European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé

Style Guide

Guide de rédaction

EUROPEAN PHARMACOPOEIA

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

July / Juillet 2011

- TABLE OF CONTENTS -

I. INTRODUCTION 7

II. GENERAL NOTES 8

III. DRAFTING OF MONOGRAPHS (MAINLY CHEMICAL SUBSTANCES) 20

Monograph titles 20

Formulae 21

CAS numbers 22

Definition 22

Production 24

Characters 24

Identification 27

— Identification by physical procedures 28
— Identification by physico-chemical methods 32
— Identification by chemical procedures 35
— Identification of hydrate 36

Tests 36

— Physical and physico-chemical methods 39
— Chemical methods 41
— Chromatographic methods 41
— Size-exclusion chromatography 55
— Electrophoresis 55
— Nuclear magnetic resonance spectrometry 57
— Residual solvents 58
— Organic impurities 58
— Anions, cations, metals 58
— Other tests 62
— Biological methods 63
— Special grade of a substance 64

Assay 64

Storage 67

Labelling 68

Impurities 68

Functionality-related characteristics 70

Chromatograms 71

IV. GLOSSARY 72

V. REAGENTS 72

- TABLE DES MATIÈRES -

I. INTRODUCTION 7

II. GÉNÉRALITÉS 8

III. RÉDACTION DES MONOGRAPHIES (PRINCIPALEMENT SUBSTANCES CHIMIQUES) 20

Titre des monographies 20

Formules 21

Numéros CAS 22

Définition 22

Production 24

Caractères 24

Identification 27

— Identification par des procédés physiques 28
— Identification par des procédés physico-chimiques 32
— Identification par voie chimique 35
— Identification de l'hydrate 36

Essai 36

— Méthodes physiques et physicochimiques 39
— Méthodes chimiques 41
— Procédés chromatographiques 41
— Chromatographie d'exclusion 55
— Electrophorèse 55
— Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire 57
— Solvants résiduels 58
— Substances organiques 58
— Anions, cations, métaux 58
— Autres essais 62
— Méthodes biologiques 63
— Qualités spéciales d'un produit 64

Dosage 64

Conservation 67

Etiquetage 68

Impuretés 68

Caractéristiques liées à la fonctionnalité 70

Chromatogrammes 71

IV. GLOSSAIRE 72

V. RÉACTIFS 72

I. INTRODUCTION

The Style Guide has been produced to help all those involved in the preparation of monographs for the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.): the groups of experts, secretaries of these groups, translators, national secretariats.

The aim of the Style Guide is to provide the means of drafting clear unambiguous texts, with similar requirements presented in the same way in every monograph. A uniform style is of great help in conveying information in an easily understandable and unambiguous manner. An analyst who has already carried out a test prescribed in the Ph. Eur. will find it easier to set up and carry out a similar test presented in the same way.

Drafting concise Pharmacopoeia texts without ambiguity needs great care. If the slightest ambiguity remains in a published test, a user will sooner or later misinterpret the text and carry out the test wrongly: the consequences may be mild inconvenience or there could be acrimonious dispute.

The recommended style is mainly illustrated by examples, with typical values indicated, since they can be a useful indication of the number of significant figures usually included in different tests. This is a guide only and the number of significant figures must of course be in accordance with the provisions of the *General Notices* (*1*), the possibilities of the analytical method and the requirements prescribed.

A more telegraphic style is now used for drafting monographs. The limits are presented after the title of the tests as much as possible.

When some analytical methods are first introduced, different groups of experts may have very divergent views on the way of describing such tests in the Ph. Eur. Where different styles exist in published monographs, the Style Guide shows the preferred version.

It is not possible to cover every situation that may be found in monographs to be drafted. If the Style Guide does not cover a particular example, it is usually possible to follow the general style and terminology with adaptation to the new situation. If such examples prove to be of general application, they will be incorporated in a future revision of the Guide.

I. INTRODUCTION

Le Guide de Rédaction a pour but d'aider toutes les personnes impliquées dans la préparation de monographies pour la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) : les groupes d'experts, le secrétariat de ces groupes, les traducteurs, les secrétariats nationaux.

Le but du Guide de Rédaction est de fournir les moyens de rédiger des textes clairs et sans ambiguïté où les mêmes exigences sont présentées d'une manière semblable dans chaque monographie. L'uniformité du style permet de donner les informations d'une manière facilement compréhensible et sans équivoque. Un analyste qui a déjà effectué un essai de la Ph. Eur. trouvera plus facile de mettre au point un essai semblable présenté de la même manière.

La rédaction concise de textes de Pharmacopée demande un grand soin ; si la plus petite ambiguïté demeure dans un essai publié, un utilisateur se méprendra tôt ou tard sur la signification du texte et commettra des erreurs dans la réalisation de l'essai ; les conséquences peuvent être sans gravité ou peuvent entraîner des litiges dommageables.

Le style recommandé est amplement illustré d'exemples et des valeurs chiffrées sont indiquées car elles donnent une indication utile du nombre de décimales habituellement incluses dans les différents essais. Il s'agit uniquement d'un guide et le nombre de décimales devra évidemment concorder avec les exigences des *Prescriptions Générales* (*1*), la performance de la méthode analytique et les limites prescrites.

Un style plus télégraphique est désormais utilisé pour la rédaction des monographies. Les limites sont, si possible, présentées après le titre des essais.

Lorsque des méthodes analytiques sont introduites pour la première fois, les groupes d'experts peuvent avoir des opinions différentes quant à la manière de décrire de tels essais dans la Ph. Eur. Lorsque différents styles existent dans des monographies publiées, le Guide de Rédaction désigne la version préférée.

Il n'est pas possible de prévoir chaque type de situation pouvant se présenter dans les monographies à élaborer. Si le Guide de Rédaction ne couvre pas un exemple en particulier, il est en général possible de suivre le style et la terminologie habituels en les adaptant à la situation nouvelle. Si de tels exemples s'avèrent adaptés à une application générale, ils seront incorporés dans une future révision du Guide.

II. GENERAL NOTES

In addition to the contents of this guide, reference should be made to the **General Notices** (see chapter *1* of the Ph. Eur.), the **General monographs** (see the list on the inside back cover of the Ph. Eur.), particularly the monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*, the chapter *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use*, the **General methods** and **chapters**, the **Technical guide for the elaboration of monographs** and the **Guides for the elaboration of monographs on herbal drugs**, **fatty oils, synthetic peptides and recombinant DNA proteins, vaccines and immunological medicinal products for human and veterinary use, radiopharmaceutical preparations** available on the EDQM website. Section *1.6* of the General Notices contains information about units used.

Name of product

The name of the subject of the monograph is stated once in the opening section, but in the identification, tests and assays, the name is not repeated but, if necessary for clarity of expression, the words 'the substance to be examined' or 'the preparation to be examined' or 'the drug to be examined' or 'the essential oil to be examined' are used (English text only).

Name of impurities

For the preparation of reference solutions, it is necessary to indicate the Chemical Reference Substance (CRS) in the form '… (*active moiety of the substance to be examined*) *impurity A CRS*'. This presents the advantage of being concise enough to put on the vial label and of corresponding to the exact title of the CRS to be ordered:

biperiden impurity A CRS (not *biperiden hydrochloride impurity A CRS*).

However, for the title or description of a test, notably for the interpretation of chromatograms, it is sufficient to indicate 'impurity A'. The use of common names of impurities should be avoided, except when an impurity is itself the subject of a monograph or it occurs in several monographs. In this case, in order to facilitate correlation, the common name of an impurity can be used as the 'official' name of the CRS or it can be joined to the 'official' CRS name.

Dissolve 25.0 mg of *betadex CRS*, … [betadex is the subject of a monograph and is also impurity A of the monograph on Alfadex].

Dissolve 25.0 mg of *butylhydroxytoluene CRS* (plastic additive 07) and 60.0 mg of *plastic additive 08 CRS*.

Dissolve 5.0 mg of *metoclopramide impurity E CRS* (tiapride impurity C) … [in a monograph which uses a CRS that already exists, the full title of the CRS is given and

II. GÉNÉRALITÉS

En plus des indications consignées dans ce guide, il est recommandé de consulter le chapitre des **Prescriptions générales** (voir chapitre *1* de la Ph. Eur.), les **monographies générales** (voir liste publiée en troisième de couverture de la Ph. Eur.), notamment la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, le chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*, les **méthodes** et **chapitres généraux** de la Ph. Eur. Il convient aussi de consulter le **Guide technique pour l'élaboration des monographies** et les **Guides pour l'élaboration des monographies de drogues végétales, des huiles grasses**, **des peptides synthétiques et protéines recombinantes, des vaccins et autres médicaments immunologiques humains et vétérinaires, des préparations radiopharmaceutiques**, disponibles sur le site internet de la DEQM. La section *1.6* des Prescriptions générales contient des informations sur les unités utilisées.

Intitulé du produit

Dans le texte des identifications, des essais et des dosages, le nom de la substance à examiner est toujours répété (texte français), à moins qu'il ne soit trop long (plus de 3 mots). Dans ce cas, il est remplacé par « substance à examiner » ou « préparation à examiner » ou « drogue à examiner » ou « huile essentielle à examiner ».

Intitulé des impuretés

Pour la préparation des solutions témoins, il est nécessaire de désigner les Substances Chimiques de Référence sous la forme « *impureté A de … (partie active de la substance à examiner, sans article défini) SCR* » qui présente l'avantage d'être suffisamment concis pour figurer sur l'étiquette du flacon et qui correspond à l'intitulé exact de la SCR à commander :

impureté A de bipéridène SCR (non *impureté A de chlorhydrate de bipéridène SCR*).

En revanche, pour le titre ou la description des essais, notamment l'interprétation des chromatogrammes, il suffit d'indiquer « impureté A » ; les noms usuels des impuretés sont évités, sauf si une impureté fait elle-même l'objet d'une monographie ou si elle est commune à plusieurs monographies : dans ce cas, pour faciliter la corrélation, les noms usuels peuvent être utilisés directement comme nom « officiel » de la SCR ou être couplés au nom « officiel » de la SCR.

Dissolvez 25,0 mg de *bétadex SCR*, … [bétadex fait l'objet d'une monographie et est aussi l'impureté A de la monographie Alfadex].

Dissolvez 25,0 mg de *butylhydroxytoluène SCR* (additif pour plastique 07) et 60,0 mg d'*additif pour plastique 08 SCR*.

Dissolvez 5,0 mg d'*impureté E de métoclopramide SCR* (impureté C de tiapride) … [quand une monographie utilise une SCR qui existe déjà, l'intitulé complet de la SCR

where appropriate what the CRS is equivalent to in the monograph is stated in brackets].

When the chemical names of an impurity and the corresponding reagent are different, the name of the impurity is indicated in parentheses after the reagent.

Dissolve 50 mg of *benzophenone R* (impurity H) in ...

General chapters

When reference is made to a general chapter, all necessary information that is not given in the general chapter must be included. Information given in the general chapter is not repeated in the monograph.

Analytical procedures

Unless otherwise prescribed, analytical procedures are carried out at a temperature between 15 °C and 25 °C ('room temperature').

Proper names

The use of proper names is strongly discouraged, even when these are the terms usually used in the laboratory to designate methods, reagents or apparatus (please refer to the GLOSSARY at the end of this Style Guide). However if proper names are used, the corresponding definition must be included in the Ph. Eur.

Exceptions are made for 'Petri dishes' and the 'Geiger-Müller counter'. Gram is written with a small g in the expressions 'gram-positive' and 'gram-negative', but 'Gram stain' has a capital G.

Trade Names

Trade names are not used in the Ph. Eur. However, it is often considered useful to inform analysts of the trade name of a reagent found to be suitable during development of certain tests. Such trade names are included as a footnote to the monograph in the versions (particularly for texts published in Pharmeuropa) up until presentation to the Commission. When the definitive version of a monograph is prepared, the trade name information is removed. This information remains available on the EDQM Knowledge database (http://www.edqm.eu). The Groups of Experts are urged to give such information and also names of the suppliers for apparatus and other equipment that cannot be obtained easily, before publication in Pharmeuropa.

Footnotes

Footnotes are to be avoided in published monographs wherever possible. It must not be assumed that a statement made in a footnote has a different status from the same statement made in the body of the text: the meaning must be clear from the statement itself.

est indiqué, en faisant figurer dans les cas appropriés, entre parenthèses, la substance correspondante dans la monographie].

Quand les dénominations chimiques d'une impureté et du réactif correspondant sont différentes, indiquer entre parenthèses après le réactif, à quelle impureté il correspond.

Dissolvez 50 mg de *benzophénone R* (impureté H) dans ...

Chapitres généraux

Lorsqu'il est fait référence à un chapitre général, il est indispensable d'ajouter toutes les informations nécessaires qui ne figurent pas dans le chapitre général. Par contre, les informations présentées dans le chapitre général ne sont pas répétées dans la monographie.

Procédures analytiques

Sauf indication contraire, les procédés analytiques sont effectués à une température comprise entre 15 °C et 25 °C (« température ambiante »).

Noms propres

Même s'ils sont couramment utilisés au laboratoire pour désigner des méthodes, des réactifs ou des appareillages (voir GLOSSAIRE à la fin de ce Guide de Rédaction), l'utilisation de noms propres est fortement découragée. Cependant s'ils sont utilisés dans un libellé, la définition correspondante doit être introduite dans la Ph. Eur.

Deux exceptions sont faites pour les boîtes de Pétri et le compteur de Geiger-Müller. Gram s'écrit avec un « g » minuscule dans les expressions « gram-positif » et « gram-négatif » mais avec un « G » majuscule dans l'expression « coloration de Gram ».

Noms de marque

Les noms de marque ne sont pas utilisés dans la Ph. Eur. Cependant, il peut être utile d'informer les analystes de la marque du réactif qui s'est avéré satisfaisant lors de la mise au point de certains essais. Cette information est ajoutée au projet de la monographie sous la forme d'une note de bas de page (en particulier pour le texte publié dans Pharmeuropa) et y reste jusqu'à ce que la monographie soit soumise à la Commission. Elle est supprimée lorsque la version définitive d'une monographie est préparée. Cette information reste disponible sur la base de données Knowledge de la DEQM (http://www.edqm.eu). Les groupes d'experts sont instamment priés de fournir cette information ainsi que la référence des fournisseurs de certains appareils difficiles à obtenir, avant publication des textes dans Pharmeuropa.

Notes de bas de page

Dans les monographies publiées, il est préférable d'éviter les notes de bas de page. Il ne faut pas supposer qu'une indication en note de bas de page ait un statut différent de la même indication dans le corps du texte : le sens doit donc être explicite, que le texte se trouve en note de bas de page ou dans le corps du texte.

Dimensions of apparatus

The dimensions of apparatus are not given unless strictly necessary for the test. When dimensions are given, length is expressed in millimetres or, for chromatographic columns, in metres.

References to monographs

References to monographs are made using the English title followed by the reference number of the monograph in parentheses (4 figures), the whole reference being in italics:

Diluted isosorbide dinitrate is a dry mixture of isosorbide dinitrate and *Lactose monohydrate (0187)* or *Mannitol (0559)*.

It complies with the monograph on *Human normal immunoglobulin (0338)*.

In order to have monographs that are self-sufficient, cross-referencing from one monograph to another to avoid repeating the details of a test, etc. is not used. This does not apply to references to monographs such as *Human normal immunoglobulin (0338)*, *Insulin preparations, injectable (0854)*, *Low-molecular-mass heparins (0828)*, etc.

In a few monographs on dosage forms, a reference is included to the appropriate general dosage form monograph even though the GENERAL NOTICES (see chapter *1* of the Ph. Eur.) state explicitly that the general monographs apply to all preparations.

Sodium iodide (^{131}I) capsules for diagnostic use contain iodine-131 in the form of sodium iodide on a suitable solid support. [...] The capsules comply with the requirements for hard capsules in the monograph on *Capsules (0016)*, unless otherwise justified and authorised.

Cross-referencing within a monograph is used:

— when a thin-layer chromatography test is used both for the control of related substances and for identification, the method is described under Tests with a cross-reference under Identification;

— when the same analytical method (for example, liquid chromatography) is used for the assay and as a test for related substances, the procedure is described under Tests;

— for identity tests for hydrates and optical isomers (the procedure is cross-referenced to the Tests section).

Examples:

IDENTIFICATION

Examine the chromatograms obtained in the test for related substances / impurity A / radiochemical purity / in the assay.

Dimensions de l'appareillage

Les dimensions des appareillages ne sont mentionnées que lorsqu'elles sont strictement nécessaires à l'exécution de l'essai. Elles sont indiquées en millimètres à l'exception de la longueur des colonnes utilisées en chromatographie qui est indiquée en mètres.

Renvoi d'une monographie à une autre

Les références aux monographies se font en utilisant le titre français suivi, entre parenthèses, du numéro de la monographie (4 chiffres), le tout en italique :

Le dinitrate d'isosorbide dilué est un mélange sec de dinitrate d'isosorbide et de *Lactose monohydraté (0187)* ou de *Mannitol (0559)*.

L'immunoglobuline humaine rabique est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)*.

Il n'est pas recouru au renvoi d'une monographie à une autre pour éviter la répétition des détails d'un essai, etc., afin que les monographies se suffisent à elles-mêmes. Toutefois cette disposition ne concerne pas les références aux monographies telles que *Immunoglobuline humaine normale (0338)*, *Préparations injectables d'insuline (0854)*, *Héparines de basse masse moléculaire (0828)*, etc.

Dans quelques monographies relatives à des formes pharmaceutiques, il est fait référence à la monographie générale correspondante bien que les PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES (voir chapitre *1* de la Ph. Eur.) mentionnent explicitement que les monographies générales s'appliquent à toutes les préparations.

Les capsules d'iodure (^{131}I) de sodium à usage diagnostique contiennent de l'iode-131 sous forme d'iodure de sodium sur un support solide approprié. [...] Les capsules satisfont aux spécifications des capsules à enveloppe dure ou gélules prescrites dans la monographie *Capsules (0016)*, sauf exception justifiée et autorisée.

Des renvois à une autre section de la monographie sont par exemple utilisés :

— lorsqu'une chromatographie sur couche mince sert à la fois pour l'essai des substances apparentées et pour l'identification ; dans ce cas, le procédé est entièrement décrit sous Essai et l'identification renvoie à la rubrique Essai ;

— lorsque la même méthode analytique (par exemple une chromatographie liquide) est utilisée pour le dosage et un essai des substances apparentées ; dans ce cas, le procédé est entièrement décrit sous Essai ;

— dans les essais d'identification des formes hydratées et des isomères optiques, un renvoi est fait à la rubrique Essai.

Exemples :

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées / de l'impureté A / de pureté radiochimique / dans le dosage.

To 5 mL of solution S (see Tests) add ... / Dissolve the residue obtained in the test for sulfated ash in ... .

A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez ... / Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques dans ... .

pH (*2.2.3*): 4.5 to 6.0 for solution S (see Tests).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S (voir Essai).

Identify ... vaccine by ... or by the assay prescribed under Potency.

Identifiez le vaccin ... soit par ... soit par l'essai décrit sous Activité.

Water / Loss on drying / Specific optical rotation / Swelling power with water / Refractive index (see Tests).

Eau / Perte à la dessiccation / Pouvoir rotatoire spécifique / Pouvoir de gonflement dans l'eau / Indice de réfraction (voir Essai).

Use the solution prescribed for the assay.

Examinez la solution préparée pour le dosage ... / Utilisez la solution de ... prescrite pour le dosage.

It complies with the limits of the assay.

Le ... *(substance à examiner)* satisfait aux limites du dosage.

TESTS

ESSAI

Use the test solution prescribed under identification test B. The absorbance of the test solution (see Assay) ...

Utilisez la solution à examiner prescrite dans l'identification B. L'absorbance de la solution à examiner (voir Dosage) …

Dissolve 50.0 mg of the residue obtained in identification test D / in the assay.

Dissolvez 50,0 mg du résidu obtenu dans l'identification D / dans le dosage.

Use the absorbance values obtained in the assay. The absorbance A_2 is not more than ... of the absorbance A_1.

Utilisez les absorbances obtenues dans le dosage. L'absorbance A_2 n'est pas supérieure au ... de l'absorbance A_1.

Carry out the test under the conditions prescribed in the assay for anethole with the following modification(s).
…

Effectuez l'essai dans les conditions prescrites pour le dosage de l'anéthole avec la(les) modification(s) suivante(s).
...

ASSAY

DOSAGE

Examine the chromatograms obtained in the test for related substances.

Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Liquid chromatography (*2.2.29*) as described in the test for related substances. / with the following modification(s).

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées. / avec la(les) modification(s) suivante(s).

To 0.500 g of the dried and crushed residue obtained in the test for sodium chloride ... / To the residue obtained in the test for loss on ignition ...

A 0,500 g du résidu obtenu dans l'essai du chlorure de sodium, séché et broyé, ... / Au résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination, ...

Calculate the content of ..., without allowing for the result of the test for loss on drying.

Calculez la teneur de ... en ... sans tenir compte des résultats de l'essai de perte à la dessiccation.

Notes on drafting style

The texts of the Ph. Eur. are written in the present tense. The operations to be carried out are written in the imperative and the result is expressed in the present indicative. The conditional has previously been used (should, devrait) for *non-mandatory* statements (information, advice, etc.) but it has been decided to use phrases such as: 'It is recommended that...', 'Wherever possible...', since 'should' frequently leads to misunderstanding.

Principes généraux de rédaction

Les textes de la Ph. Eur. sont rédigés au présent. La description du mode opératoire est rédigée à l'impératif et le résultat est exprimé à l'indicatif présent. Le conditionnel (devrait, should) a été employé pour des indications *non obligatoires* (informations, conseils, etc.) mais il a été décidé d'employer un libellé tel que : « Il est recommandé… », « Il convient … », « Chaque fois qu'il est possible … », dans la mesure où « devrait, should » conduit à des erreurs d'interprétation.

Numbers

Numbers are always written as figures.

Ecriture des nombres

Les nombres sont indiqués en chiffres, à l'exception de « cent » et « mille » dans les expressions « pour cent » et « pour mille », et de « un(e) » en tant qu'article indéfini (exemple : une tache) qui sont écrits en toutes lettres.

1 min, 25.0 mL, 150 g/L, 200 ppm, 2 Petri dishes, 3 times, 16 mice.

1 min, 25,0 mL, 150 g/L, 200 ppm, 2 boîtes de Pétri, 3 fois, 16 souris.

'Per cent' is written in full, not as '%'.

« Pour cent » s'écrit en toutes lettres et non « % ».

From 10 000 upwards groups of 3 figures before the decimal point are separated by a space, but groups of 3 figures after the decimal point are not separated.

Lists of figures are given in increasing order.

The multiplication sign used is × and care should be taken to avoid confusion with the letter x; multiplication may also be indicated by a raised point when this does not lead to ambiguity (e.g. for units such as mPa·s).

In tests and assays, quantities equal to or greater than 0.1 g are written in grams, quantities less than 0.1 g in milligrams and quantities less than 0.1 mg in micrograms.

Small volumes are expressed in millilitres or microlitres, not as a number of drops.

Significant figures in the expression of a limit

By convention, the limits expressed in monograph definitions and tests, regardless of whether the values are expressed as percentages or as absolute numbers, are considered significant to the last digit shown.

For example, the limit of 100 ppm has 3 significant figures and any result exceeding 100 ppm is in practice non-compliant, i.e. the maximum acceptable result before rounding is 100.4 ppm.

System of units

SI units are used in the Ph. Eur. (*1.6*). Multiples or submultiples are chosen so as to have a numerical value between 0.1 and 999; always use the same multiple/submultiple for defining a range even if one of the extremes falls outside the range 0.1-999.

Centrifugation conditions are defined by reference to the acceleration due to gravity (*g*). To transform r/min values to number of *g* values, use the following expression:

$$\text{number of } g = 0.0011 \times r \times N^2$$

r = distance between the axis of rotation and the surface of the liquid (metres);

N = angular velocity (r/min).

Writing of units

When a unit is preceded by a figure its symbol is used (in roman type):

2.7 kPa, 5 mg.

The symbol 'L' for the unit of volume 'litre' is now used: 'g/L', 'mg/L', '1 L', '20 L/min'.

In cases where 2 numbers stating a range are linked by a hyphen or the symbol ±, the unit is given only once at the end:

100-105 °C, 110 ± 5 °C.

Les tranches de 3 chiffres à gauche de la virgule et à partir de 10 000 sont séparées par un espace. En revanche les tranches de 3 chiffres ne sont pas séparées par un espace à droite de la virgule.

Dans une énumération de chiffres, ceux-ci sont indiqués par ordre de valeur croissante.

