissons sont exposés aux mêmes conditions environnementales et d'éviter l'effet bac.

Vaccin inactivé de la vibriose pour salmonidés (1581)

Définition : la nomenclature a été mise à jour, *Vibrio anguillarum* est remplacé par *Listonella anguillarum*.

Pouvoir immunogène : étant donné que les petits poissons ne peuvent pas être éprouvés par injection, une épreuve par une voie d'administration appropriée peut également être utilisée du moment qu'elle est capable

d'induire une mortalité au moins égale à 60 pour cent chez les poissons non vaccinés.

Pouvoir immunogène et Activité du lot : dans les cas justifiés et lorsque les poissons ne peuvent pas être marqués, en particulier en raison de leur taille, et afin de faciliter l'aspect pratique de l'essai, les poissons témoins et vaccinés peuvent être maintenus dans le même bac mais séparés physiquement (par exemple par des filets de pêche). Ceci est la seule façon d'assurer que tous les poissons sont exposés aux mêmes conditions environnementales et d'éviter l'effet bac.

Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire (0451)

Pour résoudre la grande variabilité de l'essai d'activité et les difficultés rencontrées pour obtenir des essais valides et épargner beaucoup d'animaux sans impact sur l'essai d'activité du vaccin, les critères de validité ont été révisés comme suit :

- critère de linéarité : diminué de 0,05 à 0,01,
- critère de parallélisme : diminué de 0,05 à 0,01,
- si la condition des limites de confiance de l'activité estimée est le seul critère qui ne soit pas satisfait, le vaccin satisfait à l'essai si la limite inférieure est supérieure à 1 UI pour la plus petite dose prescrite.

MONOGRAPHIES

Achillée millefeuille (1382)

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

Acitrétine (1385)

Caractères : la mention du polymorphisme de cette substance a été ajoutée.

Identification B : la procédure de recristallisation si les polymorphes présentent des spectres différents a été ajoutée.

Anis (fruit d') (0262)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté ; sa description a été adaptée en conséquence.

Arachide (huile d') hydrogénée (1171)

Eau : les huiles hydrogénées sont obtenues à partir d'huiles qui sont hydrogénées à 200 °C, décolorées à 90 °C sous une pression très faible, puis désodorisées à une température supérieure à 190 °C sous une pression d'environ 5 mm Hg. Par conséquent, la teneur en eau résultante est négligeable et il n'est pas considéré comme pertinent de maintenir un essai de teneur en eau pour garantir la qualité de l'huile. Il est très peu probable qu'une prolifération microbienne se produise sur un tel substrat.

Asparagine monohydratée (2086)

Perte à la dessiccation : les conditions de l'essai ont été modifiées pour éviter un séchage incomplet.

Atropine (2056)

Substances apparentées : l'impureté B est identifiée par rapport à la SCR correspondante, elle n'est pas stable dans la SCR pour identification des pics.

Azathioprine (0369)

Identification : les identifications A et C ont été supprimées car l'identification par IR est suffisante.

Acidité ou alcalinité : cet essai a été supprimé car il n'était plus pertinent.

Substances apparentées : la CCM a été remplacée par une CL qui permet d'améliorer le contrôle des impuretés y compris le chlorométhylnitroimidazole et la mercaptopurine.

Bétahistine (mésilate de) (1071)

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

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été augmentée à 0,05 pour cent, conformément à la politique actuelle.

Bézafibrate (1394)

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

Substances apparentées : les rétentions relatives des impuretés spécifiées A à E et un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées ont été introduits.

Calcium (stéarate de) (0882)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) : cette section a été ajoutée ; les CLF suivantes sont jugées appropriées pour le stéarate de calcium utilisé comme lubrifiant :

- analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique),
 - surface spécifique : les mêmes conditions que pour le stéarate de magnésium sont mentionnées.
- Ces essais tiennent compte des changements de caractéristiques des particules pouvant résulter du procédé de fabrication ou de l'origine de l'acide stéarique.