Le signe de la multiplication doit être × et écrit parfaitement pour éviter la confusion avec la lettre x ; il peut aussi être indiqué par un point surélevé quand il n'y a pas d'ambiguïté possible (dans le cas des unités, par exemple mPa·s).

Dans les essais et dosages, il convient d'écrire les quantités égales ou supérieures à 0,1 g en grammes, les quantités inférieures à 0,1 g en milligrammes et les quantités inférieures à 0,1 mg en microgrammes.

Les petits volumes ne sont pas prescrits en gouttes mais en millilitres ou en microlitres.

Chiffres significatifs pour l'expression des limites

Par convention, les limites spécifiées dans les définitions et essais de monographies, qu'elles soient exprimées en pourcentage ou en valeur absolue, sont considérées comme significatives jusqu'au dernier chiffre de la valeur indiquée.

Par exemple, la limite de 100 ppm comporte 3 chiffres significatifs, et tout résultat dépassant 100 ppm est en pratique non conforme, c'est-à-dire que le résultat maximal acceptable, avant arrondi, est de 100,4 ppm.

Système d'unités

Les unités SI sont utilisées dans la Ph. Eur. (chapitre *1.6*). Les multiples ou sous-multiples sont choisis de façon à avoir une valeur numérique située entre 0,1 et 999. Pour exprimer un intervalle, il convient d'utiliser un seul multiple ou sous-multiple, même si l'une des valeurs est en dehors de l'intervalle 0,1-999.

Les conditions de centrifugation sont définies par référence à l'accélération due à la pesanteur (*g*). Pour transformer les tr/min en nombre de *g*, utilisez l'expression mathématique suivante :

$$\text{nombre de } g = 0{,}0011 \times r \times N^2$$

r = le rayon en mètres (distance entre l'axe et la surface du liquide),

N = nombre de tr/min.

Ecriture des unités

Lorsqu'une unité est précédée de chiffres, son symbole est utilisé et il est toujours écrit en caractères romains :

2,7 kPa, 5 mg.

Le symbole « L » est désormais utilisé pour l'unité de volume « litre » : « g/L », « mg/L », « 1 L », « 20 L/min ».

Ce n'est que dans le cas de 2 nombres reliés par un trait d'union ou d'un nombre suivi du signe ±, que le symbole n'est cité qu'une fois à la fin :

100-105 °C, 110 ± 5 °C.

In cases where limits are expressed, the units are repeated:

– 0.10° to + 0.10°, 75 per cent to 140 per cent.

When a unit is not preceded by a figure, it is written in full. In expression of time, the words day, week, month and year, even preceded by a figure, are written in full, whereas the units h, min, s, are employed for hours, minutes and seconds:

a few milligrams, per kilogram, in parts per million, 3 months, 15-21 days, 3 h, 30 min, 10 s,

but: 2.5 h (instead of 2 h 30 min).

Writing of quantities and symbols

When a quantity is represented by a symbol, the latter is written in italics:

absorbance *A*; surface area *A*.

For the choice of symbols, reference should first be made to chapter *1.6* of the Ph. Eur. on SI units. For each physical quantity, a symbol is given and this should be used in all mathematical expressions. If there is a need for a symbol for a quantity that is not included in chapter *1.6* of the Ph. Eur., reference should be made to the IUPAC Manual.

If the same physical quantity is measured for different solutions, substances, etc. during a test, the values are distinguished by subscripts or superscripts (S_1, S_2 m, m', etc.). There is a regrettable tendency to use subscripts or superscripts that are too complicated, leading to expressions that are difficult to understand and to translate. Since the symbols are usually defined immediately after the expression, it is possible to use simple modifiers, without trying to explain the meaning by the symbol itself. For example, corrected values may be indicated by a prime symbol (e.g. S′) rather than by a second subscript (e.g. S_{corr}).

As a symbol for unknown quantities in formulae, *n* is used for integer values and *x, y, z* for values that may be non-integers.

In tables, units are indicated by their symbols between brackets (instead of being written in full).

Mathematical formulae

Mathematical expressions are often included unnecessarily in monographs; before including a formula consider whether it is really useful. If a calculation formula is included it should be in such a form that the values measured in the test procedure can be substituted directly into the formula without intermediate calculation after the analysis.

Further indications on choice of symbols, other aspects of formula-making and the rules for the typographic presentation are given above.

Pour l'expression des limites, le symbole est répété :

– 0,10° à + 0,10°, 75 pour cent à 140 pour cent.

Lorsqu'une unité n'est pas précédée de chiffres, il convient de l'écrire en toutes lettres. Dans l'expression du temps, les mots jour, semaine, mois et an (ou année), même précédés de chiffres, sont écrits en toutes lettres alors que les unités h, min et s sont employées pour les heures, minutes et secondes :

quelques milligrammes, par kilogramme, en parties par million, 3 mois, 15-21 jours, 3 h, 30 min, 10 s,

mais : 2,5 h (au lieu de 2 h 30 min).

Ecriture des grandeurs et symboles

Lorsqu'une grandeur est désignée par son symbole, ce dernier est toujours écrit en italique :

absorbance *A* ; surface *A*.

Pour le choix des symboles, il convient de se reporter en premier lieu au chapitre *1.6* de la Ph. Eur. sur les unités SI. Pour chaque grandeur physique, un symbole est donné et c'est celui-ci qui sera utilisé dans les expressions mathématiques. Si l'on a besoin d'un symbole pour une grandeur physique qui n'est pas indiquée au chapitre *1.6* de la Ph. Eur., il convient de se reporter au manuel IUPAC.

Si une même grandeur physique est mesurée pour différentes solutions, substances, etc., au cours d'un essai, les valeurs sont distinguées par des indices ou des exposants (S_1, S_2, m, m', etc.). Il y a une regrettable tendance à utiliser des indices et exposants trop compliqués, ce qui amène à des expressions difficiles à comprendre et à traduire. Etant donné que les symboles sont habituellement définis immédiatement après l'expression, il est possible d'utiliser des indices simples, sans vouloir expliciter le sens par le symbole même. Par exemple, les valeurs corrigées peuvent être indiquées par un signe ′ (par exemple S′) plutôt que par un deuxième indice (par exemple S_{corr}).

Dans le cas des inconnues ou variables dans les expressions mathématiques, *n* est employé pour les nombres entiers et *x, y, z* pour les nombres qui peuvent ne pas être entiers.

Dans les tableaux, les unités sont indiquées par leur symbole entre parenthèses (et non en toutes lettres).

Expressions mathématiques

Des expressions mathématiques sont souvent incorporées sans nécessité dans les monographies ; avant d'incorporer une formule mathématique, il convient de considérer son utilité réelle. Si elle est incorporée, elle sera présentée sous une forme telle que les valeurs mesurées au cours de l'essai puissent être substituées directement dans la formule, sans calcul intermédiaire.

Des indications supplémentaires concernant le choix des symboles, d'autres aspects de l'élaboration de l'expression mathématique et la présentation typographique figurent ci-dessus.

Symbols in mathematical expressions are arranged in the order in which they appear in the test procedure, where possible. However, mathematical rules must be respected.

For presentation reasons, numbers are placed after symbols.

It is preferable to present a product of quantities and their quotient in the following ways:

$$ab \quad \frac{a}{b}$$

For more complicated formulae, multiplication signs must be used.

$$\frac{m_2 \times F_1 \times 7.622}{F_2 \times m_1}$$

Use of the terms Reference solution, Blank assay, Blank titration, Blank test, Compensation liquid.

Reference solution is used in the English text as the equivalent of the French terms '*Solution témoin*' and '*Solution de référence*'.

Blank assay, blank test, blank titration are used when an assay, a test or a titration is repeated without the substance to be examined.

Blank solution, blank are used to name the solution prepared for a blank assay, a blank titration or a blank test.

Blank solution. Evaporate 200 mL of *methylene chloride R* to dryness in a water-bath at a temperature not exceeding 40 °C. Dissolve the residue in 1 mL of *methylene chloride R*.

To prepare the blank use a mixture of 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R* and 100 mL of *water R*.

... and compare the colour of the solution with that of a blank prepared in the same manner.

The blank is red.

The term **compensation liquid** is used in spectrophotometry.

Reagents

The reagents of the Ph. Eur., including standard solutions for limit tests (*4.1.2*) and buffer solutions (*4.1.3*), are indicated in italics with the letter *R* after the name of the reagent:

Ethanol (70 per cent V/V) R,

Lead standard solution (1 ppm Pb) R,

Water R.

Dans les expressions mathématiques, les symboles sont, dans la mesure du possible et à condition que les règles mathématiques soient respectées, placés dans l'ordre dans lequel ils sont indiqués dans le mode opératoire.

Pour des raisons de présentation, les nombres sont placés après les symboles.

Il est préférable de présenter une multiplication ou un quotient de la façon suivante :

$$ab \quad \frac{a}{b}$$

mais dans les cas plus compliqués, le signe multiplier × doit être utilisé :

$$\frac{m_2 \times F_1 \times 7{,}622}{F_2 \times m_1}$$

Utilisation des expressions Solution témoin, Solution de référence, Dosage à blanc, Titrage à blanc, Essai à blanc, Liquide de compensation

Solution de référence : à utiliser dans le cas des solutions destinées à construire une courbe d'étalonnage ; dans les autres cas, il convient d'employer « *solution témoin* » (ne s'applique qu'au texte français).

Dosage à blanc, essai à blanc, titrage à blanc : à utiliser lorsqu'un dosage, un essai ou un titrage est répété sans la substance à examiner.

Solution à blanc : à utiliser pour désigner la solution pour un dosage, un titrage ou un essai à blanc. La solution obtenue dans l'essai à blanc peut être appelée « le blanc ».

Solution à blanc. Evaporez à siccité au bain-marie, à une température ne dépassant pas 40 °C, 200 mL de *chlorure de méthylène R*. Dissolvez le résidu dans 1 mL de *chlorure de méthylène R*.

... et comme solution à blanc un mélange de 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et de 100 mL d'*eau R*.

... et comparez la coloration de la solution par rapport à un blanc préparé de la même manière.

La solution à blanc est rouge.

Le terme **liquide de compensation** est utilisé en spectrophotométrie.

Réactifs

Les réactifs de la Ph. Eur., y compris les solutions étalons pour essais limites (*4.1.2*) et les solutions tampons (*4.1.3*), sont désignés par la lettre *R* placée après le nom du réactif ; ils sont en italique :

Ethanol à 70 pour cent V/V R,

Solution à 1 ppm de plomb (Pb) R,

Eau R.

Substances for standardising volumetric solutions (4.2.1) are given in italics and are indicated by the letters *RV*.

Potassium hydrogen phthalate RV.

Volumetric solutions (4.2.2) are designated as follows:

0.05 M iodine,

1 M hydrochloric acid (and not *M hydrochloric acid*),

0.1 M sodium nitrite.

Concentrations are expressed as molarity for titrations. In all other cases the descriptions of concentrations use g/L, mL/kg (with multiples and submultiples), percentages (*m/m* or *V/V*) or parts per million (ppm). Concentrations in 'per cent (*m/V*)' are no longer used in the Ph. Eur.

When the name of the solvent is not stated, the term 'solution' implies a solution in water.

Simple solutions are described in the monographs and are not included as new reagents (unless the solution is frequently used in the Ph. Eur.):

a 125 g/L solution of *potassium bromide R*,

a 4 g/L solution of *naphthylethylenediamine dihydrochloride R* in *methanol R*,

a 30 g/L solution of *potassium hydroxide R* in *ethanol (60 per cent V/V) R*,

a 10 per cent *V/V* solution of *phenoxyethanol R* in *acetone R*,

a freshly prepared 10 g/L solution of *sodium nitrite R* in *1 M hydrochloric acid,*

hydrochloric acid (200 g/L HCl),

a 50 g/L solution of ... *R* prepared immediately before use,

a solution of 0.1 g of *ninhydrin R* in a mixture of 6 mL of a 10 g/L solution of *cupric chloride R*, 21 mL of *glacial acetic acid R* and 70 mL of *anhydrous ethanol R*.

If a reagent not described in the Ph. Eur. is mentioned, it is defined without being underlined at the end of the draft monograph in a section entitled Reagents. New reagents must already be included in the first draft. If a reagent is revised any deletion / addition must be crossed out / underlined in the draft.

Aqueous volumetric solutions of lower concentrations than those described in chapter 4.2.2 are prepared by dilution with *carbon dioxide-free water R* of the least-concentrated solution that describes a standardisation, and therefore do not need to be defined.

Les substances étalons pour volumétrie (4.2.1) sont désignées par le signe *RV* ; elles sont en italique :

Phtalate acide de potassium RV.

Les solutions titrées (4.2.2) sont dénommées comme suit :

Iode 0,05 M,

Acide chlorhydrique 1 M (et non *acide chlorhydrique M*),

Nitrite de sodium 0,1 M.

Le titre est exprimé en molarité. Les solutions titrées ne sont utilisées que pour l'analyse volumétrique ; sinon, des solutions dont la concentration est exprimée en g/L, en mL/kg, en pourcentage *m/m* ou *V/V* ou en parties par million (ppm) sont utilisées. Dans les expressions g/L et mL/kg, des multiples et sous-multiples des unités peuvent être utilisés. L'expression « pour cent (*m/V*) » n'est plus utilisée dans la Ph. Eur.

Lorsque le solvant n'est pas mentionné, le terme « solution » implique une solution dans l'eau.

Les solutions simples sont décrites dans les monographies et ne donnent pas lieu à la création d'un nouveau réactif (sauf si la solution est fréquemment utilisée dans la Ph. Eur.) :

une solution de *bromure de potassium R* à 125 g/L,

une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 4 g/L dans du *méthanol R*,

une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans de l'*éthanol à 60 pour cent V/V R*,

une solution de *phénoxyéthanol R* à 10 pour cent *V/V* dans de l'*acétone R*,

une solution récemment préparée de *nitrite de sodium R* à 10 g/L dans de l'*acide chlorhydrique 1 M*,

acide chlorhydrique (200 g/L de HCl),

une solution extemporanée de … *R* à 50 g/L [signifie que la solution doit être préparée immédiatement avant l'emploi],

une solution de 0,1 g de *ninhydrine R* dans un mélange de 6 mL d'une solution de *chlorure de cuivre R* à 10 g/L, de 21 mL d'*acide acétique glacial R* et de 70 mL d'*éthanol anhydre R*.

Si un réactif non décrit dans la Ph. Eur. est mentionné, il est défini à la fin du projet de monographie, sans être souligné, dans une section intitulée Réactifs. Les nouveaux réactifs doivent être définis dès le premier projet de la monographie. Si un réactif est révisé, les parties supprimées / ajoutées doivent être barrées / soulignées dans le projet.

Les solutions titrées aqueuses de titre inférieur à celui des solutions décrites dans le chapitre 4.2.2 sont préparées par dilution de la solution la moins concentrée présentant une détermination du titre avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et n'ont pas besoin d'être définies.

Chemical Reference Substances (CRSs), Biological Reference Preparations (BRPs) and International Reference Preparations

Chemical reference substances of the Ph. Eur. are indicated in italics followed by the letters *CRS*:

Digoxin CRS,

Enalapril for system suitability CRS (containing impurities A and C),

Lamivudine for system suitability 1 CRS (containing impurities A and C),

Clarithromycin for peak identification CRS (containing impurities A and C),

Adrenaline impurity mixture CRS (impurities D and E).

When a CRS is an impurity of the subject of a monograph, it is usually designated by the expression '*... (active moiety of the substance to be examined) impurity A CRS*':

Ciprofloxacin impurity A CRS,

Ranitidine impurity B CRS.

However, there are some exceptions (refer to Chapter II, GENERAL NOTES, 'Name of impurities' section):

Betadex CRS.

Biological reference preparations of the Ph. Eur. are indicated in italics followed by the letters *BRP*:

Heparin sodium BRP.

The equivalence in International Units of the International Reference Preparation is stated by the World Health Organisation.

Living organisms

The systematic names of living organisms are written in italics. The initial letter is a capital for the genus name and lower case for the species descriptor. When given for the first time the name is written in full; if the name of a micro-organism or of a herbal drug is repeated the genus name is abbreviated according to the usual convention:

Mycoplasma gallisepticum and *M. gallisepticum*.

Betula pubescens and *B. pubescens*.

Phrases frequently used in drafting identifications, tests and assays

To 50 mg add 5 mL of ... *R*.

Substances chimiques de référence (SCR), préparations biologiques de référence (PBR) et préparations internationales de référence

Les substances chimiques de référence de la Ph. Eur. sont désignées par le sigle *SCR*. L'ensemble (nom et sigle) est en italique :

Digoxine SCR,

Enalapril pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A et C),

Lamivudine pour conformité du système 1 SCR (contenant les impuretés A et C),

Clarithromycine pour identification des pics SCR (contenant les impuretés A et C),

Mélange d'impuretés d'adrénaline SCR (impuretés D et E).

Quand une substance chimique de référence est l'impureté d'une substance faisant l'objet d'une monographie, elle est généralement désignée par l'expression « *Impureté A de ... (partie active de la substance à examiner*, sans article défini) *SCR* » :

Impureté A de ciprofloxacine SCR,

Impureté B de ranitidine SCR.

Quelques exceptions existent cependant (voir chapitre II, GÉNÉRALITÉS, section « Intitulé des impuretés ») :

Bétadex SCR.

Les préparations biologiques de référence de la Ph. Eur. sont désignées par le sigle *PBR*. L'ensemble (nom et sigle) est en italique :

Héparine sodique PBR.

La correspondance entre l'unité internationale et la préparation internationale de référence est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Organismes vivants

Le nom systématique des organismes vivants est écrit en italique. La lettre initiale est une majuscule pour le nom du genre et une minuscule pour le nom de l'espèce. Lorsqu'il est cité pour la première fois, le nom de l'organisme est écrit en toutes lettres. Si le nom de l'organisme (microorganisme ou plante) est répété dans le même texte, le nom du genre sera désigné seulement par l'initiale en majuscule suivie d'un point :

Mycoplasma gallisepticum et *M. gallisepticum*.

Betula pubescens et *B. pubescens*.

Attention : on écrira « salmonelles » (sans majuscule et en caractère normal) car c'est le nom utilisé dans le chapitre général (*2.6.13*) pour désigner cet essai (en français seulement).

Expressions couramment utilisées dans la rédaction des identifications, des essais et du dosage.

A 50 mg de …, ajoutez 5 mL de … *R*.

ENGLISH	FRANÇAIS
Dissolve 0.5 g in ... *R* / in the mobile phase / in the solvent mixture/ in a mixture of 15 volumes of ... *R* and 85 volumes of a 2.7 g/L solution of ... *R* in ... *R* / in solution A / and dilute to 25 mL with the same solvent / with the mobile phase / with the solvent mixture / with the same mixture of solvents / with the same solution / with the same acid / with the same alkaline solution.	Dissolvez 0,5 g de … dans du … *R* / la phase mobile / dans le mélange de solvants / un mélange de 15 volumes de ... *R* et de 85 volumes d'une solution de ... *R* à 2,7 g/L dans du ... *R* / dans la solution A / et complétez à 25 mL avec le même solvant / avec la phase mobile / avec le mélange de solvants / avec le même mélange de solvants / avec la même solution / avec le même acide / avec la même solution alcaline.
/... and dilute to 100.0 mL with ... *R*.	/... et complétez à 100,0 mL avec de ... *R*.
Where the dilution volume contains a decimal point followed by a zero, the dilution is carried out in a volumetric flask calibrated to that volume.	Quand le volume de dilution est indiqué avec une décimale, la dilution est effectuée en utilisant une fiole jaugée étalonnée pour ce volume.
Dilute 5 mL of ...(*the substance to be examined*) to 10 mL with … [for a liquid miscible with the solvent used].	Diluez 5 mL de … (*substance à examiner*) dans … et complétez à 10 mL avec le même solvant [dans le cas d'un liquide miscible au solvant utilisé].
Dilute 5 mL of the solution obtained in the test for	Prélevez 5 mL de solution obtenue dans l'essai … .
Use a solution of ... diluted 1 to 25 / 10-fold / diluted to 10 volumes [rather than 1 in 10 because this kind of expression can leave the reader unsure whether the final volume is 10 or 11].	Utilisez une solution de … diluée au 1/25 / au 1/2 / au 1/3 / au 1/10.
Evaporate 5 mL of ... by heating on a water-bath.	Evaporez 5 mL de … au bain-marie.
The temperature of a water-bath is stated when it is less than 100 °C.	La température du bain-marie est indiquée lorsqu'elle est inférieure à 100 °C.
Heat on / in a water-bath.	Chauffez au / dans un bain-marie.
Heat in a water-bath at 60 °C.	Chauffez dans un bain-marie à 60 °C.
Heat in a water-bath at 60 °C for 30 min.	Chauffez la solution dans un bain-marie à 60 °C pendant 30 min.
Heat over an open flame.	Chauffez sur une flamme nue.
Heat to 60 °C.	Chauffez à 60 °C.
Boil in a water-bath under a reflux condenser for 5 min.	Chauffez à reflux au bain-marie pendant 5 min.
Heat to boiling.	Chauffez à ébullition.
Heat to boiling and maintain boiling for 5 min.	Chauffez à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 5 min.
Evaporate to dryness / almost to dryness on a water-bath.	Evaporez à siccité / presque à siccité au bain-marie.
Dry to constant mass at 60 °C.	Desséchez jusqu'à masse constante à 60 °C.
Use the upper / lower layer [rather than organic / aqueous layer].	Prélevez / Utilisez la phase supérieure / inférieure [plutôt que phase organique / aqueuse].
A ... colour develops [progressively].	Il se développe une coloration … [progressivement].
A ... colour is produced or the solution is … [when the colour appears immediately].	Il apparaît une coloration … ou la solution est … [si la coloration se manifeste immédiatement].
The colour changes from ... to ...	La coloration vire du … au … .
The solution becomes ... (blue / red, etc.).	La solution devient … (bleue/ rouge, etc.)
A ... precipitate is formed.	Il se forme un précipité … .
A ... precipitate is formed slowly.	Il se forme lentement un précipité … .
Wash the precipitate with *water R*.	Lavez le précipité à l'*eau R*.
Freeze at – 20 °C or below.	Congelez à une température inférieure ou égale à – 20 °C.
Filter [without further details indicates filtration through paper].	Filtrez [sans autre précision, signifie : filtrez sur papier].

Filter through a sintered-glass filter (n) (*2.1.2*). [‘n’ indicates the porosity of the filter in the Ph. Eur. classification (*2.1.2*)].

Filtrez sur un filtre de verre fritté (n) (*2.1.2*). [Le nombre n indique le numéro de porosité d’après la classification de la Ph. Eur. (*2.1.2*)].

Filter with the aid of vacuum.

Filtrez sous vide.

Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm).

Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Pass through a sieve (n) (*2.9.12*), … [‘n’ indicates the sieve size in the Ph. Eur. classification (*2.1.4*)].

Passez au tamis (n) (*2.9.12*). [Le nombre n indique le numéro des mailles du tamis d’après la classification de la Ph. Eur. (*2.1.4*)].

To 50 mg of the powdered drug (n) (*2.9.12*), … [‘n’ indicates the sieve size in the Ph. Eur. classification (*2.1.4*)].

A 50 mg de drogue pulvérisée (n) (*2.9.12*), … [Le nombre n indique le numéro des mailles du tamis d’après la classification de la Ph. Eur. (*2.1.4*)].

Test solution. The substance to be examined / The preparation to be examined / Solution S.

Solution à examiner. Ethanol anhydre / La préparation à examiner / Solution S.

Residue on evaporation: maximum 2.0 per cent. […] The residue weighs a maximum of 5 mg.

Résidu à l’évaporation : au maximum 2,0 pour cent. […] La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Use a mixture of 5 mL of ... and 10 mL of ... /... of 0.5 volumes of ... and 1.5 volumes of ... [For a mixture, small volumes are placed before large volumes; for equal volumes the solvents are given in alphabetical order].

Utilisez un mélange de 5 mL de … et de 10 mL de … / de 0,5 volume de … et de 1,5 volume de … [Dans un mélange, les solvants sont indiqués par ordre de volumes croissants ; à volumes égaux, suivre l’ordre alphabétique du texte anglais].

Use a mixture of equal volumes of ... and … [alphabetical order].

Utilisez un mélange à volumes égaux de … et de … [par ordre alphabétique du texte anglais].

Shake with 2 quantities, each of 25 mL, of …

Agitez avec 2 fois 25 mL de …

Mix / Dissolve with the aid of ultrasound. / Sonicate.

Mélangez / Dissolvez à l’aide d’ultrasons. / Traitez aux ultrasons.

Use an ultrasonic bath.

Utilisez un bain à ultrasons.

Allow to stand protected from / actinic / light / in the dark for 30 min [indications of time are preferably placed at the end of the sentence].

Laissez reposer à l’abri de la lumière / à l’abri de la lumière actinique / à l’obscurité pendant 30 min [Les indications de temps sont placées de préférence en fin de phrase].

Le terme « environ » est placé avant la valeur à laquelle il se rapporte :

… d’un diamètre d’environ 10 mm … .

When the nature of chemical groups present in a molecule is specified, the name of the corresponding radical is presented as follows:

Lorsque la nature des groupes chimiques présents au sein d’une molécule doit être précisée, le nom du radical correspondant est employé au singulier :

… the methyl groups… / … the acetyl groups… / … the carboxyl groups… / … the phthaloyl groups… .

… les groupes méthyle… / … les groupes acétyle… / … les groupes carboxyle … / … les groupes phtaloyle … .

Where it is required that the result of a test or assay be calculated with reference to the dried or anhydrous substance or on some other specified basis, the words ‘dried substance’, ‘anhydrous substance’, etc. follow in parentheses.

Lorsque le résultat d’un essai ou d’un dosage doit être calculé par rapport à la substance desséchée, par rapport à la substance anhydre ou sur une autre base spécifiée il est suivi par la mention « substance desséchée », « substance anhydre », etc. entre parenthèses.

NOTE: to prevent problems due to ...

NOTE : pour éviter des problèmes dus à ...

If an identification, a test or an assay is to be carried out protected from light or with other special precautions, a warning is placed at the beginning of the text in italics:

Si une identification, un essai ou un dosage doit être exécuté à l’abri de la lumière ou avec des précautions particulières, il convient de placer en tête du texte un avertissement en italique :

Carry out the identification test / test / assay protected from light / actinic light.

Effectuez l'identification / l'essai / le dosage / à l'abri de la lumière / à l'abri de la lumière actinique.

/ Protect solutions from / actinic / light throughout the test.

/ Protégez les solutions de la lumière actinique pendant l'essai.

/ Prepare the solutions immediately before use / and protect from light.

/ Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi / et protégez-les de la lumière.

/ Carry out the tests and the assay as rapidly as possible, protected from bright light.

/ Effectuez l'identification, les essais et le dosage aussi rapidement que possible et à l'abri d'une lumière vive.

/ Carry out all tests protected from bright light and use freshly prepared solutions.

/ Effectuez tous les essais et identifications à l'abri d'une lumière vive et utilisez des solutions récemment préparées.

The Commission has decided not to introduce warning statements in monographs. The principles of good laboratory practice and the provisions of any appropriate regulations are to be observed at all times. However, when the Commission considers it necessary to include a warning statement in a monograph it is advised to word the statement in the following style as a paragraph, placed after the definition:

La Commission a décidé de ne pas introduire de rubrique Avertissement dans les monographies. Il est indispensable d'observer à tout moment les principes de bonnes pratiques de laboratoire et les réglementations en vigueur. Toutefois, quand la Commission a jugé nécessaire de mentionner un avertissement dans une monographie, il convient de le libeller de la façon suivante sous la forme d'un paragraphe situé après la définition :

CAUTION: … may explode if subjected to percussion or excessive heat. Appropriate precautions must be taken and only very small quantities handled.

AVERTISSEMENT : le … peut exploser au choc ou par chaleur excessive. Des précautions appropriées doivent être prises et seules des quantités extrêmement faibles doivent être manipulées.

III. DRAFTING OF MONOGRAPHS (MAINLY CHEMICAL SUBSTANCES)

MONOGRAPH TITLES

Monograph titles are in English followed by the Latin title. Titles are based on recommended International Nonproprietary Names (INN) of the World Health Organisation (WHO), whether it is for the active substance or for the accompanying radical, group or organic salt, e.g. BROMOCRIPTINE MESILATE (not BROMOCRIPTINE METHANESULFONATE), unless there are strong reasons for not doing so.

In order to group together monographs of the same active substance in the Pharmacopoeia and to harmonise titles, it is recommended to begin the title of a monograph with the name of the active substance:

DICLOFENAC SODIUM

DICLOFENAC POTASSIUM

English title

The English name is given in capitals. Where necessary, the INN is supplemented according to the usual conventions, for example for salts (INN usually describes the acid or the base). Synonyms are not included, except in a very few cases. Any change to the title of a monograph that has already been published in the Ph. Eur. must be indicated (crossed out/underlined) in the text until it is adopted.

Where a substance is used in approved medicinal products for veterinary use only in Member States, 'for veterinary use' is included in the title.

POLYACRYLATE DISPERSION 30 PER CENT

FUSIDIC ACID

ETHYL ACETATE

METHYLENE CHLORIDE

OMEPRAZOLE SODIUM

CYSTEINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE

SODIUM CHLORIDE

TIAMULIN FOR VETERINARY USE

Latin title

The Latin title is also derived from the INN:

Lidocainum / Lidocaini hydrochloridum

Primaquini diphosphas

Beclometasoni dipropionas

Ciclopirox olaminum

III. RÉDACTION DES MONOGRAPHIES (PRINCIPALEMENT SUBSTANCES CHIMIQUES)

TITRE DES MONOGRAPHIES

Le titre des monographies est en français. Il est suivi du titre latin. Les titres sont fondés sur la Dénomination Commune Internationale recommandée (DCI) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), que ce soit pour la substance active, ou pour le radical, le groupe ou le sel organique qui l'accompagne, par exemple : BROMOCRIPTINE (MÉSILATE DE) (et pas BROMOCRIPTINE (MÉTHANESULFONATE DE)), sauf indication contraire impérative.

Afin de regrouper les monographies de la même substance active dans la Pharmacopée et d'harmoniser les titres, il est recommandé d'intituler les monographies en commençant par la partie active des substances :

DICLOFÉNAC SODIQUE

DICLOFÉNAC POTASSIQUE

Titre français

Le titre français est mentionné en lettres capitales. Si besoin est, les DCI seront complétées conformément aux conventions habituelles, par exemple pour les sels (les DCI décrivent généralement les acides ou les bases). Aucun synonyme n'est admis, sauf dans quelques rares cas. Tout changement de titre d'une monographie publiée dans la Ph. Eur. doit être indiqué (barré/souligné) dans le projet de texte jusqu'à son adoption.

Lorsqu'une substance est utilisée dans des médicaments à usage exclusivement vétérinaire approuvés dans les Etats membres, le titre comporte la mention « pour usage vétérinaire ».

POLYACRYLATE (DISPERSION DE) À 30 POUR CENT

FUSIDIQUE (ACIDE)

ÉTHYLE (ACÉTATE D')

MÉTHYLÈNE (CHLORURE DE)

OMÉPRAZOLE SODIQUE

CYSTÉINE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

SODIUM (CHLORURE DE)

TIAMULINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Titre latin

Le titre latin est également fondé sur la Dénomination Commune Internationale (DCI) :

Lidocainum / Lidocaini hydrochloridum

Primaquini diphosphas

Beclometasoni dipropionas

Ciclopirox olaminum

Content of water

For new monographs, the degree of hydration is systematically indicated in the title. It is also indicated after the chemical name.

anhydrous / anhydricum,

monohydrate / monohydricum,

hydrated / hydricum.

If monographs on both an anhydrous and a hydrated form of a given substance are published, then 'anhydrous' will be included in the title of the relevant form.

FORMULAE

Graphic formula (for organic compounds)

See the Guide on Nomenclature and Graphic Representation of Chemical Formulae.

Molecular formula

(a) For inorganic compounds, cations are written before anions. If several cations are present they are given in alphabetical order (except H, which is always written immediately before the anion). Water of crystallisation is given after the molecular formula and separated from it by a comma (with no space):

$AlK(SO_4)_2,12H_2O$

(b) For organic compounds, carbon is indicated first followed by hydrogen and then other elements in alphabetical order.

For organic or mineral salts of organic acids and bases, the base or acid is included in the molecular formula, e.g. the molecular formula of amfetamine sulfate is:

$C_{18}H_{28}N_2O_4S$ but not $C_{18}H_{26}N_2,H_2SO_4$.

Water (or other solvent) of crystallisation is written after the molecular formula and separated from it by a comma (with no space):

$C_{18}H_{24}NO_7P,½H_2O$

If the degree of hydration or solvation is uncertain, the molecular formula of the anhydrous or solvent-free form is given, the form is specified after the relative molecular mass,

M_r 643 (anhydrous substance)

and the variable content of water or solvent is stated in the definition section:

It contains a variable quantity of water.

If there is not sufficient space after the relative molecular mass to specify the form in words (e.g.

Degré d'hydratation

Le degré d'hydratation est systématiquement indiqué dans le titre des nouvelles monographies. Il est aussi indiqué après la dénomination chimique.

anhydre / anhydricum,

monohydraté / monohydricum,

hydraté / hydricum.

Si des monographies sont publiées sur la forme anhydre et sur une forme hydratée d'une substance, le terme « anhydre » figurera dans le titre de la monographie de la forme concernée.

FORMULES

Formule développée (pour les substances organiques)

Voir le Guide sur la dénomination et la représentation graphique des formules chimiques.

Formule brute

(a) Pour les substances inorganiques, les cations figurent avant les anions. Si plusieurs cations sont présents, il est convenu de les mentionner par ordre alphabétique (sauf H qui se trouve toujours immédiatement avant l'anion). L'eau de cristallisation est indiquée à la suite de la formule moléculaire et séparée d'elle par une virgule (sans espace) :

$AlK(SO_4)_2,12H_2O$

(b) Pour les substances organiques, le carbone est indiqué en premier, suivi par l'hydrogène, puis par les autres éléments par ordre alphabétique.

Dans le cas de sels, organiques ou minéraux, de base ou d'acide organique, la formule de l'acide ou de la base est incluse dans la formule brute ; par exemple, la formule brute du sulfate d'amfétamine est la suivante :

$C_{18}H_{28}N_2O_4S$ et pas $C_{18}H_{26}N_2,H_2SO_4$.

L'eau de cristallisation ou éventuellement la solvatation est indiquée à la suite de la formule brute et séparée d'elle par une virgule (sans espace) :

$C_{18}H_{24}NO_7P,½H_2O$

Si le degré d'hydratation ou de solvatation n'est pas certain, la formule brute de la forme anhydre ou de la forme exempte de solvant est indiquée, la forme est précisée après la masse moléculaire relative

M_r 643 (substance anhydre)

et la teneur variable en eau ou solvant est mentionnée dans la définition :

Le ... (*substance à examiner)* contient une quantité variable d'eau.

Si la place manque après la masse moléculaire relative pour préciser la forme en toutes lettres (par

'acetic acid-free substance'), the molecular formula may be used instead (see *Gonadorelin acetate (0827)*)

M_r 1182 ($C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$)

Relative atomic masses (A_r)

The relative atomic masses used are those of the International Table of Relative Atomic Masses. The relative atomic masses given in monographs are those of the International Table, rounded off as described below.

Relative molecular masses (M_r)

The relative molecular masses are calculated as follows: first, the relative atomic masses, or multiples thereof, are added together using all the figures of the International Table of Relative Atomic Masses; the total is then rounded off to 4 significant figures if the initial digit is 1, 2, 3, 4 or 5, or to 3 significant figures if the initial digit is 6, 7, 8 or 9; the last figure is increased by one when the part rejected is equal to or exceeds one half-unit. When the part rejected is less than a half-unit, the last figure taken is not modified.

CAS NUMBERS

CAS (Chemical Abstracts Service) numbers are added under the molecular formula by the Publications Department of the EDQM when the 1st draft of a monograph is prepared.

DEFINITION

An inorganic substance is defined by its molecular formula and an organic compound by its chemical name. Nomenclature is based on IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) rules, the CAS style of nomenclature is not used. Stereochemistry is indicated in brackets wherever applicable, using the (*R,S*) system and the (*E,Z*) system. The degree of hydration is indicated after the chemical name.

Semi-synthetic product derived from a fermentation product.

Fermentation product.

The definition prescribes the limits of content determined by the method described under Assay.

Content: 98.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance / anhydrous substance / ignited substance.

Content: 97.0 per cent to 103.0 per cent of $CaCl_2,2H_2O$.

The words '(dried substance)' imply that the monograph prescribes a test for loss on drying and that the substance is dried in the prescribed conditions; the words '(anhydrous substance)' imply that the semi-micro or micro determination of water is used; the words '(ignited substance)' imply that the monograph prescribes a test for loss on ignition and that the substance is ignited in the prescribed conditions;

exemple « substance exempte d'acide acétique »), la formule moléculaire peut être utilisée (voir *Acétate de gonadoréline (0827)*)

M_r 1182 ($C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$)

Masses atomiques relatives (A_r)

Les masses atomiques relatives utilisées sont celles de la Table internationale des masses atomiques relatives. Les masses atomiques relatives mentionnées dans les monographies sont les masses atomiques de la Table internationale des masses atomiques arrondies comme indiqué ci-dessous.

Masses moléculaires relatives (M_r)

Les masses moléculaires sont calculées de la façon suivante : l'addition des masses atomiques relatives ou de leurs multiples s'effectue avec tous les chiffres de la Table internationale des masses atomiques relatives et le total est arrondi à 4 chiffres significatifs si le chiffre initial est 1, 2, 3, 4 ou 5, ou à 3 chiffres significatifs si le chiffre initial est 6, 7, 8 ou 9, le dernier chiffre étant augmenté de 1 quand la partie rejetée est supérieure ou égale à une demi-unité ; lorsque la partie rejetée est inférieure à une demi-unité, le dernier chiffre pris n'est pas modifié.

NUMÉROS CAS

Les numéros CAS (Chemical Abstracts Service) sont ajoutés sous la formule brute, par le Service Publications de la DEQM lorsque le 1er projet d'une monographie est préparé.

DÉFINITION

Une substance inorganique est définie par sa formule brute, une substance organique par sa dénomination chimique selon les règles de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) ; les règles de CAS ne sont pas utilisées. La stéréochimie est indiquée entre parenthèses chaque fois qu'elle est applicable à l'aide du système (*R,S*) et du système (*Z,E*). Le degré d'hydratation est indiqué après la dénomination chimique.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Produit de fermentation.

La définition indique les limites de teneur déterminées par la méthode décrite sous Dosage.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée / substance anhydre / substance calcinée.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent de $CaCl_2,2H_2O$.

La mention « (substance desséchée) » signifie que la monographie prescrit l'essai de perte à la dessiccation et que la substance est desséchée dans les conditions prescrites. La mention « (substance anhydre) » implique un essai de teneur en eau par semi-microdosage ou microdosage. La mention « (substance calcinée) » signifie que la monographie prescrit un essai de perte à la calcination et que la

the words '(solvent-free substance)' are not used, because the residual solvent content is taken into account for calculation of the substance content in the assay, as prescribed in the monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*.

Exceptions to the above examples are:

(a) substances for which no assay is given:

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanol.

Mixture usually obtained by esterification of 2 moles of sorbitol and its mono- and di-anhydrides per 3 moles of oleic acid. A suitable antioxidant may be added.

(b) antibiotics where a microbiological assay is prescribed:

(*chemical name where possible*).

Substance produced by / the growth of / certain strains of / ... (*systematic name of organism*) or obtained by any other means.

Content: minimum 950 IU/mg (dried substance).

(c) monographs in which the assay limits refer to a constituent of the substance to be examined.

Magnesium stearate [$(C_{17}H_{35}COO)_2Mg$; M_r 591.3] may contain varying proportions of magnesium palmitate [$(C_{15}H_{31}COO)_2Mg$; M_r 535.1] and magnesium oleate [$(C_{17}H_{33}COO)_2Mg$; M_r 587.2].

Content: 3.8 per cent to 5.0 per cent of Mg (A_r 24.30) (dried substance).

(d) monographs that describe mixtures or combinations.

Content:

— *theophylline* ($C_7H_8N_4O_2$; M_r 180.2): 84.0 per cent to 87.4 per cent (anhydrous substance);

— *ethylenediamine* ($C_2H_8N_2$; M_r 60.1): 13.5 per cent to 15.0 per cent (anhydrous substance).

Content:

— *levofolinate* ($C_{20}H_{21}N_7O_7$; M_r 471.4): 97.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance);

— *calcium* (Ca; A_r 40.08): 7.54 per cent to 8.14 per cent (anhydrous substance).

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent of alkaloid monohydrochlorides, expressed as (*R*)-(6-methoxyquinol-4-yl)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl]methanol hydrochloride (dried substance).

(e) biological preparations

Dry preparation of a glycoprotein fraction obtained from the serum or plasma of pregnant mares, that has follicle-stimulating and luteinising activities.

Potency: minimum 1000 IU of gonadotrophin activity per milligram (anhydrous substance).

substance est calcinée dans les conditions prescrites. La mention « (substance exempte de solvants) » n'est pas indiquée car, selon la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, il est tenu compte de la teneur en solvant résiduel dans le calcul de la teneur lors du dosage de la substance.

Font exception :

(a) les substances pour lesquelles aucun dosage n'est prescrit.

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexanol.

Mélange principalement obtenu par estérification de 2 moles de sorbitol et de ses mono- et di-anhydrides par 3 moles d'acide oléique. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

(b) les antibiotiques dont l'activité est contrôlée par un titrage microbiologique.

(*dénomination chimique, si possible*).

Substance élaborée par / la croissance de / certaines souches de … / (*nom systématique de l'organisme*) ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : au minimum 950 UI/mg (substance desséchée).

(c) les monographies dans lesquelles les limites de teneur se rapportent à un constituant de la substance à examiner.

Le stéarate de magnésium [$(C_{17}H_{35}COO)_2Mg$; M_r 591,3] peut contenir en proportions variables du palmitate de magnésium [$(C_{15}H_{31}COO)_2Mg$; M_r 535,1] et de l'oléate de magnésium [$(C_{17}H_{33}COO)_2Mg$; M_r 587,2].

Teneur : 3,8 pour cent à 5,0 pour cent de Mg (A_r 24,30) (substance desséchée).

(d) les monographies qui définissent des mélanges ou combinaisons.

Teneur :

— *théophylline* ($C_7H_8N_4O_2$; M_r 180,2) : 84,0 pour cent à 87,4 pour cent (substance anhydre),

— *éthylènediamine* ($C_2H_8N_2$; M_r 60,1) : 13,5 pour cent à 15,0 pour cent (substance anhydre).

Teneur :

— *lévofolinate* ($C_{20}H_{21}N_7O_7$; M_r 471,4) : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),

— *calcium* (Ca ; A_r 40,08) : 7,54 pour cent à 8,14 pour cent (substance anhydre).

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de monochlorhydrates d'alcaloïdes, exprimés en chlorhydrate de (*R*)-(6-méthoxyquinol-4-yl)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl]méthanol (substance desséchée).

(e) les préparations biologiques

Préparation desséchée de la fraction de glycoprotéines obtenue à partir du sérum ou du plasma de jument gravide, possédant des activités folliculo-stimulante et lutéinisante.

Activité : au minimum 1000 UI d'activité gonadotropique par milligramme (substance anhydre).

PRODUCTION

Where appropriate, a PRODUCTION section is included between the DEFINITION and CHARACTERS sections. Its scope is described in the GENERAL NOTICES (chapter *1* of the Ph. Eur.). Information is also included in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* and in chapter *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use*.

/ The production method must be evaluated to determine the potential for formation of alkyl mesilates / isetionates / esilates, which is particularly likely to occur if the reaction medium contains lower alcohols. Where necessary, the production method is validated to demonstrate that alkyl mesilates/ isetionates / esilates are not detectable in the final product.

/ If intended for use in the manufacture of parenteral preparations, the manufacturing process is validated to show that the content of impurity B is not greater than 0.1 ppm.

/ Impurity G: maximum 1 ppm, determined by liquid chromatography, coupled with tandem mass spectrometry using a suitable, validated method.

/ The animals from which … is derived must fulfil the requirements for the health of animals suitable for human consumption.

/ The manufacturing process is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following tests.

Abnormal toxicity (*2.6.9*). Inject into each mouse a quantity of the substance to be examined containing 2 Ph. Eur. U. dissolved in a sufficient quantity of *water for injections R* to give a volume of 0.5 mL.

Histamine (*2.6.10*): maximum 0.2 µg of histamine base per 3 Ph. Eur. U.

/ Insulin aspart is produced by a method based on recombinant DNA (rDNA) technology under conditions designed to minimise the degree of microbial contamination.

Prior to release the following tests are carried out on each batch of the final bulk product, unless exemption has been granted by the competent authority.

Host-cell-derived proteins. The limit is approved by the competent authority.

Single-chain precursor. The limit is approved by the competent authority. Use a suitably sensitive method.

CHARACTERS

This section describes the physical characters and approximate solubilities of the substance. Physical constants are sometimes included.

PRODUCTION

Une section PRODUCTION est intercalée entre les sections DÉFINITION et CARACTÈRES dans les cas appropriés : sa portée est définie dans les PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES (voir chapitre *1* de la Ph. Eur.). Des informations figurent aussi dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et le chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*.

/ La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates / isétionates/ ésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates / isétionates / ésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

/ Si le chlorhydrate de péthidine est destiné à la fabrication de préparations parentérales, le procédé de fabrication est validé pour démontrer que la teneur en impureté B est au maximum de 0,1 ppm.

/ Impureté G : au maximum 1 ppm, déterminé par chromatographie liquide couplée à une double spectrométrie de masse utilisant une méthode appropriée et validée.

/ Les animaux à partir desquels le … est obtenu répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

/ Le procédé de fabrication fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait aux essais suivants s'ils lui étaient appliqués.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris une quantité d'aprotinine contenant 2 U. Ph. Eur. dissoute dans de l'*eau pour préparations injectables R* pour obtenir un volume de 0,5 mL.

Histamine (*2.6.10*) : au maximum 0,2 µg d'histamine base pour 3 U. Ph. Eur.

/ L'insuline asparte est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr), dans des conditions visant à réduire le degré de contamination microbienne.

Les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final en vrac avant sa libération, sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Précurseur à chaîne unique. La limite est approuvée par l'Autorité compétente. Utilisez une méthode de sensibilité appropriée.

CARACTÈRES

Cette rubrique énumère des propriétés organoleptiques et des solubilités approximatives. Des constantes physiques peuvent parfois la compléter.

Physical characters

Physical state

Liquids

Clear, transparent, syrupy, oily, viscous, volatile, fuming.

Appearance: clear, colourless or yellowish, oily liquid.

Solids

In the description of a solid, the powder is described before the crystals.

Appearance: white or almost white flakes, or white or brownish powder.

Powder: crystalline / amorphous, granular, homogeneous, free-flowing, fine, light.

To establish the crystalline or amorphous nature of a substance refer to chapter *5.11. Characters section in monographs*.

Masses: crystalline, waxy.

Crystals: flakes, scales, plates, granules, needles, cubical, silky, lustrous, brittle.

efflorescent, deliquescent, hygroscopic(*), unctuous, greasy, smooth.

(*) The wide geographical application of the Ph. Eur. should be remembered; substances that are hygroscopic in a warm, humid climate may have no hygroscopicity or be even weakly efflorescent in a dry climate.

For an indication of the degree of hygroscopicity of a substance refer to chapter *5.11. Characters section in monographs*.

Colour

— The following descriptive terms are used:

white or almost white	orange
blue	pink
brown	red
grey	green
yellow	violet
black	colourless

— Compound terms may be used:

English	*French*
greenish-blue	bleu-vert
bluish-green	vert-bleu
violet-red	rouge-violet
reddish-violet	violet-rouge
brownish-red	rouge-brun
reddish-brown	brun-rouge

In English, the dominant colour is placed second, whereas in French it is placed first.

Expressions such as lemon-yellow, buff, salmon-pink are to be avoided.

Caractères organoleptiques

Etat physique

Liquides

limpide, transparent, sirupeux, huileux, visqueux, volatil, fumant.

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore ou jaunâtre.

Solides

Dans la description d'un solide, la forme pulvérulente est décrite avant la forme cristalline.

Aspect : poudre blanche ou brunâtre, ou paillettes blanches ou sensiblement blanches.

Poudre : amorphe / cristalline, granulée, homogène, fluide, fine, légère.

Pour établir le caractère cristallin ou amorphe d'une substance, se reporter au chapitre *5.11. Rubrique Caractères dans les monographies*.

Masse : cristalline, cireuse.

Cristaux : paillettes, lamelles, plaques, granulés, en aiguilles, cubiques, soyeux, brillants, friables.

efflorescent, déliquescent, hygroscopique(*), onctueux, gras, lisse.