Céfradine (0814)

Substances apparentées : du fait de l'instabilité de la céfradine pour identification des pics SCR, une nouvelle stratégie a dû être développée : 2 solutions témoins contenant 2 lots d'impuretés, sont maintenant décrites en remplacement de la solution témoin contenant toutes les impuretés.

Cétirizine (dichlorhydrate de) (1084)

Substances apparentées : la limite pour les impuretés spécifiées a été fixée à 0,15 pour cent ; les rétentions relatives des impuretés spécifiées et l'utilisation du mélange d'impuretés de cétirizine SCR ont été introduits pour l'identification des pics ; la limite d'exclusion a été augmentée à 0,05 pour cent.

Ciclopirox (1407)

Substances apparentées : le rapport signal/bruit calculé sur l'impureté B a été supprimé car déjà couvert par le chapitre 2.2.46 ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Ciclopirox olamine (1302)

Substances apparentées :

- le rapport signal/bruit calculé sur l'impureté B a été supprimé car déjà couvert par le chapitre 2.2.46 ;
- la limite pour toute autre impureté a été remplacée par une limite pour les impuretés B et C ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ;
- la limite d'exclusion a été baissée à 0,05 pour cent conformément à la politique actuelle.

Impuretés : les impuretés A, B, C sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Clazuril pour usage vétérinaire (1714)

Identification : le spectre de référence de la Ph. Eur., utilisé pour la comparaison dans l'identification par IR, a été remplacée par une SCR.

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la conformité du système SCR et les rétentions relatives des impuretés spécifiées ont été ajoutées.

Impuretés : les impuretés A à I sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Crotamiton (1194)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Cyprotérone (acétate de) (1094)

Substances apparentées :

- un mélange d'impuretés de cyprotérone SCR a été introduit afin d'identifier les pics dus à ces impuretés,
- les limites et la section Impuretés ont été mise à jour de façon à mieux refléter les résultats de lots actuels.

Dextrométhorphane (bromhydrate de) (0020)

Identification : pour l'identification par IR, la description de la préparation a été supprimée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : les rétentions relatives ont été arrondies, un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit et la limite pour toute impureté a été remplacée par une limite pour les impuretés A, B, C, D.

Impuretés : les impuretés A et D sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Diltiazem (chlorhydrate de) (1004)

Identification : la quantité de substance à examiner et de substance de référence à utiliser pour la CCM a été diminuée.

Substances apparentées : l'impureté A de diltiazem SCR a été remplacée par le diltiazem pour conformité du système SCR, conduisant à des modifications de préparation des solutions témoins ; la rétention relative de l'impureté A a été ajoutée ; le critère de résolution a été diminué et l'exigence du facteur de symétrie pour le pic dû au diltiazem a été supprimée dans la conformité du système ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Impuretés : les impuretés A à F sont maintenant désignées comme autres impuretés décelables.

Dobutamine (chlorhydrate de) (1200)

Identification C : la méthode de préparation des échantillons n'est pas spécifiée conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : une nouvelle solution témoin (c), contenant une SCR pour identification des pics des impuretés spécifiées A, B et C, a été ajoutée conformément à la politique actuelle. Les rétentions relatives des impuretés spécifiées ont été ajoutées. Un facteur de correction de 1,4 a été ajouté pour l'impureté B. Un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Econazole (2049)

Identification : le spectre de référence utilisé pour la comparaison dans l'identification IR a été remplacé par une SCR.

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Econazole (nitrate d') (0665)

Définition : le numéro CAS a été modifié.

Identification : le spectre de référence utilisé pour la comparaison dans l'identification IR a été remplacé par une SCR.

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Enalapril (maléate d') (1420)

Substances apparentées : le débit a été diminué de 1,4 à 1,0 ml/min ; les rétentions relatives des impuretés spécifiées et l'utilisation du mélange d'impuretés d'énalapril SCR ont été introduits pour l'identification des pics ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non-spécifiées a été introduit.