(*) En raison de l'application très étendue de la Ph. Eur., il faut se rappeler que des substances hygroscopiques en climat humide et chaud peuvent ne plus l'être en climat sec ; elles peuvent même devenir faiblement efflorescentes.

Pour obtenir une indication sur l'hygroscopicité d'une substance, se reporter au chapitre *5.11. Rubrique Caractères dans les monographies*.

Couleur

— Les qualificatifs utilisés sont les suivants :

blanc ou sensiblement blanc	orange
bleu	rose
brun	rouge
gris	vert
jaune	violet
noir	incolore

— Parfois avec des associations de mots telles que :

français	*anglais*
bleu-vert	greenish-blue
vert-bleu	bluish-green
rouge-violet	violet-red
violet-rouge	reddish-violet
rouge-brun	brownish-red
brun-rouge	reddish-brown

En français, la couleur dominante vient en premier ; en anglais elle est placée à la fin.

Des expressions telles que : jaune citron, chamois, rose saumon sont à éviter.

L'addition du suffixe « -âtre » est fréquente pour les qualificatifs utilisés seuls : jaunâtre, verdâtre, bleuâtre.

The following adjectives are also used:

light, slight, fluorescent, intense, pale, dull, dark.

Odour/Taste

No reference is made to odour or taste except in special rare cases where the odour or taste is particularly characteristic.

Intense characteristic odour.

Very sweet taste.

Solubility

See GENERAL NOTICES (chapter *1* of the Ph. Eur.) and chapter *5.11. Characters section in monographs*.

Solubility in water is given first, followed by other common solvents in order of decreasing solubility; at equal solubility, the solvents are given in alphabetical order. Solubility in solutions of acids or alkalis is given as a separate sentence.

It is not necessary to specify the solubility in every solvent that is used in performing the tests of the monograph itself. The solvents indicated are not necessarily of the same quality as the reagents described in chapter *4* of the Ph. Eur. They are not in italics and are not followed by the letter *R*.

Chloroform, ether, carbon tetrachloride and trichloroethylene are not included as solvents in the indications of solubility.

Solubility: practically insoluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol (96 per cent), sparingly soluble or slightly soluble in methylene chloride, slightly soluble in dimethylformamide and in toluene, practically insoluble in methanol. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides.

The following descriptive terms are used:

English	*French*
very soluble	très soluble
freely soluble	facilement soluble
soluble	soluble
sparingly soluble	assez soluble
slightly soluble	peu soluble
very slightly soluble	très peu soluble
practically insoluble	pratiquement insoluble

The term 'partly soluble' is used to describe a mixture where only some of the components dissolve.

A liquid is described as miscible with a given solvent if they are miscible in all proportions, otherwise the descriptive terms above are used for the solubility of a liquid.

Les adjectifs suivants sont également utilisés :

clair, faible, fluorescent, intense, pâle, terne, foncé.

Odeur/Saveur

Toute référence à l'odeur ou à la saveur de la substance à examiner est supprimée, excepté dans quelques rares cas pour lesquels cette odeur ou cette saveur est particulièrement caractéristique.

Forte odeur caractéristique.

Saveur très sucrée.

Solubilité

Voir PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES : chapitre *1* de la Ph. Eur. et chapitre *5.11. Rubrique Caractères dans les monographies*.

La solubilité dans l'eau est mentionnée en premier lieu, viennent ensuite les indications des autres solvants usuels par ordre de solubilité décroissante ; à solubilité égale, les solvants sont donnés par ordre alphabétique du texte anglais. La solubilité dans les solutions acides ou les solutions d'alcalis fait l'objet d'une phrase séparée.

Il n'est pas nécessaire de spécifier la solubilité dans tous les solvants utilisés pour réaliser les essais de la monographie elle-même. Les solvants indiqués ne présentent pas nécessairement la qualité des réactifs décrits dans le chapitre *4* de la Ph. Eur. Ils ne sont pas libellés en italique ni suivis de la lettre *R*.

Toute référence à la solubilité dans le chloroforme, l'éther, le tétrachlorure de carbone et le trichloréthylène est supprimée.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble ou peu soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le diméthylformamide et dans le toluène, pratiquement insoluble dans le méthanol. Le … se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Les qualificatifs utilisés sont les suivants :

français	*anglais*
très soluble	very soluble
facilement soluble	freely soluble
soluble	soluble
assez soluble	sparingly soluble
peu soluble	slightly soluble
très peu soluble	very slightly soluble
pratiquement insoluble	practically insoluble

Le terme « partiellement soluble » est utilisé dans le cas d'un mélange dont seuls certains constituants se dissolvent.

Un liquide est dit miscible à un solvant lorsqu'ils sont miscibles en toutes proportions ; autrement, les termes descriptifs ci-dessus sont utilisés pour la solubilité d'un liquide.

Solubility: practically insoluble in water, miscible with anhydrous ethanol and with fatty and essential oils / miscible with light petroleum (bp: 40-60 °C).

Compound formation:

It forms water-soluble compounds with alkali hydroxides and carbonates and with ammonia.

Instability

Where a substance is particularly sensitive to heat, light, or exposure to air or moisture, this is mentioned under Characters.

The crystals gradually become red when exposed to air and light; the colour develops more quickly when the crystals are also exposed to moisture. Aqueous solutions are unstable.

Polymorphism

Certain substances show polymorphism. Where it is of practical importance, this information is given as a separate statement.

It shows polymorphism (*5.9*). / The acceptable crystalline form corresponds to ... *CRS*.

Information is notably included in chapter *5.9. Polymorphism* and in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*.

Physical constants

Physical constants, e.g. melting point, relative density, may be included at the end of this section. The values are not strict analytical standards and are only approximate. It is not necessary to state limits; the term 'about' is usually used. The reference to the general method of the Ph. Eur. is omitted.

Relative density: about 1.10.

Use the clearly established symbols (see reagents).

mp: about 190 °C, with decomposition.

mp: about 143 °C (instantaneous method).

It solidifies at about – 18 °C.

Others

It is non-flammable / flammable / corrosive.

IDENTIFICATION

This section lists physical, physico-chemical or chemical identification tests. They are lettered A, B, C, etc., unless there is only one.

In some instances, a second series of identification tests is indicated that may be used in pharmacies [see GENERAL NOTICES (chapter *1* of the Ph. Eur.)]. Each

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol anhydre, aux huiles grasses et aux huiles essentielles / miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Formation d'un composé :

Le ... forme des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes et les carbonates alcalins et l'ammoniaque.

Instabilité

Si une substance est particulièrement sensible à l'exposition à la chaleur, à la lumière, à l'air ou à l'humidité, ces paramètres seront mentionnés sous Caractères.

Exposés à l'air et à la lumière, les cristaux se colorent peu à peu en rouge. Ils se colorent plus rapidement lorsqu'ils sont aussi exposés à l'humidité. Les solutions aqueuses sont instables.

Polymorphisme

Certaines substances sont sujettes au polymorphisme. Lorsque cela présente une importance pratique, cette indication fait l'objet d'une mention distincte de la description de la substance.

Le ... présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*). / La forme cristalline acceptable correspond au ... *SCR*.

Des informations figurent notamment dans le chapitre *5.9. Polymorphisme* et dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Constantes physiques

Certaines constantes physiques, comme le point de fusion, la densité, peuvent figurer en fin de rubrique. Elles ne constituent pas des spécifications strictes et n'ont qu'une valeur approximative. Il n'est pas nécessaire de donner des limites ; le terme « environ » (placé avant la valeur à laquelle il se réfère) est utilisé de préférence. La référence à la méthode générale décrite dans la Ph. Eur. est omise.

Densité : environ 1,10.

Utiliser les symboles clairement établis (voir réactifs).

F : environ 190 °C, avec décomposition.

F : environ 143 °C (fusion instantanée).

Le … se solidifie à environ – 18 °C.

Autres

Le ... est ininflammable / inflammable / corrosif.

IDENTIFICATION

Cette rubrique énumère des identifications par des procédés physiques, physicochimiques ou chimiques. Elles sont désignées par une lettre : A, B, C, etc., à moins que la monographie ne prescrive qu'une seule identification.

Dans certains cas, est indiquée une seconde série d'identification présentant des essais pouvant être utilisés dans les pharmacies (voir PRESCRIPTIONS

identification series consists of one or more tests. A given test may be in both groups. This information is placed at the head of the Identification section, in italics.

First identification: B, D.

Second identification: A, C, D.

Certain monographs give several sets of tests for the purpose of the first identification that are equivalent and may be used independently; the following information is then placed at the head of the Identification section.

Carry out either tests A, C, D or tests A, B, D.

If solution S is used for one or more identification tests, when first mentioned it is followed by '(see Tests)'.

The following order is used for identification tests:

Relative density (*2.2.5*)
Refractive index (*2.2.6*)
Optical rotation (*2.2.7*)
pH (*2.2.3*) or Acidity/alkalinity
Freezing point (*2.2.18*)
Melting point (*2.2.14*) or (*2.2.15*) or (*2.2.16*) [if a derivative is prepared, place with chemical tests]
Boiling point (*2.2.12*)
Distillation range (*2.2.11*)
Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (*2.2.25*)
Infrared absorption spectrophotometry (*2.2.24*)
Nuclear magnetic resonance spectrometry (*2.2.33*)
X-ray diffraction
Chromatography / Electrophoresis
Chemical tests
Loss on drying (*2.2.32*) / Water (*2.5.12*) or (*2.5.32*)
Reaction of anion (*2.3.1*)
Reaction of cation (*2.3.1*)

IDENTIFICATION BY PHYSICAL PROCEDURES

WITHOUT CHANGE OF STATE

A. Relative density (*2.2.5*): 1.450 to 1.452 / Relative density (see Tests).

B. Specific optical rotation (*2.2.7*): +70 to +73 (dried / anhydrous substance), determined on solution S. / Specific optical rotation (see Tests).

C. pH (*2.2.3*): 2.1 to 2.6 for solution S (see Tests) / pH (see Tests).

D. Solution S (see Tests) is slightly alkaline (*2.2.4*).

GÉNÉRALES : chapitre *1* de la Ph. Eur.). Chaque série d'identification peut comporter un ou plusieurs essais. Un essai peut appartenir aux 2 séries. Cette information figure en italique en tête des identifications.

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

Certaines monographies comportent plusieurs ensembles d'essais pour les besoins de la première identification, qui sont équivalents et peuvent être utilisés de façon indépendante ; l'information suivante figure alors en tête des identifications.

Effectuez, au choix, les identifications A, C, D ou les identifications A, B, D.

Si la solution S est prescrite dans une ou plusieurs identification(s), ajoutez la mention « (voir Essai) » uniquement dans la première identification où elle est mentionnée.

Les identifications sont données dans l'ordre suivant :

Densité (*2.2.5*)
Indice de réfraction (*2.2.6*)
Pouvoir rotatoire (*2.2.7*)
pH (*2.2.3*) ou Acidité/alcalinité
Point de solidification (*2.2.18*)
Point de fusion (*2.2.14*) ou (*2.2.15*) ou (*2.2.16*) [si l'on prépare un dérivé, la détermination est placée parmi les réactions chimiques]
Point d'ébullition (*2.2.12*)
Intervalle de distillation (*2.2.11*)
Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*)
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*)
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*)
Diffraction des rayons X
Chromatographie / Electrophorèse
Réactions chimiques
Perte à la dessiccation (*2.2.32*) / Eau (*2.5.12*) ou (*2.5.32*)
Réaction de l'anion (*2.3.1*)
Réaction du cation (*2.3.1*)

IDENTIFICATION PAR DES PROCÉDÉS PHYSIQUES

SANS CHANGEMENT D'ÉTAT

A. Densité (*2.2.5*) : 1,450 à 1,452 / Densité (voir Essai).

B. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 70 à + 73 (substance desséchée / anhydre), déterminé avec la solution S. / Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

C. pH (*2.2.3*) : 2,1 à 2,6 pour la solution S (voir Essai) / pH (voir Essai).

D. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).

WITH CHANGE OF STATE

A. Melting point (*2.2.14*): 175 °C to 179 °C.

/ If necessary, dissolve the substance to be examined in .... *R*, evaporate to dryness and determine the melting point again.

A. Dissolve 1.0 g in 30 mL of *methanol R*. Add 1.0 g of *hydroxylamine hydrochloride R* and 1.0 g of *anhydrous sodium acetate R*. Boil under a reflux condenser for 2 h. Allow to cool and add 100 mL of *water R*. Filter, wash the precipitate obtained with 10 mL of *water R* and recrystallise from 10 mL of a mixture of 4 volumes of *ethanol (96 per cent) R* and 6 volumes of *water R*. The crystals, dried *in vacuo*, melt (*2.2.14*) at 118 °C to 121 °C.

A. Determine the melting point (*2.2.14*) of the substance to be examined. Mix equal parts of the substance to be examined and *cyclophosphamide CRS* and determine the melting point of the mixture. The difference between the melting points (which are about 51 °C) is not greater than 2 °C.

B. Boiling point (*2.2.12*): 120 °C to 123 °C.

Recording of spectra

Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry

The preparation of the solution to be examined is described and the wavelength interval to be examined is always specified (the precision of the quantities and volumes taken is greater for determination of specific absorbance, than for a determination of absorbance ratios). The specific absorbance is given at the wavelength of the absorption maximum.

Chapter *2.2.25. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry* states that unless otherwise prescribed, the absorbance is measured at the prescribed wavelength using a path length of 1 cm and the measurements are carried out with reference to the same solvent or the same mixture of solvents. Where a monograph gives a single value for the position of an absorption maximum, it is understood that the value obtained may differ by not more than ± 2 nm.

A. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (*2.2.25*).

Test solution. Dissolve 80.0 mg in ... *R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Spectral range: 220-350 nm.

Absorption maximum: at 320 nm / *Absorption maxima*: at 282 nm and 320 nm.

/ *Shoulder*: at 300-310 nm.

/ *Absorption minimum*: at 240 nm.

/ *Resolution* (*2.2.25*): minimum 2.0 for the absorbance ratio.

/ *Specific absorbance at the absorption maximum*: 25 to 28 / about 38 / (dried / anhydrous substance).

/ *Specific absorbance at the absorption maxima*:

AVEC CHANGEMENT D'ÉTAT

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 175 °C à 179 °C.

/ Si nécessaire, dissolvez la substance à examiner dans du … *R*, évaporez à siccité et mesurez à nouveau le point de fusion.

A. Dissolvez 1,0 g de ... (*substance à examiner*) dans 30 mL de *methanol R*. Ajoutez 1,0 g de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* et 1,0 g d'*acetate de sodium anhydre R*. Faites bouillir à reflux pendant 2 h. Laissez refroidir et ajoutez 100 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le précipité obtenu avec 10 mL d'*eau R*, faites cristalliser dans 10 mL d'un mélange de 4 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 6 volumes d'*eau R*, puis desséchez sous vide. Le point de fusion des cristaux (*2.2.14*) est de 118 °C à 121 °C.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du cyclophosphamide. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et du *cyclophosphamide SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 51 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Point d'ébullition (*2.2.12*) : 120 °C à 123 °C.

Enregistrement de spectres

Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible

La préparation de la solution à examiner est décrite et l'intervalle de longueur d'onde à explorer est toujours indiqué (la précision de la prise d'essai et du volume est plus grande pour une détermination de l'absorbance spécifique que pour une détermination d'un rapport d'absorbances). La valeur de l'absorbance spécifique est donnée à la longueur d'onde du maximum d'absorption.

Le chapitre *2.2.25. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible* indique que sauf indication contraire, l'absorption est mesurée à la longueur d'onde prescrite sous une épaisseur de 1 cm et les mesures sont effectuées par rapport au même solvant ou au même mélange de solvants. Lorsque la monographie donne une seule valeur pour la position d'un maximum d'absorption, il est admis que la valeur obtenue peut s'en écarter de 2 nm.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 80,0 mg de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 320 nm / *Maximums d'absorption* : à 282 nm et 320 nm.

/ *Epaulement* : à 300-310 nm.

/ *Minimum d'absorption* : à 240 nm.

/ *Pouvoir de résolution* (*2.2.25*) : au minimum 2,0 pour le rapport des absorbances.

/ *Absorbance spécifique au maximum d'absorption* : 25 à 28 / environ 38 / (substance desséchée / anhydre).

/ *Absorbance spécifique aux maximums d'absorption* :

— at 282 nm : 45 to 52;

— at 320 nm : 27 to 35.

/ *Absorbance ratio*: A_{282} / A_{320} = 1.3 to 1.5.

/ *Absorbance ratios*:

— A_{282} / A_{320} = 1.3 to 1.5;

— A_{282} / A_{500} = 1.1 to 1.2.

A. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (*2.2.25*).

Test solution (a). Dissolve 50.0 mg in ... *R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Dilute 10.0 mL of the solution to 50.0 mL with ... *R*.

Test solution (b). Dilute 10.0 mL of test solution (a) to 100.0 mL with ... *R*.

Spectral range: 300-350 nm for test solution (a); 220-250 nm for test solution (b).

Absorption maxima: at 316 nm for test solution (a); at 229 nm for test solution (b).

Specific absorbance at the absorption maximum at 229 nm: 1220 to 1300 for test solution (b).

Infrared absorption spectrophotometry

1) Chemical reference substances

Infrared absorption spectrophotometry (*2.2.24*).

The method of sample preparation (disc, halide salt plate, mull, etc.) is not specified unless this has been found to be necessary during development of the monograph for obtaining a satisfactory spectrum.

Preparation: discs / films.

Preparation: discs of *potassium chloride R*.

Preparation: mulls in *liquid paraffin R*.

Preparation: discs prepared using 1 mg of substance per 0.3 g of halide salt.

Preparation: 50 g/L solutions in … *R* using a 0.1 mm cell.

Comparison: … *CRS*.

2) Reference spectra

B. Infrared absorption spectrophotometry (*2.2.24*).

Comparison: *Ph. Eur. reference spectrum of ...* .

The conditions used for recording the reference spectrum are given in the accompanying leaflet. They may be given in a footnote to the monograph for information during elaboration; the footnote is deleted when the definitive text is prepared.

— à 282 nm : 45 à 52,

— à 320 nm : 27 à 35.

/ *Rapport des absorbances* : A_{282} / A_{320} = 1,3 à 1,5.

/ *Rapports des absorbances* :

— A_{282} / A_{320} = 1,3 à 1,5,

— A_{282} / A_{500} = 1,1 à 1,2.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du ... *R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du ... *R*.

Région spectrale : 300-350 nm pour la solution à examiner (a) ; 220-250 nm pour la solution à examiner (b).

Maximums d'absorption : à 316 nm pour la solution à examiner (a) ; à 229 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 229 nm : 1220 à 1300 pour la solution à examiner (b).

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

1) Substances chimiques de référence

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

La méthode de préparation des échantillons (pastille, film entre 2 plaques d'un sel halogéné, pâte, etc.) n'est pas spécifiée dans la monographie, sauf si l'on a constaté lors des travaux d'élaboration que l'obtention d'un spectre satisfaisant en dépend.

Préparation : pastilles / pellicules.

Préparation : pastilles de *chlorure de potassium R*.

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

Préparation : pastilles préparées à partir de 1 mg de substance dans 0,3 g de sel halogéné.

Préparation : solutions à 50 g/L dans du … *R* sous une épaisseur de 0,1 mm.

Comparaison : … *SCR*.

2) Spectres de référence

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du … de la Ph. Eur.*

Les conditions utilisées pour l'enregistrement du spectre de référence figurent sur la notice qui l'accompagne. Elles peuvent être données dans une note en bas de page pour information pendant l'élaboration de la monographie ; la note est supprimée lors de la préparation du texte définitif.

3) Polymorphism

/ *Preparation*: examine the substances as discs without prior treatment. [If a particular crystalline form is required.]

If the spectra obtained / in the solid state / show differences / at about ... cm^{-1} /, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in ... *R* / in the minimum volume of ... *R* /, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

If the spectra obtained / in the solid state / show differences / at about ... cm^{-1} /, record new spectra using 50 g/L solutions in ... *R*.

If the spectra obtained / in the solid state / show differences / at about ... cm^{-1} /, record new spectra using discs prepared by placing 25 µL of a 100 g/L solution in *methylene chloride R* on a disc of *potassium bromide R* and evaporating the solvent. Examine immediately.

4) Spectra of the conjugated acid or base of the substance to be examined.

Infrared absorption spectrophotometry (*2.2.24*).

Preparation: dissolve 0.1 g in 20 mL of *water R*, acidify with *dilute hydrochloric acid R* and shake with 3 quantities, each of 15 mL, of *methylene chloride R*; wash the combined lower layers with *water R*, evaporate to dryness and dry the residue at 100-105 °C; examine the residue as a disc.

Comparison: repeat the operations using 0.1 g of *sodium … CRS*.

Infrared absorption spectrophotometry (*2.2.24*).

Preparation: dissolve 0.25 g in 10 mL of *water R*, add 1 mL of *dilute sodium hydroxide solution R* and shake with 20 mL of *ether R*; separate and wash the upper layer with 5 mL of *water R*; evaporate the upper layer to dryness and dry the residue at 40-50 °C; examine the residue as a disc.

Comparison: repeat the operations using 0.25 g of *… hydrochloride CRS*.

Nuclear magnetic resonance spectrometry

A. Nuclear magnetic resonance spectrometry (*2.2.33*).

Preparation: 100 g/L solution in *deuterium oxide R*.

Comparison: 100 g/L solution of *… CRS* in *deuterium oxide R*.

Operating conditions: use a pulsed (Fourier transform) spectrometer operating at 75 MHz for ^{13}C, record the spectra at 40 °C, using cells 5 mm in diameter; use *deuterated methanol R* as internal reference at $\delta = 50.0$ ppm.

Results: the spectrum obtained is similar to the ... reference standard.

X-ray diffraction

See the monograph *Talc (0438)* for an example.

3) Polymorphisme

/ *Préparation* : examinez les substances sous forme de pastilles sans traitement préalable. [Si une forme cristalline particulière est spécifiée.]

Si les spectres obtenus / à l'état solide / présentent des différences / à environ ... cm^{-1} /, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du ... *R* / dans un volume minimal de ... *R* /, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

Si les spectres obtenus / à l'état solide / présentent des différences / à environ ... cm^{-1} /, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 50 g/L dans du ... *R*.

Si les spectres obtenus / à l'état solide / présentent des différences / à environ ... cm^{-1} /, enregistrez de nouveaux spectres à l'aide de pastilles préparées en déposant 25 µL d'une solution de ... à 100 g/L dans du *chlorure de méthylène R* sur une pastille de *bromure de potassium R*, puis en évaporant le solvant. Examinez immédiatement.

4) Spectre de l'acide conjugué ou de la base conjuguée de la substance à examiner

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,1 g de ... sodique (*substance à examiner*) dans 20 mL d'*eau R* ; acidifiez par l'*acide chlorhydrique dilué R* et agitez avec 3 fois 15 mL de *chlorure de méthylène R* ; réunissez les phases inférieures, lavez à l'*eau R*, évaporez à siccité et séchez le résidu à 100-105 °C ; examinez le résidu sous forme de pastille.

Comparaison : mêmes opérations avec 0,1 g de *… sodique SCR*.

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de ... (*substance à examiner*) dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 20 mL d'*éther R* ; séparez la phase supérieure et lavez-la avec 5 mL d'*eau R* ; évaporez la phase supérieure à siccité et séchez le résidu à 40-50 °C ; examinez le résidu sous forme de pastille.

Comparaison : mêmes opérations avec 0,25 g de *chlorhydrate de … SCR*.

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Préparation : solution de … à 100 g/L dans de l'*oxyde de deutérium R*.

Comparaison : solution de *… SCR* à 100 g/L dans de l'*oxyde de deutérium R*.

Conditions opératoires : utilisez un spectromètre en mode pulsé (transformée de Fourier), opérant à 75 MHz pour le ^{13}C ; opérez à 40 °C en utilisant des tubes d'un diamètre de 5 mm ; étalonnez le spectre avec du *méthanol deutérié R* ($\delta = 50{,}0$ ppm).

Résultats : le spectre obtenu est semblable au spectre obtenu avec l'étalon de référence de ...

Diffraction des rayons X

La monographie *Talc (0438)* présente un exemple.

IDENTIFICATION BY PHYSICO-CHEMICAL METHODS

Thin-layer (or paper) chromatography

The 3 types of presentation possible are:

a) as a general identification method for a class of compounds:

Identification test for phenothiazines by thin-layer chromatography (*2.3.3*): use ... *CRS* to prepare the reference solution.

Identification of fatty oils by thin-layer chromatography (*2.3.2*).

Results: the chromatogram obtained is similar to the corresponding chromatogram shown in Figure 2.3.2.-1.

b) a purity test is included in Tests, and is also used to identify the substance:

Examine the chromatograms obtained in the test for ...