Enilconazole pour usage vétérinaire (1720)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Impuretés : les impuretés A à F sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Ethyle (parahydroxybenzoate d') (0900)

La révision a été acceptée par le PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) dans le cadre de l'harmonisation internationale.

Identification : l'identification D a été supprimée parce qu'elle n'était plus pertinente.

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

Dosage : le titrage a été remplacé par la CL utilisée dans l'essai des substances apparentées.

Impuretés : l'impureté A est spécifiée.

Eucalyptus (huile essentielle d') (0390)

Identification A : un 2^e réactif a été introduit pour la validation de la séparation et de l'espacement des bandes dans la CCM. Les conditions opératoires applicables à la CCMHP ont été ajoutées et les résultats sont présentés sous forme de tableau.

Profil chromatographique : suivant la pratique usuelle, la solution à examiner et les solutions témoins sont désormais préparées avec de l'heptane comme solvant. Pour tenir compte de la modification de concentration de la solution à examiner, le rapport de division et le volume d'injection ont été adaptés. Une limite d'exclusion a été introduite, conformément aux dispositions du chapitre 2.2.46. Les pics dus à l' α -pinène, au β -pinène, à l' α -phellandrène et au limonène sont toujours présents dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (voir Identification B) et une limite de teneur inférieure égale à la limite d'exclusion a été introduite pour ces composants. Les limites de teneur supérieures en α -pinène et en limonène ont été augmentées de façon à couvrir des huiles essentielles d'autres origines géographiques.

Filgrastim (solution concentrée de) (2206)

Protéines apparentées : une nouvelle méthode, plus sélective, a été introduite.

Impuretés de masse moléculaire différente de celle du filgrastim : la solution témoin (b), utilisée dans l'identification D, a été ajoutée.

Fluméquine (1517)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Folique (acide) (0067)

Substances apparentées : la préparation des solutions témoins (b) et (e) a été améliorée ; les réactifs utilisés pour la quantification des impuretés A et D ont été remplacés par les SCR correspondantes conformément à la politique actuelle.

Foscarnet sodique hexahydraté (1520)

Impureté D : cette impureté est décrite en tant que SCR et non plus en tant que réactif.

Substances apparentées : le volume d'injection a été augmenté ; les rétentions relatives des impuretés spécifiées et l'utilisation du mélange d'impuretés du foscarnet SCR ont été introduits pour l'identification des pics ; un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Fumeterre (1869)

Métaux lourds : une limite de teneur en cadmium différente de la limite générale désormais spécifiée dans la

monographie *Drogues végétales (1433)* a été introduite.

Guimauve (feuille de) (1856)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté ; les grains de pollen ont été décrits.

Guimauve (racine de) (1126)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté ; dans ce contexte, la détection du mucilage par coloration à la solution de rouge de ruthénium a été ajoutée.

Josamycine (1983)

Identification : du fait du remplacement de la CCM de l'essai des substances apparentées par une CL, la CCM est désormais décrite sous Identification ; la réaction colorée a été supprimée et une référence croisée à l'essai des substances apparentées par CL a été ajoutée.

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

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

Kaolin lourd (0503)

Substances solubles dans les acides minéraux : le titre de cet essai a été modifié afin d'être plus précis et exact.

Métaux lourds : le titre de cet essai a été modifié afin d'être plus précis et exact.

Kétoprofène (0922)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Kétotifène (hydrogénofumarate de) (1592)

Substances apparentées :

- une modification du standard de l'impureté G SCR a conduit à la modification du mode de préparation des solutions témoins (b) et (c),
- le temps de rétention du kétotifène a été introduit et les rétentions relatives arrondies à une décimale,
- la limite pour « toute impureté » a été remplacée par une limite pour les impuretés spécifiées et un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Impuretés : les impuretés A à G sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Lavande (huile essentielle de) (1338)

Identification A : du cinéole a été introduit comme 3^e substance de référence ; les conditions relatives à la CCMHP ont été ajoutées.