/ *Detection*: examine in daylight / in ultraviolet light at 365 /254 nm.

Results: the principal spot / zone in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour / fluorescence and size to the / principal / spot / zone in the chromatogram obtained with reference solution (a).

B. Test B (impurity C) for related substances (see Tests).

c) the chromatography is prescribed only for the identification of the substance:

Thin-layer chromatography (*2.2.27*).

The trade name of the preferred pre-coated plates is given in a footnote in drafts and deleted for the definitive text. This information remains available on the EDQM Knowledge database (http://www.edqm.eu).

Test solution. Dissolve 25 mg of the substance to be examined in ... *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Reference solution. Dissolve 25 mg of ... *CRS* in ... *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Plate: *TLC … plate R* / *TLC … plate R* (2-10 µm) [when using plates for high performance thin-layer chromatography] / *cellulose for chromatography R* as the coating substance.

Mobile phase: *… R*, *… R*, *… R* (20:30:50 *V/V/V*) [the solvents must be given in order of increasing volume; with equal volumes the solvents are given in alphabetical order; the total sum of volumes must equal 100 unless the exception is justified].

Application: 5 µL / 5 µL as bands of 10 mm by 2 mm / 10 µL as bands.

IDENTIFICATION PAR DES PROCÉDÉS PHYSICOCHIMIQUES

Chromatographie sur couche mince (ou sur papier)

Les 3 cas suivants peuvent se présenter :

a) il existe une méthode générale d'identification par chromatographie pour la classe du composé :

Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) : utilisez le ... *SCR* pour préparer la solution témoin.

Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogamme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

b) il existe à la rubrique Essai un essai de pureté par chromatographie qui sert aussi à identifier la substance :

Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai … .

/ *Détection* : examinez à la lumière du jour / en lumière ultraviolette à 365 / 254 nm.

Résultats : la tache / bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration / fluorescence et ses dimensions à la tache / bande / principale / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Essai B (impureté C) des substances apparentées (voir Essai).

c) la chromatographie n'est prescrite que pour l'identification de la substance :

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Le nom de marque des plaques préfabriquées dont l'emploi est recommandé figure dans une note de bas de page qui sera supprimée lors de la préparation du texte définitif. Cette information reste disponible sur la base de données Knowledge de la DEQM (http://www.edqm.eu).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de ... *SCR* dans du ... *R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au … pour CCM R*/ *plaque au … pour CCM R* (2-10 µm) [cas des plaques pour chromatographie sur couche mince haute performance] / plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*.

Phase mobile : *… R*, *… R*, *… R* (20:30:50 *V/V/V*) [les solvants doivent être indiqués par ordre croissant de volumes et à volumes égaux par ordre alphabétique du texte anglais, et la somme doit être égale à 100 sauf exception justifiée].

Dépôt : 5 µL / 5 µL en bandes de 10 mm sur 2 mm / 10 µL en bandes.

Development: over 1/2 of the plate / over 2/3 of the plate / over a path of 10 cm.

Drying: in air / at 100-105 °C for 30 min.

Detection: examine in daylight / examine in ultraviolet light at 254 / 365 nm … / spray / treat / with a 50 g/L solution of … *R* in … *R* / expose to iodine vapour for 10 min.

Validity criterion

For an indication of the criteria for the verification of the separating power for identification, general method 2.2.27 indicates that normally the performance given by the suitability test described in 4.1.1. *Reagents* is sufficient. Only in special cases is an additional performance criterion prescribed in the monograph.

System suitability: reference solution (c):

— the chromatogram shows 2 clearly separated / principal / spots / zones / at least 2 clearly separated spots / 2 spots / zones which may, however, not be completely separated.

Results: the principal spot / zone in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour / fluorescence and size to the / principal / spot / zone in the chromatogram obtained with the reference solution.

If a fluorescent coating is used (e.g. *TLC silica gel GF_{254} plate R*), the spots or zones are defined by their position and size only:

… is similar in position and size to the / principal / spot... .

Examination before and after spraying

Drying: in air.

Detection A: examine in ultraviolet light at 254 nm.

Results A: the principal spot / zone in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the / principal / spot / zone in the chromatogram obtained with the reference solution.

Detection B: spray with *alcoholic solution of sulfuric acid R*; heat at 120 °C for 10 min or until the spots appear and allow to cool; examine the chromatograms in daylight and in ultraviolet light at 365 nm.

Results B: the principal spot / zone in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour in daylight, fluorescence in ultraviolet light at 365 nm and size to the / principal / spot / zone in the chromatogram obtained with the reference solution.

Gas chromatography

Examine the chromatograms obtained in the test for ... / in the assay.

Développement : sur la 1/2 de la plaque / sur les 2/3 de la plaque/ sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air / à 100-105 °C pendant 30 min.

Détection : examinez à la lumière du jour / examinez en lumière ultraviolette à 254 / 365 nm ... / pulvérisez / traitez avec / une solution de ... *R* à 50 g/L dans du ... *R* / exposez aux vapeurs d'iode pendant 10 min.

Critère de validité

Pour l'indication d'un critère de vérification du pouvoir de séparation aux fins d'identification, la méthode générale 2.2.27 indique que normalement les résultats obtenus par l'essai de performance décrit sous 4.1.1. *Réactifs*, sont suffisants. Dans des cas particuliers seulement, un critère de performance supplémentaire est prescrit par la monographie.

Conformité du système : solution témoin (c) :

— le chromatogramme présente 2 taches / bandes / principales / nettement séparées / présente au moins 2 taches / bandes nettement séparées / présente 2 taches / bandes qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

Résultats : la tache / bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration / fluorescence et ses dimensions à la tache / bande / principale / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Si une plaque recouverte d'un enduit fluorescent (par exemple *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*) est utilisée, les taches ou bandes seront définies seulement par leur position et leurs dimensions :

… semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache / principale / … .

Examen avant et après une pulvérisation

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache / bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache / bande / principale / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache / bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache / bande / principale / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Chromatographie en phase gazeuse

Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de ... / dans le dosage.

Results: the principal peak in the chromatogram obtained with the test solution is similar in retention time and size to the principal peak in the chromatogram obtained with the reference solution.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Liquid chromatography

Examine the chromatograms obtained in the test for ... / in the assay / in the assay of...

If adaptation of a procedure is necessary, use the following wording:

Liquid chromatography (*2.2.29*) as described in the test for related substances / with the following modification(s).

Injection: test solution (b) … .

Results: the principal peak in the chromatogram obtained with test solution (b) is similar in retention time and size to the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b).

Chromatographie liquide

Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de … / dans le dosage / dans le dosage du...

Si une adaptation du mode opératoire est nécessaire, prendre le libellé suivant :

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées / avec la(les) modification(s) suivante(s).

Injection : solution à examiner (b) … .

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Electrophoresis

Examine the electropherograms obtained in the test for related substances

Results: the principal band in the electropherogram obtained with test solution (a) is similar in position to the principal band in the electropherogram obtained with reference solution (b).

Electrophorèse

Examinez les électrophorégrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b).

Peptide mapping

Peptide mapping (*2.2.55*).

SELECTIVE CLEAVAGE OF THE PEPTIDE BONDS

Test solution. Prepare a 2.0 mg/mL solution of the substance to be examined in *0.01 M hydrochloric acid* and transfer 500 µL of this solution to a clean tube. Add 2.0 mL of *HEPES buffer solution pH 7.5 R* and 400 µL of a 1 mg/mL solution of *Staphylococcus aureus strain V8 protease R*. Cap the tube and incubate at 25 °C for 6 h. Stop the reaction by adding 2.9 mL of *sulfate buffer solution pH 2.0 R*.

Reference solution. Prepare at the same time and in the same manner as for the test solution but using *insulin lispro CRS* instead of the substance to be examined.

CHROMATOGRAPHIC SEPARATION. Liquid chromatography (*2.2.29*).

Column:

— *size*: *l* = 0.10 m, Ø = 4.6 mm;

— *stationary phase*: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (3 µm) with a pore size of 8 nm;

— *temperature*: 40 °C.

Mobile phase:

— *mobile phase A*: mix 100 mL of *acetonitrile for chromatography R*, 200 mL of *sulfate buffer solution pH 2.0 R* and 700 mL of *water R*; filter and degas;

Cartographie peptidique

Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline lispro à 2,0 mg/mL dans l'*acide chlorhydrique 0,01 M*, puis transférez 500 µL de cette solution dans un tube propre. Ajoutez 2,0 mL de *solution tampon HEPES pH 7,5 R* et 400 µL d'une solution de *protéase souche V8 de Staphylococcus aureus R* à 1 mg/mL. Fermez le tube et incubez à 25 °C pendant 6 h. Stoppez la réaction en ajoutant 2,9 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*insuline lispro SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

— *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,

— *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm) présentant un diamètre de pores de 8 nm,

— *température* : 40 °C.

Phase mobile :

— *phase mobile A* : mélangez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* et 700 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;

— *mobile phase B*: mix 200 mL of *sulfate buffer solution pH 2.0 R*, 400 mL of *acetonitrile for chromatography R* and 400 mL of *water R*; filter and degas;

Time (min)	Mobile phase A (per cent *V/V*)	Mobile phase B (per cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 →0	70 → 100
65 - 70	0	100

Flow rate: 1 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 214 nm.

Equilibration: at initial conditions for at least 15 min. Carry out a blank run using the above-mentioned gradient.

Injection: 50 µL.

System suitability :

— the chromatograms obtained with the test solution and the reference solution are qualitatively similar to the chromatogram of insulin lispro digest supplied with *insulin lispro CRS*;

— in the chromatogram obtained with the reference solution, identify the peaks due to digest fragments I, II and III :

symmetry factor: maximum 1.5 for the peaks due to fragments II and III;

resolution: minimum 8.0 between the peaks due to fragments II and III.

Results: the profile of the chromatogram obtained with the test solution corresponds to that of the chromatogram obtained with the reference solution.

Amino acid analysis

Amino acid analysis (2.2.56). For protein hydrolysis use Method 1 and for analysis use Method 1.

Express the content of each amino acid in moles. Calculate the relative proportions of the amino acids taking 1/6 of the sum of the number of moles of glutamic acid, histidine, tyrosine, leucine, arginine and proline as equal to 1. The values fall within the following limits: glutamic acid, histidine, tyrosine, leucine, arginine and proline 0.9 to 1.1; serine 1.6 to 2.2. Not more than traces of other amino acids are present, with the exception of tryptophan.

IDENTIFICATION BY CHEMICAL PROCEDURES

Non-specific reactions followed by specific reactions are described before the reactions of ions (anions first, followed by cations) given in the general chemical methods (2.3.1). When the amount of substance used for the test is less than 50 mg, the style 'about *n* mg' is used.

For most ions several reactions are provided, but they may not all be applicable in a given monograph. The reactions that are to be used are indicated.

It gives the reactions of ... (2.3.1).

It gives reaction (b) of ... (2.3.1).

— *phase mobile B* : mélangez 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*, 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 400 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 → 0	70 → 100
65 - 70	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient décrit ci-dessus.

Injection : 50 µL.

Conformité du système :

— les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'insuline lispro fourni avec l'*insuline lispro SCR*,

— dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, identifiez les pics dus aux différents fragments (I, II et III) résultant de la protéolyse :

facteur de symétrie des pics dus aux fragments II et III : au maximum 1,5,

résolution entre les pics dus aux fragments II et III : au minimum 8,0.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Analyse des acides aminés

Analyse des acides aminés (2.2.56). Pour l'hydrolyse, utilisez la méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la méthode 1.

Exprimez la teneur de chaque acide aminé en moles. Calculez les proportions relatives des acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 6 du nombre de moles d'acide glutamique, d'histidine, de tyrosine, de leucine, d'arginine et de proline. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide glutamique, histidine, tyrosine, leucine, arginine et proline 0,9 à 1,1 ; sérine 1,6 à 2,2. A l'exception du tryptophane, les autres acides aminés ne sont présents qu'à l'état de traces.

IDENTIFICATION PAR VOIE CHIMIQUE

Les réactions non spécifiques, suivies des réactions spécifiques précèdent les réactions des ions (anions, suivis des cations) décrites dans les méthodes chimiques générales (2.3.1). Si la prise d'essai est inférieure à 50 mg, il sera indiqué « environ *n* mg ».

Dans la majorité des cas, plusieurs réactions sont prévues pour un ion. Il se peut que toutes ne soient pas applicables dans certaines monographies. Les réactions à utiliser sont précisées.

La ... (*substance à examiner*) donne les réactions du / des ... (2.3.1).

Le ... (*substance à examiner*) donne la réaction (b) du / des ... (2.3.1).

Solution S (see Tests) gives reaction (a) of … (*2.3.1*).

0.5 mL / 2 mL of solution S (see Tests) gives reaction (a) of ... (*2.3.1*).

The identification reactions of different ions are not grouped but given as a separate paragraph for each.

IDENTIFICATION OF HYDRATE

Loss on drying (see Tests).

Water (see Tests).

It complies with the limits of the assay.

TESTS

Tests are given in the following order:

Solution S
Appearance Appearance of solution (*2.2.1*) / (*2.2.2*) Solubility Odour (*2.3.4*) (exceptionally)
pH (*2.2.3*) / Acidity / Alkalinity Relative density (*2.2.5*) Conductivity (*2.2.38*) Refractive index (*2.2.6*) Optical rotation (*2.2.7*) / Specific optical rotation (*2.2.7*) Viscosity (*2.2.8*) or (*2.2.9*) or (*2.2.10*) Freezing point (*2.2.18*) Melting point (*2.2.14*) or (*2.2.15*) or (*2.2.16*) / Drop point (*2.2.17*) Boiling point (*2.2.12*) / Distillation range (*2.2.11*)
Absorbance (*2.2.25*) / Fluorimetry (*2.2.21*)
Acid value (*2.5.1*) Ester value (*2.5.2*) Hydroxyl value (*2.5.3*) Iodine value (*2.5.4*) Peroxide value (*2.5.5*) Saponification value (*2.5.6*) Unsaponifiable matter (*2.5.7*)
Oxidisable substances Readily carbonisable substances Reducing substances Composition Related substances Residual solvents
Tests for named organic impurities in alphabetical order Anions in alphabetical order Cations / metals in alphabetical order

La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du / des … (*2.3.1*).

0,5 mL / 2 mL de solution S (voir Essai) donne / donnent la réaction (a) du ... (*2.3.1*).

Les réactions d'identité des différents ions ne sont pas groupées, chacune d'elle fait l'objet d'un paragraphe séparé.

IDENTIFICATION DE L'HYDRATE

Perte à la dessiccation (voir Essai).

Eau (voir Essai).

Le … (*substance à examiner*) satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Les essais sont présentés dans l'ordre suivant :

Solution S
Aspect de la substance Aspect de la solution (*2.2.1*) / (*2.2.2*) Solubilité Odeur (*2.3.4*) (rarement)
pH (*2.2.3*) / Acidité / Alcalinité Densité (*2.2.5*) Conductivité (*2.2.38*) Indice de réfraction (*2.2.6*) Angle de rotation optique (*2.2.7*) / Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) Viscosité (*2.2.8*) ou (*2.2.9*) ou (*2.2.10*) Point de solidification (*2.2.18*) Point de fusion (*2.2.14*) ou (*2.2.15*) ou (*2.2.16*) / Point de goutte (*2.2.17*) Point d'ébullition (*2.2.12*) / Intervalle de distillation (*2.2.11*)
Absorbance (*2.2.25*) / Fluorimétrie (*2.2.21*)
Indice d'acide (*2.5.1*) Indice d'esters (*2.5.2*) Indice d'hydroxyle (*2.5.3*) Indice d'iode (*2.5.4*) Indice de peroxyde (*2.5.5*) Indice de saponification (*2.5.6*) Insaponifiable (*2.5.7*)
Substances oxydables Substances facilement carbonisables Substances réductrices Composition Substances apparentées Solvants résiduels
Essais de substances organiques où le titre est le nom de la substance recherchée, par ordre alphabétique du texte anglais Anions par ordre alphabétique du texte anglais Cations / métaux par ordre alphabétique du texte anglais

ENGLISH	FRANÇAIS
Heavy metals (*2.4.8*)	Métaux lourds (*2.4.8*)
Non-volatile matter / Residue on evaporation / Volatile matter	Substances non volatiles / Résidu à l'évaporation / Substances volatiles
Loss on drying (*2.2.32*) / Water (*2.5.12*) or (*2.5.32*)	Perte à la dessiccation (2.2.32) / Eau (*2.5.12*) ou (*2.5.32*)
Loss on ignition	Perte à la calcination
Sulfated ash (*2.4.14*)	Cendres sulfuriques (*2.4.14*)
Pseudo-assays [e.g. Adsorption power for *Charcoal, Activated (0313)*].	Essais apparentés à un dosage [par exemple l'essai du pouvoir adsorbant pour *Charbon activé (0313)*].
Microbial contamination	Contamination microbienne
Sterility (*2.6.1*) Bacterial endotoxins (*2.6.14*) / Pyrogens (*2.6.8*)	Stérilité (*2.6.1*) Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) / Pyrogènes (*2.6.8*)

The name of the impurity tested for is used as the title of the test wherever possible. When a general method is to be used without modification the author simply indicates the limits, which are taken to be obligatory and inclusive. Limits are given as parts per million (ppm) up to and including 500 ppm and as a percentage thereafter.

Le titre d'un essai est constitué chaque fois que possible du nom de l'impureté recherchée. Lorsque dans un essai, la méthode générale est à appliquer sans modification, le rédacteur indiquera uniquement les limites admises. Par convention, les limites indiquées sont impératives et inclusives. Les limites sont indiquées en parties par million (ppm) jusqu'à 500 ppm inclus et ensuite sous forme de teneur pour cent.

Solution S

When the same solution is used in more than one test, it is described as solution S. If there is more than one such solution, they are described as solution S1, S2, etc. The amount of solution S prepared must be sufficient to carry out all the tests where it is prescribed.

Solution S. Dissolve 0.5 g in *water R* / *carbon dioxide-free water R* / *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Solution S. Dissolve 0.500 g in *water R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent. [The solution is prepared with greater precision if it is to be used for instance in the determination of specific optical rotation].

When solution S is used in the:

— test for sulfates, calcium or barium, any water used is *distilled water R*;

— determination of pH, the water used is *carbon dioxide-free water R*. However, the use of *carbon dioxide-free water R* for preparing solutions that have sufficient buffering capacity to warrant a direct pH measurement is not necessary.

Solution S

Lorsqu'une même solution de la substance à examiner est utilisée dans plusieurs essais, elle constitue la solution S. Si plusieurs solutions S sont utilisées, elles sont désignées par S1, S2, etc. La quantité de solution S préparée doit être suffisante pour tous les essais où elle est prescrite.

Solution S. Dissolvez 0,5 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau R* / de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* / de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution S. Dissolvez 0,500 g de … (*substance à examiner*) dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. [La solution est préparée avec une plus grande précision si elle doit servir notamment dans la détermination du pouvoir rotatoire spécifique].

Lorsque la solution S est utilisée :

— dans l'essai des sulfates, du calcium ou du baryum, l'eau qu'elle contient doit être de l'*eau distillée R*,

— dans la détermination du pH, l'eau qu'elle contient doit être de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Cependant, il n'est pas nécessaire d'employer de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pour la préparation d'une solution dont le pouvoir tampon est suffisant pour permettre une mesure directe du pH.

Appearance

A liquid is considered clear if its opalescence is not more pronounced than that of reference suspension I and a solution is colourless if it is not more intensely coloured than reference solution B_9.

Aspect de la substance

Un liquide est considéré comme limpide si son opalescence n'est pas plus prononcée que celle de la suspension témoin I et une solution est dite incolore si elle n'est pas plus colorée que la solution témoin B_9.

Appearance. The substance to be examined is clear (*2.2.1*) and not more intensely coloured than reference solution … (*2.2.2, Method II*).

Aspect de la substance. Le … (*substance à examiner*) est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin … (*2.2.2, Procédé II*).

Appearance of solution

Appearance of solution. Solution S is clear (*2.2.1*) and colourless (*2.2.2, Method II*).

Appearance of solution. The solution is clear (*2.2.1*) and colourless (*2.2.2, Method II*).

Dissolve 0.5 g in … *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (*2.2.1*) and not more intensely coloured than reference solution Y_5 / BY_5 / B_5 / GY_5 / R_5 (*2.2.2, Method II*).

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension II / III / IV (*2.2.1*) and is colourless (*2.2.2, Method II*).

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension II / III / IV (*2.2.1*) and not more intensely coloured than reference solution BY_5 (*2.2.2, Method II*).

Appearance of solution. Solution S is not more intensely coloured than intensity 3 of the range of reference solutions of the most appropriate colour (*2.2.2, Method II*).

Appearance of solution. The solution is not more opalescent than reference suspension II (*2.2.1*) and not more intensely coloured than reference solution GY_2 (*2.2.2, Method II*). If intended for use in the manufacture of parenteral preparations, the solution is clear (*2.2.1*) and not more intensely coloured than reference solution GY_2 (*2.2.2, Method II*).

Dissolve 1.0 g in 20 mL of ... *R*.

Appearance of solution. Any opalescence in solution S is not more intense than that in a standard prepared at the same time and in the same manner with ... / Any blue / red /... colour in solution S is not more intense than that in a standard prepared at the same time and in the same manner using ... .

Absorbance measurement is sometimes prescribed under Appearance of solution.

Appearance of solution. Solution S is clear (*2.2.1*) and its absorbance (*2.2.25*) at 430 nm is not greater than 0.04.

pH, acidity, alkalinity

pH (*2.2.3*): 7.2 to 7.4 for solution S.

pH (*2.2.3*): 7.2 to 7.4.

Dissolve 2.0 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Acidity or alkalinity. To 10 mL of solution S add 0.1 mL of *methyl red solution R*. Not more than 0.2 mL of *0.01 M hydrochloric acid* or *0.01 M sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator.

Aspect de la solution

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de … (*substance à examiner*) dans du … *R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 / JB_5 / B_5 / JV_5 / R_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II / III / IV (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II / III / IV (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 3 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_2 (*2.2.2, Procédé II*). Si le ... est destiné à la fabrication de préparations parentérales, la solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_2 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de ... dans 20 mL de ... *R*.

Aspect de la solution. Si la solution S présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec ... / La solution S n'est pas plus fortement colorée en bleu / rouge / ... qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec ... .

Une mesure d'absorbance est quelquefois prescrite sous Aspect de la solution.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,04.

pH, acidité, alcalinité

pH (*2.2.3)* : 7,2 à 7,4 pour la solution S.

pH (*2.2.3*) : 7,2 à 7,4.

Dissolvez 2,0 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Acidity or alkalinity. To 10 mL of solution S add 0.1 mL of *methyl red solution R*. The solution is yellow. Not more than 0.4 mL of *0.01 M hydrochloric acid* is required to change the colour of the indicator to red.

Acidity or alkalinity. Dissolve 0.5 g in *water R* and dilute to 10 mL with the same solvent. Add 0.1 mL of *methyl red solution R* and 0.75 mL of *0.01 M sodium hydroxide*. The solution is yellow. Add 1.5 mL of *0.01 M hydrochloric acid*. The solution is red.

Acidity or alkalinity. To 25 mL of solution S add 0.1 mL of *phenolphthalein solution R*. The solution is colourless. Add 0.3 mL of *0.01 M sodium hydroxide*. The solution is pink. Add 0.1 mL of *methyl red solution R* and 0.5 mL of *0.01 M hydrochloric acid*. The solution is orange-red.

Acidity. To 10 mL of solution S add 0.1 mL of *bromocresol green solution R*. Not more than 0.1 mL of *0.1 M sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator.

PHYSICAL AND PHYSICO-CHEMICAL METHODS

Physical and physico-chemical tests are given in the order shown in this section unless the title of the test is the name of the impurity to be detected, where the test is placed with other tests for impurities (see below) in alphabetical order.

WITHOUT CHANGE OF STATE

Relative density (*2.2.5*): 0.991 to 0.996.

Conductivity (*2.2.38*): maximum 35 µS·cm^{-1}.

Dissolve 31.3 g in *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Measure the conductivity of the solution (C_1), while gently stirring with a magnetic stirrer, and that of the water used for preparing the solution (C_2). The readings must be stable within 1 per cent over a period of 30 s. Calculate the conductivity of the solution of the substance to be examined using the following expression:

$$C_1 - 0.35C_2$$

Refractive index (*2.2.6*): 1.403 to 1.406.

Specific optical rotation (*2.2.7*): + 80.0 to + 83.0 / – 12.0 to – 9.0 (dried / anhydrous substance) / , measured at 25 °C.

In certain cases specified in the monograph the angle of rotation may be measured at temperatures other than 20 °C and at wavelengths other than the D-line of sodium.

Dissolve 2.50 g in *water R* and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

Specific optical rotation (*2.2.7*): – 115 to – 110 (dried / anhydrous substance), determined on solution S.

Specific optical rotation (*2.2.7*): + 105 to + 112.

Dissolve 0.200 g rapidly and without heating in ... *R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent. Examine within 30 min of preparing the solution.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,5 g de ... dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,75 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune. Ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Acidité ou alcalinité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge-orange.

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

MÉTHODES PHYSIQUES ET PHYSICOCHIMIQUES

Les essais physiques et physicochimiques sont donnés dans l'ordre indiqué, sauf si le titre de l'essai est le nom d'une impureté ou classe d'impuretés à rechercher ; dans ce cas, l'essai est placé avec les autres recherches d'impuretés (voir ci-dessous) dans l'ordre alphabétique du texte anglais.

SANS CHANGEMENT D'ÉTAT

Densité (*2.2.5*) : 0,991 à 0,996.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 35 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 31,3 g de … (*substance à examiner*) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution (C_1) et celle de l'eau utilisée pour préparer la solution (C_2) tout en maintenant doucement sous agitation magnétique. Les valeurs obtenues ne varient pas de plus de 1 pour cent pendant 30 s. Calculez la conductivité de la solution de … (*substance à examiner*) à l'aide de l'expression suivante :

$$C_1 - 0{,}35C_2$$

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,403 à 1,406.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 80,0 à + 83,0 / – 12,0 à – 9,0 (substance desséchée / anhydre) / , mesuré à 25 °C.

Dans certains cas précisés dans la monographie, l'angle de rotation peut être mesuré à d'autres températures que 20 °C et à d'autres longueurs d'onde que celle de la raie D du sodium.

Dissolvez 2,50 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 115 à – 110 (substance desséchée / anhydre), déterminé avec la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 105 à + 112.

Dissolvez rapidement et sans chauffer 0,200 g de … (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Examinez dans les 30 min qui suivent la mise en solution.

For liquids and certain solids in solution, the title of the test is 'Optical rotation'.

Optical rotation (*2.2.7*) : + 3.5° to + 6.0°.

Optical rotation (*2.2.7*): – 0.10° to + 0.10° (measured in a 2 dm tube) [the general method states that optical rotation is measured at 20 °C and in a 1 dm tube unless otherwise prescribed].

Dissolve 2.50 g in *water R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent.

Optical rotation (*2.2.7*): – 0.10° to + 0.10°, determined on solution S.

Optical rotation (*2.2.7*): – 0.10° to + 0.10°.

Dilute 10.0 mL of solution S to 50.0 mL with *dimethylformamide R*.

Viscosity

Viscosity (*2.2.9*): 25 mPa·s to 80 mPa·s.

Viscosity (*2.2.10*): 75 per cent to 140 per cent of the value stated on the label.

Dissolve 2.00 g in *water R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Determine the viscosity at 20 °C using a rotating viscometer and a shear rate of 10 s^{-1}.

WITH CHANGE OF STATE

Freezing point (*2.2.18*): 10 °C to 13 °C.

Melting point (*2.2.14*): 109 °C to 112 °C.

Melting point (*2.2.15*): 33 °C to 36 °C / 30 °C to 45 °C, and within 2 °C of the nominal value.

Introduce the melted substance to be examined into a capillary tube and allow to stand at a temperature below 10 °C for 24 h.

Drop point (*2.2.17*): 38 °C to 44 °C.

Boiling point (*2.2.12*): 67 °C to 69 °C.

Distillation range (*2.2.11*): it distils completely between 49.0 °C and 51.0 °C.

Distillation range (*2.2.11*): a maximum of 10 per cent distils below 123 °C and a minimum of 95 per cent distils below 126 °C.

Absorbance

Absorbance (*2.2.25*): maximum 0.20 / by measuring at the absorption maximum / at 294 nm.

Dissolve 0.200 g in ... *R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent. Use … as the compensation liquid [specified if different from solvent].

Absorbance (*2.2.25*): maximum 0.20, determined at 375 nm on solution S.

Pour les liquides et dans certains cas pour des solides en solution, l'essai est intitulé « Angle de rotation optique ».

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : + 3,5° à + 6,0°.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10° (mesuré dans un tube de 2 dm) [la méthode générale précise que l'angle de rotation optique est mesuré à 20 °C sous une épaisseur de 1 dm sauf indication contraire].

Dissolvez 2,50 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Viscosité

Viscosité (*2.2.9*) : 25 mPa·s à 80 mPa·s.

Viscosité (*2.2.10*) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur déclarée sur l'étiquette.

Dissolvez 2,00 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Déterminez la viscosité à 20 °C avec un viscosimètre rotatif avec une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

AVEC CHANGEMENT D'ÉTAT

Point de solidification (*2.2.18*) : 10 °C à 13 °C.

Point de fusion (*2.2.14*) : 109 °C à 112 °C.

Point de fusion (*2.2.15*) : 33 °C à 36 °C / 30 °C à 45 °C sans s'écarter de plus de 2 °C de la valeur nominale.

Introduisez la substance à examiner fondue dans un tube capillaire et laissez reposer à une température inférieure à 10 °C pendant 24 h.

Point de goutte (*2.2.17*) : 38 °C à 44 °C.

Point d'ébullition (*2.2.12*) : 67 °C à 69 °C.

Intervalle de distillation (*2.2.11*) : le ... (*substance à examiner*) distille complètement entre 49,0 °C et 51,0 °C.

Intervalle de distillation (*2.2.11*) : au maximum 10 pour cent de ... (*substance à examiner*) distillent au-dessous de 123 °C et au minimum 95 pour cent distillent au-dessous de 126 °C.

Absorbance

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20 / en mesurant au maximum d'absorption / à 294 nm.

Dissolvez 0,200 g de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Utilisez du … comme liquide de compensation [à mentionner quand le liquide de compensation n'est pas le même que le solvant].

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20, déterminé à 375 nm avec la solution S.

Absorbance (*2.2.25*): maximum 0.5 between wavelengths of 220 nm and 340 nm … .

Absorbance (*2.2.25*): not greater than that of a standard prepared at the same time and in the same manner using … .

Specific absorbance (2.2.25): 300 to 335, determined at the absorption maximum at 349 nm / (anhydrous substance).

Impurity J: maximum 0.2 per cent.

Dissolve 50.0 mg in a 1 g/L solution of *hydrochloric acid R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent. The absorbance (*2.2.25*) of the solution determined at 310 nm is not greater than 0.10.

Fluorimetry

See test for aluminium (*2.4.17*) that refers to chapter *2.2.21. Fluorimetry*.

CHEMICAL METHODS

Values

Acid value (*2.5.1*): maximum 3.0, determined on 1.0 g.

Acid value (*2.5.1*): maximum 0.9, or maximum 0.3 if intended for use in the manufacture of parenteral preparations.

Ester value (*2.5.2*): 70 to 80.

Hydroxyl value (*2.5.3, Method A*): maximum 50.

Iodine value (*2.5.4, Method A*): maximum 3.0.

Peroxide value (*2.5.5, Method A*): maximum 3.0.

Peroxide value (*2.5.5*): maximum 10.0, or maximum 5.0 if intended for use in the manufacture of parenteral preparations.

Saponification value (*2.5.6*): 90 to 105 / maximum 20.

Unsaponifiable matter (*2.5.7*): maximum 0.5 per cent, determined on 5.0 g.

CHROMATOGRAPHIC METHODS

Thin-layer chromatography

Related substances. Thin-layer chromatography (*2.2.27*).

The trade name of pre-coated plates preferred for the test is given in a footnote in the draft and deleted for the definitive text. This information remains available on the EDQM Knowledge database (http://www.edqm.eu).

Test solution (a). Dissolve 0.50 g of the substance to be examined in ... *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,5 à toutes les longueurs d'onde entre 220 nm et 340 nm … .

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum l'absorbance d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière en utilisant … .

Absorbance spécifique (2.2.25) : 300 à 335, déterminé au maximum d'absorption à 349 nm / (substance anhydre).

Impureté J : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 50,0 mg de ... (*substance à examiner*) dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution déterminée à 310 nm est au maximum de 0,10.

Fluorimétrie

Voir essai de l'aluminium (*2.4.17*) qui fait référence au chapitre *2.2.21. Fluorimétrie*.

MÉTHODES CHIMIQUES

Indices

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0, déterminé sur 1,0 g de ... (*substance à examiner*).

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,9, ou au maximum 0,3 si la ... (substance à examiner) est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Indice d'esters (*2.5.2*) : 70 à 80.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 50.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0 si la ... (substance à examiner) est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 90 à 105 / au maximum 20.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g de ... (*substance à examiner*).

PROCÉDÉS CHROMATOGRAPHIQUES

Chromatographie sur couche mince

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Le nom de marque des plaques préfabriquées dont l'emploi est recommandé figure dans une note de bas de page qui sera supprimée lors de la préparation du texte définitif. Cette information reste disponible sur la base de données Knowledge de la DEQM (http://www.edqm.eu).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Test solution (b). Dilute 1 mL of test solution (a) to 20 mL with … *R*.

Reference solution (a). Dissolve 25 mg of ... *CRS* /... *R* in ... *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 1 mL of reference solution (a) to 10 mL with ... *R* / with test solution (a).

Reference solution (c). Dissolve 5 mg of ... *impurity B CRS* / 25 mg of ... *R* in reference solution (a) and dilute to 10 mL with the same solution.

Reference solution (d). Dilute 1 mL of test solution (a) to 100 mL with … *R*.

Plate: *TLC … plate R* / *TLC … plate R* (2-10 µm) [when using plates for high performance thin-layer chromatography] / *cellulose for chromatography R* as the coating substance. If 2 plates are used, see the monograph *Iopromide (1753)* for an example.

Pretreatment: wash the plate / with …*R* / with the mobile phase / until the solvent front has migrated over / at least / 2/3 of the plate / to the top of the plate / 17 cm. Allow to dry in air and heat at 100-105 °C for 30 min. / Heat the plate at 150 °C for 1 h.

Mobile phase: … *R*, … *R*, … *R* (20:30:50 *V/V/V*) [the solvents must be given in order of increasing volume; with equal volumes the solvents are given in alphabetical order; the total sum of volumes must equal 100 unless the exception is justified].

Application: 5 µL. / 5 µL of test solutions (a) and (b) and reference solutions (a), (b) and (c) [not indicated if all the solutions described are applied]. / 10 µL as bands of 20 mm by 2 mm / 5 µL as bands of 10 mm / 10 µL as bands.

Development: horizontal / twice / in an unsaturated tank / over 1/2 of the plate / over 2/3 of the plate / over a path of 15 cm.

Drying: in air for 30 min/ in a current of warm air / at 100-105 °C / until the solvents have evaporated.

Detection: examine in daylight / examine in ultraviolet light at 365 / 254 nm … / spray / treat / with ... *solution R* / a 50 g/L solution of … *R* in … *R* / and heat at 100-105 °C for 30 min or until the spots / zones appear / expose to iodine vapour for 30 min.

/ *Retardation factors*: ... (*the substance to be examined*) = about 0.25; impurity A = about 0.4; impurity B = about 0.5.

Relative retention with reference to ... (R_F = about 0.4): impurity G = about 0.4; impurity H = about 0.4; impurity A = about 1.2 [impurities are listed in the order of elution (starting from zero) and not in alphabetical order].

Chlorine treatment of the plate

Development: …

Drying: …

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec du … *R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de ... *SCR* /... *R* dans du ... *R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du ... *R* / avec la solution à examiner (a).

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de ... SCR* / 25 mg de ... *R* dans de la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la même solution.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du ... *R*.

Plaque : *plaque au … pour CCM R* / *plaque au … pour CCM R* (2-10 µm) [cas des plaques pour chromatographie sur couche mince haute performance] / plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*. Si 2 plaques sont utilisées, voir la monographie *Iopromide (1753)* comme exemple.

Prétraitement : lavez la plaque / avec du … *R* / avec la phase mobile / jusqu'à ce que le solvant ait migré sur / au minimum / les 2/3 de la plaque / jusqu'à ce que le front du solvant atteigne le sommet de la plaque / sur un parcours de 17 cm / au minimum / ; laissez sécher à l'air, puis chauffez à 100-105 °C pendant 30 min. / Chauffez la plaque à 150 °C pendant 1 h.

Phase mobile : … *R*, … *R*, … *R* (20:30:50 *V/V/V*) [les solvants doivent être indiqués par ordre croissant de volumes et à volumes égaux par ordre alphabétique du texte anglais et la somme doit être égale à 100 sauf exception justifiée].

Dépôt : 5 µL. / 5 µL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (a), (b) et (c) [ne pas indiquer les solutions à déposer si toutes les solutions décrites sont déposées]. / 10 µL en bandes de 20 mm sur 2 mm / 5 µL en bandes de 10 mm / 10 µL en bandes.

Développement : horizontal / 2 fois / dans une cuve non saturée/ sur la 1/2 de la plaque / sur les 2/3 de la plaque / sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air pendant 30 min / dans un courant d'air chaud / à 100-105 °C / jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : examinez à la lumière du jour / examinez en lumière ultraviolette à 365 / 254 nm ; pulvérisez / traitez avec / de la *solution de ... R* / une solution de ... *R* à 50 g/L dans du ... *R* et chauffez à 100-105 °C pendant 30 min ou jusqu'à apparition des taches / bandes / exposez aux vapeurs d'iode pendant 30 min.

/ *Facteurs de retardement* : ... (*substance à examiner*) = environ 0,25 ; impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5.

Rétention relative par rapport au ... (R_F = environ 0,4) : impureté G = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,4 ; impureté A = environ 1,2 [les impuretés sont listées par ordre d'élution (à partir de 0) et non par ordre alphabétique].

Traitement de la plaque au chlore

Développement : …

Séchage : …

Chlorine treatment: place at the bottom of a chromatography tank a beaker containing a mixture of 1 volume of *hydrochloric acid R1*, 1 volume of *water R* and 2 volumes of a 15 g/L solution of *potassium permanganate R*; close the tank and allow to stand for 15 min; place the dried plate in the tank and close the tank; leave the plate in contact with the chlorine vapour for 5 min; withdraw the plate and place it in a current of cold air until the excess chlorine is removed and an area of coating below the points of application does not give a blue colour with a drop of *potassium iodide and starch solution R*.

Detection: spray / treat / with *potassium iodide and starch solution R*.

Verification of power of separation and power of detection

System suitability: test solution (c):

— the chromatogram shows 2 clearly separated / visible / principal / spots / zones.

System suitability:

— the chromatogram obtained with reference solution (b) shows 2 clearly separated spots due to ... (R_F = about 0.5) and impurity D (R_F = about 0.6);

— the chromatogram obtained with reference solution (a) shows a clearly visible spot.

Limits

• Spot / zone due to a specified impurity

Limit:

— *impurity A*: any spot / zone due to impurity A is not more intense than the / corresponding / spot / zone in the chromatogram obtained with the reference solution (2.0 per cent).

• Spots / zones due to specified and unspecified impurities

Limits: test solution (a):

— *impurities C, E*: any spot due to impurities C or E is not more intense than the spot due to impurity C in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent);

— *impurities B, D*: any spot / zone due to impurities B or D is not more intense than the principal spot / zone in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.5 per cent);

— *impurity A*: any spot / zone due to impurity A is not more intense than the corresponding spot / zone in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.2 per cent);

— *unspecified impurities*: any other spot / zone is not more intense than the spot / zone in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent).

Paper chromatography

Ascending or descending chromatography. In the Ph. Eur. this method is used mainly for radiopharmaceutical preparations.

Traitement au chlore : déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R1*, de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'une solution de *permanganate de potassium R* à 15 g/L ; fermez la cuve et laissez reposer pendant 15 min ; introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci ; laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 5 min ; retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de réactif soit éliminé et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située en-dessous des points d'application ne soit plus coloré en bleu par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*.

Détection : pulvérisez / traitez avec / de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R*.

Vérification du pouvoir de séparation et du pouvoir de détection

Conformité du système : solution témoin (c) :

— le chromatogramme présente 2 taches / bandes principales nettement séparées / visibles.

Conformité du système :

— le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées dues au ... (R_F = environ 0,5) et à l'impureté D (R_F = environ 0,6),

— le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) présente une tache nettement visible.

Limites

• Tache / bande due à une impureté spécifiée

Limite :

— *impureté A* : s'il apparaît une tache / bande due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache / bande / correspondante / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2,0 pour cent).

• Taches / bandes dues à des impuretés spécifiées et non spécifiées

Limites : solution à examiner (a) :

— *impuretés C, E* : s'il apparaît une tache due aux impuretés C ou E, elle n'est pas plus intense que la tache due à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

— *impureté B, D* : s'il apparaît une tache / bande due aux impuretés B ou D, elle n'est pas plus intense que la tache / bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

— *impureté A* : s'il apparaît une tache / bande due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache / bande / correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent),

— *impuretés non spécifiées* : s'il apparaît d'autres taches / bandes, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache / bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent).

Chromatographie sur papier

Chromatographie ascendante ou descendante. Ce procédé est surtout utilisé dans la Ph. Eur. pour les préparations radiopharmaceutiques.

Gas chromatography

The subtitle of the test is the name of the impurity or impurities to be detected. The following points are normally described:

— preparation of solutions,
— description of the column,
— carrier gas,
— flow rate,
— temperature,
— detection,
— injection mode / injected volume,
— retention time / relative retention,
— validity requirements (system suitability),
— adjustment of the conditions (if necessary),
— content limits of impurities.

Composition of fatty acids (*2.4.22, Method A*). / Use the mixture of calibrating substances in Table 2.4.22.-3.

Composition of the fatty-acid fraction of the substance:

— *myristic acid*: maximum 5.0 per cent;
— *palmitic acid*: maximum 2.0 per cent;
— *stearic acid*: maximum 6.0 per cent.

Fatty acids are listed by elution order (= order of increasing chain length).

Related substances. Head-space/ Gas chromatography (*2.2.28*)./: use the standard additions method.

Internal standard: *…R* [not to be indicated if an internal standard solution is described]. / *Internal standard solution*. Dissolve 50 mg of ... *R* in ... *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Test solution. Dissolve 0.20 g of the substance to be examined in ... *R* and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

/ Dissolve 20.0 mg of the substance to be examined in ... *R*, add 1.0 mL of the internal standard solution and dilute to 50.0 mL with ... *R*.

/ Dissolve 0.20 g of the substance to be examined in the internal standard solution and dilute to 50.0 mL with the same solution.

Reference solution. Dissolve 20.0 mg of ... *CRS* / 5.0 mg of ... *impurity A CRS* / in ... *R* and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

/ Dissolve 20.0 mg of ... *CRS* in ... *R*, add 1.0 mL of the internal standard solution and dilute to 10.0 mL with ... *R*.

/ Dissolve 20.0 mg of ... *CRS* in the internal standard solution and dilute to 10.0 mL with the same solution.

/ *Close the vials immediately with a butyl rubber membrane stopper / coated with polytetrafluoroethylene / and secured with an aluminium crimped cap. Mix to obtain a homogeneous solution.*

Column:

— *material*: glass / stainless steel / fused silica / etc.;

Chromatographie en phase gazeuse

Le sous-titre de l'essai est constitué par le nom de la (ou des) impureté(s) à rechercher. Les points suivants sont généralement indiqués :

— préparation des solutions,
— description de la colonne,
— gaz vecteur,
— débit,
— température,
— détection,
— mode d'injection / volume à injecter,
— temps de rétention / rétention relative,
— conditions de validité (conformité du système),
— ajustement des conditions opératoires (si nécessaire),
— spécification des limites en impuretés.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). / Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de … (substance à examiner) :

— *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
— *acide palmitique* : au maximum 2,0 pour cent,
— *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent.

Les acides gras sont listés par ordre d'élution (= ordre croissant de la longueur de la chaîne carbonée).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse/ à espace de tête/ (*2.2.28*). / : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Etalon interne : *… R* [à ne pas indiquer si une solution d'étalon interne est décrite]./ *Solution d'étalon interne*. Dissolvez 50 mg de ... *R* dans du ... *R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

/ Dissolvez 20,0 mg de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R*, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 50,0 mL avec du ... *R*.

/ Dissolvez 0,20 g de ... (*substance à examiner*) dans la solution d'étalon interne et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de ... *SCR* / 5,0 mg d'*impureté A de ... SCR* / dans du ... *R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

/ Dissolvez 20,0 mg de ... *SCR* dans du ... *R*, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du ... *R*.

/ Dissolvez 20,0 mg de ... *SCR* dans la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

/ *Obturez les flacons avec une membrane de caoutchouc butyl / revêtue de polytétrafluoréthylène / et sertie par une capsule d'aluminium. Agitez de façon à obtenir une solution homogène.*

Colonne :

— *matériau* : verre / acier inoxydable / silice fondue / etc.,

— *size*: *l* = 2.5 m, Ø =3.2 mm / 0.53 mm;

— *stationary phase*: … *R* (180-250 µm) / impregnated with 10 per cent *m/m* of … *R* / … *R* (film thickness 2 µm).

Carrier gas: … *for chromatography R*.

Flow rate: 30 mL/min / *Linear velocity*: 20 cm/s.

/ *Pressure*: 180 kPa.

/ *Split ratio*: 1:20.

/ *Static head-space conditions that may be used* [do not describe too precisely the conditions of operation, otherwise the monograph describes the use of a specific instrument]:

— *equilibration temperature*: 70 °C;

— *equilibration time*: 45 min;

— *transfer-line temperature*: 75 °C;

— *pressurisation time*: 1 min/ 30 s;

— *injection time*: 12 s.

Temperature:

— *column*: 150 °C;

— *injection port and detector*: 180 °C.

/ *Temperature*:

	Time (min)	Temperature (°C)
Column	0-10	150
	10-24	150 → 220
	24-54	220
Injection port		190
Detector		200

Detection: flame ionisation / electron capture.

Injection: 1 µL. / 1.0 mL. / the chosen volume of each solution [this must be avoided as much as possible in the monographs] / 1 µL of test solution (a) and reference solutions (a) and (b) [do not indicate the solutions to inject if all the solutions described are injected].

Sensitivity: this information is no longer to be included in monographs because of information provided in chapter *2.2.46. Chromatographic separation techniques*.

Run time [not given in cases where there is a gradient]: 2.5 times the retention time of … (*the substance to be examined*).

Elution order: substance x, substance y, substance z.

Identification of impurities / peaks: use the chromatogram supplied with ... *CRS* / and the chromatogram obtained with reference solution (a) / to identify the peaks due to impurities B and H / due to the 3 isomer groups.

Relative retention with reference to … (retention time = about 7 min): impurity A = about 0.4; impurity B = about 2.0; impurity C = about 3.0 [impurities are listed in the order of elution (starting from zero) and not in alphabetical order]. / *Retention time*: … *(the substance to be examined)* = 25 min to 30 min.

— *dimensions* : *l* = 2,5 m, Ø = 3,2 mm / 0,53 mm,

— *phase stationnaire* : … *R* (180-250 µm) / imprégné de 10 pour cent *m/m* de … *R* / … *R* (épaisseur du film 2 µm).

Gaz vecteur : … *pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min / *Vitesse linéaire* : 20 cm/s.

/ *Pression* : 180 kPa.

/ *Rapport de division* : 1:20.

/ *Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées* [il convient de ne pas décrire trop précisément les conditions opératoires pour ne pas décrire uniquement un type d'appareil] :

— *température d'équilibrage* : 70 °C,

— *durée d'équilibrage* : 45 min,

— *température de la ligne de transfer*t : 75 °C,

— *durée de pressurisation* : 1 min/ 30 s,

— *durée d'injection* : 12 s.

Température :

— *colonne* : 150 °C,

— *chambre à injection et détecteur* : 180 °C.

/ *Température* :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0-10	150
	10-24	150 → 220
	24-54	220
Chambre à injection		190
Détecteur		200

Détection : ionisation de flamme / capture d'électrons.

Injection : 1 µL. / 1,0 mL. / le volume choisi de chaque solution [cette mention est à éviter autant que possible dans les monographies] / 1 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b) [ne pas indiquer les solutions à injecter si toutes les solutions décrites sont injectées].

Sensibilité : ne plus mentionner cette information dans les monographies du fait de ce qui est indiqué dans le chapitre *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique*.

Enregistrement [à ne pas indiquer en cas de gradient] : 2,5 fois le temps de rétention du … (*substance à examiner*).