Angle de rotation optique : l'intervalle spécifié a été étendu de façon à couvrir des huiles essentielles d'autres origines géographiques.

Profil chromatographique : suivant la pratique usuelle, la solution à examiner et les solutions témoins sont désormais préparées avec de l'heptane comme solvant. Pour tenir compte de la modification de concentration des solutions, le rapport d'injection et le volume d'injection ont été adaptés. Les limites de teneur supérieures en 3-octanone, acétate de linalyle et terpinén-4-ol ont été augmentées de façon à couvrir des huiles essentielles d'autres origines géographiques.

Pureté chirale : l'ordre d'élution a été ajouté ; il est précisé que le bornéol et le (S)-linalol peuvent être élués dans l'ordre inverse.

Lichen d'Islande (1439)

Métaux lourds : une limite de teneur en plomb différente de la limite générale désormais spécifiée dans la

monographie *Dosages végétales (1433)* a été introduite.

Lomustine (0928)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Lovastatine (1538)

Substances apparentées : pour s'assurer de l'élution de l'impureté D avant la fin du gradient décrit, la dernière étape a été allongée.

Magnésium (pidolate de) (1619)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Magnésium (stéarate de) (0229)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : la distribution de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique) est considérée comme appropriée pour le stéarate de magnésium utilisé comme lubrifiant. Cet essai tient compte des changements de caractéristiques des particules pouvant résulter du procédé de fabrication ou de l'origine de l'acide stéarique. Dans la mesure où cet excipient est utilisé en petite quantité, il n'a pas été jugé utile d'ajouter un essai de masse volumique vrac et après tassement, ni d'essai d'écoulement. Les propriétés de lubrifiant du stéarate de magnésium dépendent également de sa teneur en eau et de la forme cristalline. Un essai par thermogravimétrie est donc inclus afin d'évaluer l'eau libre et l'eau liée.

Magnésium (trisilicate de) (0403)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) : la section a été ajoutée ; les CLF suivantes sont jugées appropriées pour le trisilicate de magnésium utilisé comme lubrifiant :

- analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique),
- surface spécifique.

Ces essais tiennent compte des changements de caractéristiques des particules pouvant résulter du procédé de fabrication.

Maprotiline (chlorhydrate de) (1237)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Méglumine (2055)

Identification : la 2^{de} identification a été supprimée ; le spectre de référence IR a été remplacé par une substance de référence.

Aluminium et Nickel : ces essais ont été ajoutés, la substance étant synthétisée en utilisant du nickel de Raney comme catalyseur.

Méthyle (parahydroxybenzoate de) (0409)

La révision a été acceptée par le PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) dans le cadre de l'harmonisation internationale.

Identification : l'identification D a été supprimée parce qu'elle n'était plus pertinente.

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

Dosage : le titrage a été remplacé par la CL utilisée dans l'essai des substances apparentées.

Impuretés : l'impureté A est spécifiée.

Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique (1262)

Définition : la limite inférieure de teneur a été abaissée car un dosage par CL est désormais prescrit.

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

Identification : l'essai A a été supprimé de la 1^e série d'identification ; l'essai D a été supprimé de la 2^{de} série d'identification.

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

Dosage : le titrage a été remplacé par la CL utilisée dans l'essai des substances apparentées.

Conservation : l'utilisation d'un récipient étanche a été ajoutée, la substance étant hygroscopique.

Impuretés : l'impureté A est spécifiée.

Méthylène (chlorure de) (0932)

Définition : le numéro CAS a été corrigé.

Identification C : l'identification par IR est désormais utilisée.

Substances apparentées : l'essai a été révisé afin de couvrir non seulement les stabilisants mais aussi les impuretés volatiles.

Métaux lourds : l'essai a été révisé pour utiliser le résidu obtenu dans l'essai *Résidu à l'évaporation*.