Ordre d'élution : substance x, substance y, substance z.

Identification des impuretés / pics : utilisez le chromatogramme fourni avec la ... *SCR* / et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) / pour identifier les pics dus aux impuretés B et H / dus aux 3 groupes d'isomères.

Rétention relative par rapport à … (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté C = environ 3,0 [les impuretés sont listées par ordre d'élution (à partir de 0) et non par ordre alphabétique]. / *Temps de rétention* : … *(substance à examiner)* = 25 min à 30 min.

Relative retentions are given for specified impurities and for unspecified impurities that have a correction factor of less than 1.

The inclusion of retention times or relative retention values are given only for identification of peaks and do not constitute alternative system suitability criteria.

Unless otherwise indicated, values for relative retention stated in monographs correspond to unadjusted relative retention r_G (see chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*). When the relative retention *r* is indicated, it is specified.

Relative retention r (not r_G) with reference to clarithromycin...

In the case where a chromatogram figures in the monograph, the retention times may be indicated below the chromatogram.

System suitability [see chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*]: reference solution (a) [to be included here when all the suitability criteria are evaluated using the same solution]:

— *resolution*: minimum 2.6 between the peaks due to … and … / baseline separation between the peaks due to ... and impurity D / in the chromatogram obtained with reference solution (a);

— *signal-to-noise ratio*: minimum 3 for the principal peak / in the chromatogram obtained with reference solution (b);

— *number of theoretical plates* [indication of this criteria is to be avoided whenever possible in the monographs]: minimum 1500, calculated for the peak due to impurity A / in the chromatogram obtained with reference solution (b);

— *mass distribution ratio* [indication of this criteria is to be avoided whenever possible in the monographs]: 1.3 to 2.5 / minimum 7 / for the peak due to … / calculate D_m from the peak due to …;

— *symmetry factor*: 0.8 to 2.0 / maximum 1.4 / for the peak due to … [chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques* states that unless otherwise indicated in a monograph, the symmetry factor of the principal peak is between 0.8 and 1.5] ;

— *repeatability*: maximum relative standard deviation of 5.0 per cent after 4 injections of reference solution (c).

/ *Limits*: see liquid chromatography.

— *total*: not more than the area of the peak of the internal standard in the chromatogram obtained with test solution (a) (0.5 per cent).

— *total*: calculate the ratio (*R*) of the area of the peak due to … to the area of the peak due to the internal standard from the chromatogram obtained with the reference solution; from the chromatogram obtained with test solution (b), calculate the ratio of the sum of the areas of any peaks, apart from the principal peak and the peaks due to the internal standard, to the area of the peak due to the internal standard: this ratio is not greater than *R* (0.2 per cent).

Les rétentions relatives sont indiquées pour les impuretés spécifiées et pour les impuretés non spécifiées qui présentent un facteur de correction inférieur à 1.

L'indication de temps de rétention ou de rétentions relatives sert exclusivement à l'identification des pics et ne peut pas être utilisée comme critère de conformité du système.

Sauf indication contraire, les valeurs de rétention relative indiquées dans les monographies correspondent à la rétention relative non ajustée r_G (voir chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*). En cas d'indication de la rétention relative *r*, préciser :

Rétention relative r (et non r_G) par rapport à la clarithromycine...

Dans le cas où un chromatogramme figure dans la monographie, les temps de rétention peuvent être indiqués sous ce chromatogramme.

Conformité du système [voir chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*] : solution témoin (a) [à indiquer ici si tous les critères de conformité sont évalués avec la même solution] :

— *résolution* : au minimum 2,6 entre les pics dus au … et au … / séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à ... et à l'impureté D / dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

— *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

— *nombre de plateaux théoriques* [l'indication de ce critère est à éviter autant que possible dans les monographies] : au minimum 1500, calculé pour le pic dû à l'impureté A / dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

— *coefficient de distribution massique* [l'indication de ce critère est à éviter autant que possible dans les monographies] : 1,3 à 2,5 / au minimum 7 / pour le pic dû à … / calculez D_m à partir du pic dû au …,

— *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 / au maximum 1,4 / pour le pic dû à … [le chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* indique que sauf indication contraire dans la monographie, le facteur de symétrie du pic principal est compris entre 0,8 et 1,5],

— *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après 4 injections de la solution témoin (c).

/ *Limites* : voir chromatographie liquide.

— *total* : au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) (0,5 pour cent).

— *total* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au … et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (0,2 pour cent).

/ Calculate the percentage content of impurity F using the following expression:

$$\frac{A}{A+B} \times 100$$

A = area of the peak due to impurity F in the chromatogram obtained with the test solution;

B = area of the peak due to ... in the chromatogram obtained with the test solution.

Limit:

— *impurity F*: maximum 0.2 per cent.

Internal normalisation

Related substances. Gas chromatography (*2.2.28*): use the normalisation procedure.

Limits:

— *impurity A*: maximum 0.1 / 2.0 / 15.0 per cent;

...

— *unspecified impurities*: for each impurity, maximum 0.1 per cent;

— *total*: maximum 2.0 per cent;

— *disregard limit*: the area of the peak / due to ... / in the chromatogram obtained with reference solution (d) /; disregard any peak ... [Chapter *2.2.46. Chromatographic separation techniques* states that for the calculation of the area of the particular peak as a percentage of the total area of all the peaks, the peaks due to solvents or reagents or arising from the mobile phase or the sample matrix, and those at or below the disregard limit, are excluded.]

***N,N*-Dimethylaniline** (*2.4.26, Method B*): maximum 20 ppm.

2-Ethylhexanoic acid (*2.4.28*): maximum 0.8 per cent *m/m*.

Liquid chromatography

The subtitle of the test is the name of the impurity or impurities to be detected. The following points are normally described:

— preparation of solutions,
— description of the column,
— mobile phase,
— flow rate,
— temperature,
— detection,
— injection mode / injected volume,
— retention time / relative retention,
— validity requirements (system suitability),
— adjustment of the conditions (if necessary),
— content limits of impurities.

Related substances. Liquid chromatography (*2.2.29*). / *Carry out the test protected from light*. / *Prepare the solutions immediately before use* / *or store them at 2-8 °C* / *for not more than 6 h.*

/ Calculez la teneur pour cent en impureté F à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A}{A+B} \times 100$$

A = surface du pic dû à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

B = surface du pic dû au ... dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limite :

— *impureté F* : au maximum 0,2 pour cent.

Procédé de normalisation

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*): utilisez le procédé de normalisation.

Limites :

— *impureté A* : au maximum 0,1 / 2,0 / 15,0 pour cent,

...

— *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,

— *total* : au maximum 2,0 pour cent,

— *limite d'exclusion* : la surface du pic du chromatogramme / la surface du pic dû à ... dans le chromatogramme / obtenu avec la solution témoin (d) /; ne tenez pas compte des pics ... [Le chapitre *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique* indique que pour le calcul du pourcentage que représente la surface du pic considéré par rapport à la surface totale des pics, on ne tient pas compte des pics dus aux solvants ou aux réactifs, ou issus de la phase mobile ou de la matrice de l'échantillon, et de ceux dont la surface est inférieure ou égale à la limite d'exclusion.]

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Chromatographie liquide

Le sous-titre de l'essai est constitué par le nom de la (ou des) impureté(s) à rechercher. Les points suivants sont généralement indiqués :

— préparation des solutions,
— description de la colonne,
— phase mobile,
— débit,
— température,
— détection,
— mode d'injection / volume à injecter,
— temps de rétention / rétention relative,
— conditions de validité (conformité du système),
— ajustement des conditions opératoires (si nécessaire),
— spécification des teneurs en impuretés.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). / *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière*. / *Préparez les solutions extemporanément* / *ou conservez-les à 2-8 °C* / *pendant au maximum 6 h.*

Solvent mixture. Mix 18 volumes of … *R* and 75 volumes of a 10 per cent *V/V* solution of … *R* previously adjusted to pH 2.5 with … *R*.

Solvent mixture: … *R*, … *R* (40:60 *V/V)*.

Solution A. Dissolve 5.0 mg of … *R* in 500 mL of *0.01 M hydrochloric acid*. Add 500 mL of *methanol R* and mix well.

Test solution. Dissolve 0.20 g of the substance to be examined in ... *R* / in the mobile phase / in the solvent mixture / in a mixture of 15 volumes of ... *R* and 85 volumes of a 2.7 g/L solution of ... *R* in ... *R* / in solution A / and dilute to 100.0 mL with the same solvent / with the mobile phase / with the solvent mixture / with the same mixture of solvents / with the same solution.

Reference solution. Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with ...*R* / with the mobile phase / with the solvent mixture / with a mixture of 40 volumes of ... *R* and 60 volumes of ... *R*. / Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with solution A.

Reference solution (b). In order to prepare impurities B and C *in situ*, boil 10 mL of reference solution (a) under reflux for 10 min. Allow to cool to room temperature and dilute to 20.0 mL with *methanol R*.

Reference solution (c). Dissolve 5.0 mg of ... *for system suitability CRS* / ... *for system suitability 1 CRS* / ... *for system suitability CRS* (containing impurities C, D and E) / *impurity mixture CRS* (impurities D and E) / 5.0 mg of ... *impurity B CRS* / 5.0 mg of ... *for peak identification CRS* (containing impurities A, C and E) / 5.0 mg of ... *CRS* (impurity A) / 50 mg of ... *R* (impurity H) / in ... *R* and dilute to 5.0 mL with the same solvent.

/ Prepare as prescribed for the test solution using ...*CRS* instead of the substance to be examined [style used if the preparation is more than dissolution + dilution].

/ Dissolve the contents of a vial of ... *CRS* in *0.01 M hydrochloric acid* to obtain a concentration of 4.0 mg/mL.

/ Dissove a quantity of ... CRS corresponding to ... mg of ... in ... *R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Reference solution. Dissolve 8.0 mg of ... *CRS* in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase (solution A). Dissolve 8.0 mg of ... *CRS* in a mixture of 5.0 mL of solution A and 45 mL of the mobile phase, then dilute to 100.0 mL with the mobile phase.

If there are several test solutions and/or reference solutions, these are designated (a), (b), etc..

Blank solution. ...

Resolution solution. Prepare a mixture consisting of 0.04 mg/mL of *bovine albumin R* and 0.2 mg/mL of *interferon gamma-1b CRS* in solution A. Use this solution within 24 h of preparation.

/ *Resolution solution (b)*. Dissolve the contents of a vial of *goserelin validation mixture CRS* with 1.0 mL of *water R*.

Mélange de solvants. Mélangez 18 volumes de … *R* et 75 volumes d'une solution de … *R* à 10 pour cent *V/V* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de … *R*.

Mélange de solvants : … *R*, … *R* (40:60 *V/V)*.

Solution A. Dissolvez 5,0 mg de … *R* dans 500 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Ajoutez 500 mL de *méthanol R* et mélangez soigneusement.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de ...(*substance à examiner*) dans du ... *R* / dans la phase mobile / dans le mélange de solvants / un mélange de 15 volumes de ... *R* et de 85 volumes d'une solution de ... *R* à 2,7 g/L dans du ... *R* / dans la solution A/ et complétez à 100,0 mL avec le même solvant / avec la phase mobile / avec le mélange de solvants / avec le même mélange de solvants / avec la même solution.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du ... *R* / avec la phase mobile / avec le mélange de solvants / avec un mélange de 40 volumes de ... *R* et de 60 volumes de ... *R*. / Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* des impuretés B et C, prélevez 10 mL de solution témoin (a) et chauffez à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de ... *pour conformité du système SCR* / ... *pour conformité du système 1 SCR* / ... *pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C, D et E) / *mélange d'impuretés de ... SCR* (impuretés D et E) / 5,0 mg d'*impureté B de ... SCR* / 5,0 mg de ... *pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, C et E) / 5,0 mg de ... *SCR* (impureté A) / 50 mg de ... *R* (impureté H) / dans du ... *R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

/ Préparez selon les indications données pour la solution à examiner en utilisant le ... *SCR* au lieu de la substance à examiner [libellé à utiliser quand la préparation n'est pas une simple dissolution + dilution].

/ Dissolvez le contenu d'un flacon de ... *SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

/ Dissolvez une quantité de ... *SCR* équivalant à ... mg de ... dans de ... *R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 8,0 mg de ... *SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile (solution A). Dissolvez 8,0 mg de ... *SCR* dans un mélange de 5,0 mL de solution A et de 45 mL de phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Lorsqu'il y a plusieurs solutions à examiner et/ou solutions témoins, elles sont désignées (a), (b), etc.

Solution à blanc. ...

Solution pour essai de résolution. Préparez un mélange contenant 0,04 mg/mL d'*albumine bovine R* et 0,2 mg/mL d'*interféron gamma-1b SCR* dans de la solution A. Utilisez ce mélange dans les 24 h suivant sa préparation.

/ *Solution pour essai de résolution (b)*. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *goséréline mélange pour validation SCR* avec 1,0 mL d'*eau R*.

Resolution solution. Dissolve the substance to be examined in *0.1 M hydrochloric acid* to obtain a concentration of 1.0 mg/mL. Incubate in an oven at 60 °C for 2 h. Immediately after degradation, adjust to pH 2.5 with *1 M sodium hydroxide*.

Precolumn:

(— *material*: stainless steel,) [general method 2.2.29 states that unless otherwise prescribed in the monograph, a column made of stainless steel is used]

— *size*: *l* = 0.05 m, Ø = 4.6 mm;

— *stationary phase*: … *R* (5 µm), / spherical *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm) with a specific surface area of 350 m²/g, a pore size of 10 nm and a carbon loading of 14 per cent;

The trade name of the stationary phase that has been found to be suitable during the development of the test is included as a footnote in the monograph presented to the Commission and is removed when the definitive version is prepared.

(— *temperature*: … °C.) [see '*Column*']

Column:

(— *material*: stainless steel,) [general method 2.2.29 states that unless otherwise prescribed in the monograph, a column made of stainless steel is used]

— *size*: *l* = 0.25 m, Ø = 4.6 mm;

— *stationary phase*: … *R* (5 µm), / spherical *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm) with a specific surface area of 350 m²/g, a pore size of 10 nm and a carbon loading of 14 per cent, / *end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm), / *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm);

The trade name of the stationary phase that has been found to be suitable during the development of the test is included as a footnote in the monograph presented to the Commission and is removed when the definitive version is prepared. This information remains available on the EDQM Knowledge database (http://www.edqm.eu).

(— *temperature*: … °C.) [general method 2.2.29 states that unless otherwise prescribed in the monograph, room temperature is used]

Mobile phase: … *R*, … *R*, solution A (20:30:50 *V/V/V*) / mix 20 volumes of … *R* and 80 volumes of a 15 g/L solution of … *R* / previously adjusted to pH 6.2 with … *R*.

Mobile phase:

— *mobile phase A*: … *R*, / mix 20 volumes of … *R* and 80 volumes of a 5.8 g/L solution of … *R* in … *R*, / previously adjusted to pH 6.2 with … *R*, / dissolve 3.3 g of … *R* in 400 mL of *water R* and adjust to pH 4.5 with … *R*; dilute to 500 mL with … *R*; / in a mixture of 40 volumes of *water R* and 60 volumes of … *R*; dilute to 1000 mL with … *R* / 20 g/L solution of … *R*;

/ *Solution pour essai de résolution.* Dissolvez du glucagon humain dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL. Incubez à l'étuve à 60 °C pendant 2 h. Immédiatement après la dégradation, ajustez à pH 2,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*.

Précolonne :

(— *matériau* : acier inoxydable,) [la méthode générale 2.2.29 précise que sauf indication contraire dans la monographie, une colonne d'acier inoxydable est utilisée]

— *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,

— *phase stationnaire* : … *R* (5 µm), / *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m²/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 14 pour cent,

Le nom de marque de la phase stationnaire qui s'est avérée satisfaisante pendant la mise au point de l'essai est cité en note de bas de page dans la monographie jusqu'à sa présentation à la Commission, puis est supprimé dans le texte définitif.

(— *température* : … °C.) [voir '*Colonne*']

Colonne :

(— *matériau* : acier inoxydable,) [la méthode générale 2.2.29 précise que sauf indication contraire dans la monographie, une colonne d'acier inoxydable est utilisée]

— *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

— *phase stationnaire* : … *R* (5 µm), / *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m²/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 14 pour cent, / *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm), / *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, post-greffé R* (5 µm),

Le nom de marque de la phase stationnaire qui s'est avérée satisfaisante pendant la mise au point de l'essai est cité en note de bas de page dans la monographie jusqu'à sa présentation à la Commission, puis est supprimé dans le texte définitif. Cette information reste disponible sur la base de données Knowledge de la DEQM (http://www.edqm.eu).

(— *température* : … °C.) [la méthode générale 2.2.29 précise que sauf indication contraire dans la monographie, la température ambiante est recommandée]

Phase mobile : … *R*, … *R*, solution A (20:30:50 *V/V/V*) / mélangez 20 volumes de … *R* et 80 volumes d'une solution de … *R* à 15 g/L / préalablement ajustée à pH 6,2 avec de … *R*.

Phase mobile :

— *phase mobile A* : … *R*, / mélangez 20 volumes de … *R* et 80 volumes d'une solution de … *R* à 5,8 g/L dans … *R*, / préalablement ajustée à pH 6,2 avec de … *R*, / dissolvez 3,3 g de … *R* dans 400 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,5 avec de … *R* ; complétez à 500 mL avec … *R* ; / dans un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de … *R* ; complétez à

mix equal volumes of ...*R* and ...*R*;

— *mobile phase B*: ... *R*, / dissolve ...; dilute ...;

Time[1] (min)	Mobile phase A (per cent *V/V*)	Mobile phase B (per cent *V/V*)
0[2] - 5	80	20
5 - 20	80 → 50	20 → 50
20 - 30	50	50

(1) D_0 (dwell volume used for development of the method) = 2.5 mL [to be indicated as a footnote]

(2) '0' time corresponds to injection time; conditions of re-equilibration depend on the equipment used and are relevant to Good Laboratory Practice: only mention extra information where it is necessary for obtaining an appropriate level of re-equilibration.

Flow rate: 1 mL/min, 1.0 mL/min, 1.5 mL /min.

Detection: spectrophotometer at 254 nm / at 254 nm and at 283 nm / spectrophotometer at 290 nm and, for impurity C, at 305 nm / differential refractometer / mass detector [see the monograph *Oseltamivir phosphate (2422)* for an example].

Equilibration: [conditions of equilibration depend on the equipment used and are relevant to Good Laboratory Practice: only mention extra information where it is necessary for obtaining an appropriate level of equilibration].

Injection: 20 µL. / 20 µL of the test solution and reference solutions (a) and (b) [do not indicate the solutions to inject if all the solutions described are injected]. / ; inject ... *R* as a blank.

Injection mode is only mentioned where it is important for the test (see *Technical Guide for the Elaboration of Monographs*); if the injected volume is specified, it is not repeated in the description of the test.

Sensitivity: this information is no longer to be included in monographs because of information provided in chapter *2.2.46. Chromatographic separation techniques*.

Run time [not given in cases where there is a gradient]: 3 times the retention time of … (*the substance to be examined*).

Elution order: substance x, substance y, substance z.

Identification of impurities: [in alphabetical order of impurities] use the chromatogram supplied with ... *CRS* / and the chromatogram obtained with reference solution (d) / to identify the peaks due to impurities B and H / A, B, D + F [in case of coelution of both impurities] and E.

Relative retention with reference to … (retention time = about 7 min): impurity A = about 0.4; impurity B = about 2.0; impurities C and D [in case of coelution of both impurities] = about 3.0 [impurities are listed in the order of elution (starting from zero) and not in alphabetical order]. / *Retention time*: … = about 8 min; ... = about 9 min / ... = 25 min to 30 min.

1000 mL avec du … *R* / solution de … *R* à 20 g/L ; mélangez des volumes égaux de ...*R* et de ...*R* ;

— *phase mobile B* : ... *R*, / dissolvez ... ; diluez ... ;

Intervalle[1] (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0[2] - 5	80	20
5 - 20	80 → 50	20 → 50
20 - 30	50	50

(1) D_0 (volume de délai utilisé lors du développement de la méthode) = 2,5 mL [à indiquer en note de bas de page]

(2) Le temps « 0 » correspond à l'injection. Les conditions de rééquilibrage dépendent de l'équipement utilisé et relèvent des Bonnes Pratiques de Laboratoire : ne mentionner alors dans la monographie que les informations particulières pour l'obtention d'un rééquilibrage approprié.

Débit : 1 mL/min, 1,0 mL/min, 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm / à 254 nm et à 283 nm / spectrophotomètre à 290 nm et, pour l'impureté C, à 305 nm / réfractomètre différentiel / détecteur de masse [voir la monographie *Phosphate d'oseltamivir (2422)* comme exemple].

Equilibrage : [les conditions d'équilibrage dépendent de l'équipement utilisé et relèvent des Bonnes Pratiques de Laboratoire ; ne mentionner alors dans la monographie que les informations particulières pour l'obtention d'un équilibrage approprié].

Injection : 20 µL. / 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b) [ne pas indiquer les solutions à injecter si toutes les solutions décrites sont injectées]. / ; injectez du ... *R* comme blanc.

Le mode d'injection n'est mentionné que dans les cas où il est important pour l'essai (voir *Guide technique pour l'élaboration des monographies*) ; si le volume d'injection est précisé, il n'est pas nécessaire de le répéter dans la suite de l'essai.

Sensibilité : ne plus mentionner cette information dans les monographies du fait de ce qui est indiqué dans le chapitre *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique*.

Enregistrement [à ne pas indiquer en cas de gradient] : 3 fois le temps de rétention du … (*substance à examiner*).

Ordre d'élution : substance x, substance y, substance z.

Identification des impuretés : [dans l'ordre alphabétique des impuretés] utilisez le chromatogramme fourni avec la ... *SCR* / et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) / pour identifier les pics dus aux impuretés B et H / A, B, D + F [en cas de coélution de ces 2 impuretés] et E.

Rétention relative par rapport à … (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 2,0 ; impuretés C et D [en cas de coélution de ces 2 impuretés] = environ 3,0 [les impuretés sont listées par ordre d'élution (à partir de 0) et non par ordre alphabétique]. / *Temps de rétention* : … = environ 8 min ; ... = environ 9 min / ... = 25 min à 30 min.

Relative retentions are given for specified impurities and also for unspecified impurities that are used to check the system suitability.

The inclusion of retention times or relative retention values are given only for identification of peaks and do not constitute alternative system suitability criteria.

Unless otherwise indicated, values for relative retention stated in monographs correspond to unadjusted relative retention r_G (see chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*). When the relative retention *r* is indicated, it is specified.

Relative retention r (not r_G) with reference to clarithromycin...

In the case where a chromatogram figures in the monograph, the retention times may be indicated below the chromatogram.

System suitability: see chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*. / reference solution (a) [to be included here when all the suitability criteria are evaluated using the same solution]:

— the chromatogram obtained / with reference solution (a) / is similar to the chromatogram supplied with ... *CRS*;

— *resolution*: minimum 1.4 between the peaks due to … and impurity A / between the peaks due to impurities A and B / between the peaks due to impurities A and B + C [in case of coelution of both impurities] / minimum 3.0 between the peaks due to ... and impurity A at 350 nm; minimum 3.0 between the peaks due to impurity B and ... at 260 nm. / baseline separation between the peaks due to ... and impurity D / in the chromatogram obtained with reference solution (a);

— *signal-to-noise ratio*: minimum 3 for the principal peak / in the chromatogram obtained with reference solution (b);

— *number of theoretical plates* [indication of this criteria is to be avoided whenever possible in the monographs]: minimum 1500, calculated for the peak due to impurity A / in the chromatogram obtained with reference solution (b);

— *mass distribution ratio* [use of this criteria is to be avoided in the monographs]: 1.3 to 2.5 / minimum 7 / for the peak due to … / calculate D_m from the peak due to …;

— *symmetry factor*: 0.8 to 2.0 / maximum 1.4 / for the peak due to … [chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques* states that unless otherwise indicated in a monograph, the symmetry factor of the principal peak is between 0.8 and 1.5];

— *repeatability*: maximum relative standard deviation of 5.0 per cent after 4 injections of reference solution (c);

— *peak-to-valley ratio*: minimum 15, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity C and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to … . If necessary, adjust … .

Les rétentions relatives sont indiquées pour les impuretés spécifiées et aussi pour les impuretés non spécifiées qui sont utilisées pour vérifier la conformité du système.

L'indication de temps de rétention ou de rétentions relatives sert exclusivement à l'identification des pics et ne peut pas être utilisée comme critère de conformité du système.