Eau : la méthode 2.5.12 a été remplacée par la méthode 2.5.32.

Étiquetage : la section a été ajoutée.

Impuretés : les impuretés spécifiées C et E ont été supprimées de la liste de transparence.

Mupirocine calcique (1451)

Dosage : le calcul a été clarifié.

Nabumétone (1350)

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.

Oméprazole (0942)

Identification : la 2^{de} identification a été supprimée.

Impureté C : l'essai par CCM a été supprimé.

Substances apparentées : la CL a été modifiée afin de permettre la détection de l'impureté C ; les limites ont été mises à jour.

Impuretés : les impuretés A, B et C sont maintenant désignées comme autres impuretés décelables.

Origan (1880)

Identification B : la section a été révisée pour permettre la différenciation entre *O. onites* et *O. vulgare subsp. hirtum* ; le dessin de la poudre a été ajouté.

Carvacrol et thymol : l'hexane a été remplacé par de l'heptane.

Orphénadrine (chlorhydrate d') (1760)

Orphénadrine (citrate d') (1759)

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

Substances apparentées : les rétentions relatives des impuretés spécifiées et l'utilisation de l'*orphénadrine pour identification des pics SCR* ont été introduits pour l'identification des pics, un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit et la limite d'exclusion a été augmentée à 0,05 pour cent.

Impuretés : les impuretés A à F sont maintenant désignées comme impuretés spécifiées.

Oxybutynine (chlorhydrate d') (1354)

Identification B : la méthode de préparation des échantillons a été supprimée.

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit ; la limite d'exclusion a été augmentée à 0,05 pour cent conformément à la politique actuelle ; dans la phase mobile, l'*acétonitrile R* a été remplacé par de l'*acétonitrile R1*.

Potassium (clavulanate de) (1140)

Potassium (clavulanate de) dilué (1653)

Substances apparentées : comme le contenu en impureté E du *clavulanate de potassium pour identification de l'impureté E SCR* diminue rapidement, cette SCR n'est pas appropriée pour l'identification de l'impureté E ; l'identification de l'impureté E se fait maintenant par rétention relative.

Prochlorpérazine (maléate de) (0244)

Identification C : le chloroforme a été remplacé par du chlorure de méthylène.

Perte à la dessiccation : la précision de la prise d'essai a été augmentée.

Propyle (parahydroxybenzoate de) (0431)

La révision a été acceptée par le PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) dans le cadre de l'harmonisation internationale.

Identification : l'identification D a été supprimée parce qu'elle n'était plus pertinente.

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

Dosage : le titrage a été remplacé par la CL utilisée dans l'essai des substances apparentées.

Impuretés : l'impureté A est spécifiée.

Salbutamol (sulfate de) (0687)

Caractères : il est précisé que la substance présente le phénomène du polymorphisme.

Identification par IR : la description de la préparation de l'échantillon a été supprimée, conformément à la politique actuelle ; la procédure de recristallisation, liée au polymorphisme, a été ajoutée.

Substances apparentées : la méthode de CL a été remplacée par une autre qui convient pour les substances de plusieurs sources et qui est capable de contrôler des impuretés supplémentaires, dont l'impureté J auparavant couverte par une méthode photométrique séparée ; l'impureté H a été supprimée car elle n'était plus pertinente pour les sources de sulfate de salbutamol ayant servi de base à cette monographie ; les limites sont basées sur des données de lots actuelles.

Impuretés : les impuretés spécifiées N et O et les autres impuretés décelables K, L et M ont été ajoutées.

Saule (écorce de) (1583)

Métaux lourds : une limite de teneur en cadmium différente de la limite générale désormais spécifiée dans la monographie *Drogues végétales (1433)* a été introduite.

Soja (huile de) hydrogénée (1265)

Définition : l'espèce sauvage n'est plus utilisée pour la production de cette huile.

Eau : les huiles hydrogénées sont obtenues à partir d'huiles qui sont hydrogénées à 200 °C, décolorées à 90 °C sous une pression très faible, puis désodorisées à une température supérieure à 190 °C sous une pression d'environ 5 mm Hg. Par conséquent, la teneur en eau

résultante est négligeable et il n'est pas considéré comme pertinent de maintenir un essai de teneur en eau pour garantir la qualité de l'huile. Il est très peu probable qu'une prolifération microbienne se produise sur un tel substrat.

Stéarique (acide) (1474)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) :

cette section a été ajoutée ; les CLF suivantes sont jugées appropriées pour l'acide stéarique utilisé comme lubrifiant :

- analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique),
- surface spécifique.

Ces essais tiennent compte des changements de caractéristiques des particules pouvant résulter du procédé de fabrication.

Stéaryle (fumarate de) sodique (1567)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) : cette section a été ajoutée ; les CLF suivantes sont jugées appropriées pour le fumarate de stéaryle sodique utilisé comme lubrifiant :

- analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (la taille des particules ne permet pas le tamisage analytique),
- surface spécifique.

Ces essais tiennent compte des changements de caractéristiques des particules pouvant résulter du procédé de fabrication.

Théophylline-éthylènediamine anhydre (0300)

Métaux lourds : la référence à la méthode H a été ajoutée.

Eau : l'essai a été modifié pour éviter l'utilisation de pyridine.

Théophylline-éthylènediamine hydratée (0301)

Définition : la formule chimique, la formule brute, la masse moléculaire et le numéro CAS ont été modifiés.

Métaux lourds : la référence à la méthode H a été ajoutée.

Eau : l'essai a été modifié pour éviter l'utilisation de pyridine.

Tormentille (1478)

Métaux lourds : une limite en teneur en cadmium différente de la limite générale désormais spécifiée dans la monographie *Drogues végétales (1433)* a été introduite.

Tri-n-butyle (phosphate de) (1682)

Substances apparentées : sur la base des données de lots, la limite pour toute impureté a été élargie à 0,3 pour cent et celle du total à 0,5 pour cent.

Trolamine (1577)

Impureté C : la méthode CG-SM a été remplacée par une méthode plus robuste.

Substances apparentées : les réactifs correspondant aux impuretés A et B ont été remplacés par des SCR, dont les quantités ont été diminuées.

Valériane (extrait aqueux sec de) (2400)

Dosage : l'*extrait sec titré de valériane SCR* a été remplacé par l'*extrait sec de valériane ERV* ; pour s'assurer de l'élution de l'acide valérénique avant la fin du gradient décrit, la dernière étape a été allongée.

Valériane (racine de) (0453)

Définition : les références à la drogue divisée ont été supprimées puisque cette préparation à base de drogue végétale est désormais couverte par la monographie *Racine de valériane divisée (2526)*.

Identification C : les conditions relatives à la CCMHP ont été ajoutées.

Dosage : l'*extrait sec tiré de valériane SCR* a été remplacé par l'*extrait sec de valériane ERV* ; pour assurer l'élution de l'acide valérénique avant la fin du gradient décrit, la dernière étape a été allongée.

Valériane (teinture de) (1899)

Identification : la dimension des bandes a été précisée pour le dépôt.

Dosage : l'*extrait sec titré de valériane SCR* a été remplacé par l'*extrait sec de valériane ERV* ; dans ce contexte, pour s'assurer de l'élution de l'acide valérénique avant la fin du gradient décrit, la dernière étape a été allongée.

Xylazine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire (1481)

Identification A : la méthode de préparation de l'échantillon n'est pas spécifiée, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un *mélange d'impuretés de xylazine SCR* a été introduit afin d'identifier les pics des impuretés spécifiées B et D.

Zinc (acéxamate de) (1279)

Identification A : la méthode de préparation de l'échantillon n'est pas spécifiée, conformément à la politique actuelle.

Substances apparentées : un critère d'acceptation explicite applicable aux impuretés non spécifiées a été introduit.