Sauf indication contraire, les valeurs de rétention relative indiquées dans les monographies correspondent à la rétention relative non ajustée r_G (voir chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*). En cas d'indication de la rétention relative *r*, préciser :

Rétention relative r (et non r_G) par rapport à la clarithromycine...

Dans le cas où un chromatogramme figure dans la monographie, les temps de rétention peuvent être indiqués sous ce chromatogramme.

Conformité du système : voir chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*. / solution témoin (a) [à indiquer ici si les critères de conformité sont évalués avec la même solution] :

— le chromatogramme obtenu / avec la solution témoin (a) / est semblable au chromatogramme fourni avec le ... *SCR* ;

— *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus au … et à l'impureté A / entre les pics dus aux impuretés A et B / entre les pics dus aux impuretés A et B + C [en cas de coélution de ces 2 impuretés] / au minimum 3,0 entre les pics dus au ... et à l'impureté A à 350 nm ; au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et au ... à 260 nm./ séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à ... et à l'impureté D / dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ;

— *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal / du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ;

— *nombre de plateaux théoriques* [l'indication de ce critère est à éviter au maximum dans les monographies] : au minimum 1500, calculé pour le pic dû à l'impureté A / dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ;

— *coefficient de distribution massique* [l'indication de ce critère est à éviter au maximum dans les monographies] : 1,3 à 2,5 / au minimum 7 / pour le pic dû à … / calculez D_m à partir du pic dû au … ;

— *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 / au maximum 1,4 / pour le pic dû à … [le chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* indique que sauf indication contraire dans la monographie, le facteur de symétrie du pic principal est compris entre 0,8 et 1,5] ;

— *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après 4 injections de la solution témoin (c) ;

— *rapport pic/vallée* : au minimum 15, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au … . Si nécessaire, ajustez … .

Some monographs give details of how to adjust the operating conditions if it is complicated and not intuitive.

Dans certaines monographies, figure une description des ajustements aux conditions opératoires si l'ajustement est compliqué et n'est pas intuitif.

New expression (quantitative) of acceptance criteria

As the requirements for related substances in Ph. Eur. monographs have been adapted to the principles of ICH Guideline Q3A(R2) and VICH Guideline 10, it has been decided to apply a similar format for the expression of the acceptance criteria. The new expression of acceptance criteria by numerical values will be applied for new monographs and major revision projects, wherever possible (see the example of such a test for related substances in the Annex to the Style Guide).

Calculation of percentage contents:

— for impurity B, use the concentration of impurity B in reference solution (c);

— for impurity C, multiply the peak area by the correction factor 1.5;

— for impurity H, use the concentration of impurity H in reference solution (d) taking into account the assigned content of impurity H in ... *CRS*;

— for impurities other than B, use the concentration of ... in reference solution (a).

Limits:

— *impurity B*: maximum 0.3 per cent;

— *impurity C*: maximum 0.2 per cent for the sum of the 2 epimers;

— *impurity H at 286 nm*: maximum 0.15 per cent;

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

— *sum of impurities other than H*: maximum 0.8 per cent;

— *total*: maximum 0.6 per cent;

— *reporting threshold*: 0.05 per cent.

Nouvelle expression (quantitative) des critères d'acceptation

Les exigences figurant dans les monographies de la Ph. Eur. pour les substances apparentées ayant été adaptées aux principes du guideline ICH Q3A(R2) et du guideline VICH 10, il a été décidé d'utiliser un format similaire pour l'expression des critères d'acceptation. La nouvelle expression des critères d'acceptation par des valeurs numériques sera appliquée aux nouvelles monographies et aux projets de révision majeure, dans la mesure du possible (voir exemple d'un tel essai de substances apparentées en annexe à ce guide de rédaction).

Calcul des teneurs pour cent :

— pour l'impureté B, utilisez la concentration de l'impureté B dans la solution témoin (c),

— pour l'impureté C, multipliez la surface du pic par un facteur de correction de 1,5,

— pour l'impureté H, utilisez la concentration de l'impureté H dans la solution témoin (d) en tenant compte de la teneur assignée en impureté H du ... *SCR*,

— pour les impuretés autres que B, utilisez la concentration du ... dans la solution témoin (a).

Limites :

— *impureté B* : au maximum 0,3 pour cent,

— *impureté C* : au maximum 0,2 pour cent pour la somme des 2 épimères,

— *impureté H à 286 nm* : au maximum 0,15 pour cent,

— *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,

— *somme des impuretés autres que H* : au maximum 0,8 pour cent,

— *total* : au maximum 0,6 pour cent,

— *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.

Previous expression (comparative) of acceptance criteria

The following comparative style will be maintained in existing monographs until they undergo a major revision.

The following example corresponds to a monograph with an Impurities section that lists 7 impurities, 6 of which (A-F) are listed under *Specified impurities* and the 7th (G) under *Other detectable impurities*.

Limits:

— *correction factor*: for the calculation of content, multiply the peak area of impurity A by 2.3;

— *impurity E*: not more than 4 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.4 per cent);

Précédente expression (comparative) des critères d'acceptation

Le style comparatif suivant sera maintenu dans les monographies existantes dans l'attente d'une révision majeure.

L'exemple ci-après correspond à une monographie comportant une section Impuretés qui liste 7 impuretés dont 6 (A-F) sont listées sous *Impuretés spécifiées* et la 7e (G) sous *Autres impuretés décelables*.

Limites :

— *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 2,3,

— *impureté E* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),

— *impurity B*: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.3 per cent);

— *impurities A, C, D, F*: for each impurity, not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);

— *unspecified impurities*: for each impurity, not more than the area of the principal peak / of the peak due to ... / in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.10 per cent);

— *total*: maximum 1.0 per cent;

— *disregard limit*: 0.5 times / the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent) /; disregard any peak with a retention time less than 2 min /; disregard any peak due to the (*Z*)-isomer [the chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques* indicates that peaks due to solvents and reagents or arising from the mobile phase or the sample matrix are disregarded during quantification].

The specified impurity limits are shown in order of decreasing percentage, and where the percentage is the same, in 'alphabetical' order.

— *impurity B*: …….. (0.4 per cent);
— *sum of impurities C and D*: …….. (0.2 per cent);
— *impurity A*: …….. (0.15 per cent);
— *unspecified impurities*: …….. (0.10 per cent);
— *sum of impurities other than B*: …….. (0.3 per cent);
— *disregard limit*: …….. (0.05 per cent).

Alternative wording may be used as follows.

Limits :

— *correction factors*: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity B = 0.5; impurity D = 0.2; impurity F = 0.2; [impurities are listed in alphabetical order]

— *impurities B, C, D*: for each impurity, not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);

— *impurity F*: for the sum of the areas of the 2 peaks, not more than 0.2 per cent of the sum of the areas of the 2 peaks due to ... (0.2 per cent);

— *impurity B* (eluting on the tail of the principal peak): not more than ...;

— *impurity A at 260 nm*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) at 350 nm (0.15 per cent);

— *impurities B, C*: for each impurity, not more than the area due to impurity B in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);

— *any other impurity*: for each impurity, not more than the area of the peak due to ... in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);

— *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),

— *impuretés A, C, D, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

— *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme / du pic dû à ... dans le chromatogramme / obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

— *total* : au maximum 1,0 pour cent,

— *limite d'exclusion* : 0,5 fois / la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) / ; ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention inférieur à 2 min / ; ne tenez pas compte du pic dû à l'isomère (*Z*) [le chapitre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* indique que les pics dus aux solvants ou aux réactifs, ou issus de la phase mobile ou de la matrice de l'échantillon ne sont pas pris en compte dans la quantification].

Les limites en impuretés spécifiées sont indiquées par ordre décroissant de pourcentage puis, pour un même pourcentage, par ordre « alphabétique ».

— *impureté B* : …….. (0,4 pour cent),
— *somme des impuretés C et D* : …….. (0,2 pour cent),
— *impureté A* : …….. (0,15 pour cent),
— *impuretés non spécifiées* : …….. (0,10 pour cent),
— *somme des impuretés autres que B* : …….. (0,3 pour cent),
— *limite d'exclusion* : …….. (0,05 pour cent).

D'autres libellés peuvent être utilisés, comme ci-après.

Limites :

— *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,5 ; impureté D = 0,2 ; impureté F = 0,2 ; [les impuretés sont listées par ordre alphabétique]

— *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

— *impureté F* : pour la somme de la surface des 2 pics, au maximum 0,2 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au ... (0,2 pour cent) ;

— *impureté B* (éluant sur la traînée du pic principal) : au maximum ... ;

— *impureté A à 260 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 350 nm (0,15 pour cent) ;

— *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;

— *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à ... dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;

— *sum of impurities other than B and E*: not more than ...;

— *sum of impurities D and E*: not more than ...;

— *sum of the impurities at 280 nm and impurities A and B at 254 nm*: maximum 0.7 per cent;

— *total*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent);

— *disregard limit*: 0.5 times the area of the peak due to impurity B in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

Limit:

— *impurity A*: maximum 0.3 per cent, calculated from the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) and taking into account the assigned content of impurity A in ... *for system suitability CRS*.

The thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (*2034*) do not apply.

Related substances. Liquid chromatography (*2.2.29*) as described in the test for impurity B with the following modifications.

Injection: 20 µL of test solution (a) and reference solution (a).

Limits:

...

Internal normalisation

Related substances. Liquid chromatography (*2.2.29*): use the normalisation procedure.

…

Limits: see gas chromatography.

Isomer distribution. Liquid chromatography (*2.2.29*) as described under Assay. Use the normalisation procedure.

Identification of peaks: use the chromatogram supplied with ... *CRS* and the chromatogram obtained with the reference solution to identify the peaks due to the 3 isomer groups.

Calculate the percentage content of each of the isomer groups G1, G2 and G3, with reference to the total area of all of the peaks due to the 3 isomer groups, using the chromatogram obtained with the test solution.

Limits:

— *isomer group G1*: 53.0 per cent to 70.0 per cent;

— *isomer group G2*: 3.0 per cent to 11.0 per cent;

— *isomer group G3*: 25.0 per cent to 39.0 per cent.

Supercritical fluid chromatography

This section will be completed at a later date, depending upon the use of this method (*2.2.45*) in monographs.

— *somme des impuretés autres que B et E* : au maximum ... ;

— *somme des impuretés D et E* : au maximum ... ;

— *somme des impuretés à 280 nm et des impuretés A et B à 254 nm* : au maximum 0,7 pour cent ;

— *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

— *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Limite :

— *impureté A* : au maximum 0,3 pour cent, calculé à partir de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et en tenant compte de la teneur assignée en impureté A du ... *pour conformité du système SCR*.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (*2034*) ne s'appliquent pas.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de l'impureté B avec les modifications suivantes.

Injection: 20 µL de solution à examiner (a) et de solution témoin (a).

Limites :

...

Procédé de normalisation

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

…

Limites : voir chromatographie en phase gazeuse.

Distribution des isomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*) comme décrit dans le dosage. Utilisez le procédé de normalisation.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec le ... *SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux 3 groupes d'isomères.

Calculez les teneurs pour cent des groupes isomères par rapport à la surface totale de tous les pics dus aux 3 groupes d'isomères G1, G2 et G3 à partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

— *groupe d'isomères G1* : 53,0 pour cent à 70,0 pour cent,

— *groupe d'isomères G2* : 3,0 pour cent à 11,0 pour cent,

— *groupe d'isomères G3* : 25,0 pour cent à 39,0 pour cent.

Chromatographie en phase supercritique

Cette rubrique sera complétée ultérieurement en fonction de l'utilisation de cette méthode (*2.2.45*) dans les monographies.

SIZE-EXCLUSION CHROMATOGRAPHY

The style given for liquid chromatography is also used for size-exclusion chromatography.

ELECTROPHORESIS

Zone electrophoresis using a supporting medium

Related substances. Zone electrophoresis (*2.2.31*).

Use paper strips / cellulose acetate gel strips as the supporting medium and ... as the electrolyte solution.

Test solution. ...

Reference solution. ...

Apply to the anodic / cathodic side of the strip 5 µL of each solution. Apply an electric field of 20 V/cm for 30 min / until the band corresponding to ... has migrated 10 cm. / Apply an electric field such that the most rapid band migrates at least 30 mm.

Results: ... in the electropherogram obtained with the test solution, any band, apart from the principal band, is not more intense than the band in the electropherogram obtained with the reference solution.

Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)

Related substances. Polyacrylamide gel electrophoresis (*2.2.31*).

Gel dimensions: 0.75 mm thick, about 16 cm square.

Resolving gel: 12 per cent acrylamide.

Sample buffer. [Reducing conditions] *Concentrated SDS-PAGE sample buffer for reducing conditions R* containing 2-mercaptoethanol / dithiothreitol as the reducing agent. [Non-reducing conditions] *Concentrated SDS-PAGE sample buffer R*.

Test solution. Dilute the preparation to be examined in *water R* to obtain a concentration of 1.0 mg/mL. To 1 volume of this solution add 1 volume of the sample buffer.

Reference solution (a). Dissolve the contents of a vial of … *CRS / BRP* in … mL of *water R*. To 1 volume of this solution add 1 volume of the sample buffer.

Reference solution (b). Dissolve the contents of a vial of … *CRS / BRP* in … mL of *water R* and dilute with the same solvent to obtain a concentration of 0.01 mg/mL. To 1 volume of this solution add 1 volume of the sample buffer.

Reference solution (c). Dissolve the contents of a vial of … *CRS / BRP* in … mL of *water R* and dilute with the same solvent to obtain a concentration of 0.002 mg/mL. To 1 volume of this solution add 1 volume of the sample buffer.

Reference solution (d). A solution of molecular mass markers suitable for calibrating SDS-polyacrylamide gels in the range of

CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION

Une présentation semblable à celle indiquée pour la chromatographie liquide est également appliquée à la chromatographie d'exclusion.

ÉLECTROPHORÈSE

Electrophorèse sur support ou électrophorèse de zone

Substances apparentées. Electrophorèse de zone (*2.2.31*).

Utilisez du papier / des bandelettes de gel d'acétate de cellulose comme support et ... comme solution d'électrolyte.

Solution à examiner. …

Solution témoin. …

Déposez du côté anodique / cathodique 5 µL de chaque solution. Appliquez un champ électrique de 20 V/cm pendant 30 min / jusqu'à ce que la bande correspondant à ... se soit déplacée de 10 cm. / Appliquez un champ électrique approprié tel que le composé qui se déplace le plus rapidement migre d'au moins 30 mm.

Résultats : … s'il apparaît, dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner, d'autres bandes que la bande principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin.

Electrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE)

Substances apparentées. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*).

Dimensions du gel : 0,75 mm d'épaisseur, environ 16 cm de côté.

Gel de séparation : 12 pour cent d'acrylamide.

Tampon pour échantillons. [Conditions réductrices] *Tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R* contenant, comme agent réducteur, du 2-mercaptoéthanol / du dithiothréitol. [Conditions non réductrices] *Tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R*.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule de … *SCR/PBR* dans … mL d'*eau R*. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule de … *SCR / PBR* dans … mL d'*eau R* et diluez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration de 0,01 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'une ampoule de … *SCR / PBR* dans … mL d'*eau R* et diluez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration de 0,002 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (d). Solution de marqueurs de masse moléculaire appropriée à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur

10-70 kDa.

Sample treatment: boil for 2 min / heat at 65 °C for 2 min, chill and store on ice.

Application: 20 µL.

Detection: by Coomassie staining / by silver staining.

System suitability:

— reference solution (d): the validation criteria are met;

— a band is seen in the electropherogram obtained with reference solutions (b) and (c).

Results:

— the electropherogram obtained with the test solution shows a single band similar in position to the single band seen in the electropherogram obtained with reference solution (a);

— the electropherogram obtained with the test solution under reducing conditions may show, in addition to the principal band, less intense bands with molecular masses lower than the principal band; no such band is more intense than the principal band in the electropherogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent) and not more than 3 such bands are more intense than the principal band in the electropherogram obtained with reference solution (c) (0.2 per cent).

Capillary electrophoresis

Related substances. Capillary electrophoresis (*2.2.47*).

Test solution. See liquid chromatography.

Reference solution (a). See liquid chromatography.

Reference solution (b). Use … *for system suitability solution CRS* / Dissolve … mg of … *CRS* and … mg of … *impurity CRS* in … mL of … *R* and dilute to … mL with the same solvent.

Capillary:

— *material*: uncoated fused silica;

— *size*: effective length = about / at least 1 m, Ø = 50 µm.

Temperature: 35 °C.

CZE buffer: see liquid chromatography (mobile phase).

Detection: spectrophotometer at 214 nm.

Preconditioning of the capillary: rinse the capillary for 60 min with *0.1 M sodium hydroxide* and for 60 min with the CZE buffer.

Between-run rinsing: rinse the capillary for 10 min with *water R*, for 5 min with *0.1 M sodium hydroxide* and for 10 min with the CZE buffer.

Injection: test solution (a) and the reference solution: / under pressure (3.45 kPa) for 5 s / under vacuum (170 Pa) for 3 s / electrokinetically at … kV for … s / using the following sequence:

l'intervalle de masse moléculaire 10-70 kDa.

Traitement des échantillons : faites bouillir pendant 2 min / chauffez pendant 2 min à 65 °C, refroidissez rapidement et conservez sur de la glace.

Dépôt : 20 µL.

Détection : coloration au Coomassie / à l'argent.

Conformité du système :

— solution témoin (d) : les critères de validation sont satisfaits,

— une bande est visible dans les électrophorégrammes obtenus avec les solutions témoins (b) et (c).

Résultats :

— l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande unique semblable quant à sa position à la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a),

— l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner dans des conditions réductrices peut présenter, en plus de la bande principale, des bandes moins intenses correspondant à des masses moléculaires moins élevées ; aucune de ces bandes n'est plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et au plus 3 de ces bandes peuvent être plus intenses que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Electrophorèse capillaire

Substances apparentées. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*).

Solution à examiner. Voir chromatographie liquide.

Solution témoin (a). Voir chromatographie liquide.

Solution témoin (b). Utilisez la *solution … pour conformité du système SCR* / Dissolvez … mg de … *SCR* et … mg d'*impureté … SCR* dans … mL de … *R* et complétez à … mL avec le même solvant.

Capillaire :

— *matériau* : silice fondue non recouverte,

— *dimensions* : longueur utile = environ / au moins 1 m, Ø = 50 µm.

Température : 35 °C.

Tampon ECZ : voir chromatographie liquide (phase mobile).

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire pendant 60 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, puis pendant 60 min avec le tampon ECZ.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant 10 min avec de l'*eau R*, puis pendant 5 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et pendant 10 min avec le tampon ECZ.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin : / sous pression (3,45 kPa) pendant 5 s / sous vide (170 Pa) pendant 3 s / de manière électrocinétique à … kV pendant … s / selon la

sample injection for 3 s then CZE buffer injection for 1 s.

Migration: apply a field strength of 143 V/cm / a voltage of … kV / a current of … µA /.

Time (min)	Current (µA)
0 - 0.17	0 → 75
0.17 - 15	75 → 130
15 - 40	130
40 - 60	130 → 200

Run time: 60 min / 3 times the migration time of the principal peak in the electropherogram obtained with reference solution (a).

System suitability: see chapter 2.2.47. *Capillary Electrophoresis*. / reference solution (a) [to be included here when all the suitability criteria are evaluated using the same solution]:

— *migration times*: … (*the substance to be examined*) = about 3 min; impurity C = about 5 min / in the electropherogram obtained with reference solution (b);

— *resolution*: minimum 5 between the peaks due to … and impurity C / in the electropherogram obtained with reference solution (b);

— *repeatability*: maximum relative standard deviation of the migration time of … (*the substance to be examined*) of 2 per cent after 4 injections of reference solution (b);

— *peak-to-valley ratio*: minimum 7, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity C and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to … / in the electropherogram obtained with reference solution (b); identify the peaks by comparison with the *Ph. Eur. reference electropherogram of …* ;

— *peak distribution*: the electropherogram obtained with reference solution (a) is / qualitatively and quantitatively similar to the *Ph. Eur. reference electropherogram of …*;

— *height of the largest peak / principal peak*: at least 50 times the height of the baseline noise / in the electropherogram obtained with reference solution (a) /. If necessary, adjust the sample load to give peaks of sufficient height.

Limits: see liquid chromatography.

— *corrected areas*: divide all the peak areas by the corresponding migration times.

Isoelectric focusing

See the monograph *Molgramostim concentrated solution (1641)* for an example.

NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROMETRY (*2.2.33*)

See monographs *Lauromacrogol 400 (2046)* and *Hydroxypropyl starch (2165)* as examples.

séquence suivante : injection de l'échantillon pendant 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

Migration : appliquez un champ électrique de 143 V/cm / appliquez une tension de … kV / un courant de … µA /.

Intervalle (min)	Courant (µA)
0 - 0,17	0 → 75
0,17 - 15	75 → 130
15 - 40	130
40 - 60	130 → 200

Enregistrement : 60 min / 3 fois le temps de migration du pic principal de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : voir chapitre 2.2.47. *Electrophorèse capillaire*. / solution témoin (a) [à indiquer ici si les critères de conformité sont évalués avec la même solution] :

— *temps de migration* : … (*substance à examiner*) = environ 3 min ; impureté C = environ 5 min / dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) ;

— *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus au … et à l'impureté C / dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) ;

— *répétabilité* : écart type relatif du temps de migration du pic principal au maximum de 2 pour cent après injection de la solution témoin (b) 4 fois ;

— *rapport pic/vallée* : au minimum 7, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au … / dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) ; identifiez les pics par comparaison avec l'*électrophorégramme de référence … de la Ph. Eur.* ;

— *distribution des pics* : l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a) est / qualitativement et quantitativement semblable à l'*électrophorégramme de référence … de la Ph. Eur.* ;

— *hauteur du pic le plus haut / du pic principal* : au minimum 50 fois celle du bruit de fond / dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a) /. Si nécessaire, ajustez la durée d'injection pour obtenir des pics de hauteur suffisante.

Limites : voir chromatographie liquide.

— *surfaces corrigées* : divisez la surface des pics par les temps de migration correspondants.

Focalisation isoélectrique

La monographie *Solution concentrée de molgramostim (1641)* présentent un exemple.

SPECTROMÉTRIE DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE (*2.2.33*)

Les monographies *Lauromacrogol 400 (2046)* et *Amidon hydroxypropylé (2165)* présentent un exemple.

RESIDUAL SOLVENTS

See texts *Substances for pharmaceutical use (2034)*, *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use*, *2.4.24. Identification and control of residual solvents* and *5.4. Residual solvents: limiting residual solvent levels in active substances, excipients and medicinal products*.

The title of the test corresponds to the name of the solvent tested for. For cases where a solvent is tested for as an impurity and not as a solvent of recrystallisation, the test is placed with other tests for impurities in alphabetical order.

Benzene (*2.4.24 /, System A*): maximum 2 ppm.

Acetone (*2.4.24 /, System B*): maximum 3.5 per cent.

ORGANIC IMPURITIES

The title of the test corresponds to the name of the substance tested for, given in alphabetical order.

ANIONS, CATIONS, METALS

(in alphabetical order)

Chlorides (*2.4.4*): maximum 10 ppm, determined on solution S [method *2.4.4* states that 15 mL of the prescribed solution is used].

Chlorides (*2.4.4*): maximum 10 ppm.

Dilute 5 mL of solution S to 15 mL with *water R*. / ... and dilute to 50 mL with *water R*.

Fluorides (*2.4.5*): maximum 100 ppm, determined on 0.5 g.

Fluorides: maximum 10 ppm.

Potentiometry (*2.2.36, Method I*).

Test solution. Dissolve 1.000 g in a 10.3 g/L solution of *hydrochloric acid R*, add 5.0 mL of *fluoride standard solution (1 ppm F) R* and dilute to 50.0 mL with a 10.3 g/L solution of *hydrochloric acid R*. To 20.0 mL of the solution add 20.0 mL of *total-ionic-strength-adjustment buffer R* and 3 mL of an 82 g/L solution of *anhydrous sodium acetate R*. Adjust to pH 5.2 with *ammonia R* and dilute to 50.0 mL with *distilled water R*.

Reference solutions. To 0.25 mL, 0.5 mL, 1.0 mL, 2.0 mL and 5.0 mL of *fluoride standard solution (10 ppm F) R* add 20.0 mL of *total-ionic-stregth-adjusment buffer R* and dilute to 50.0 mL with *distilled water R*.

Indicator electrode: fluoride selective.

Reference electrode: silver-silver chloride.

Take into account the addition of fluoride to the test solution for the calculation.

Phosphates (*2.4.11*): maximum 20 ppm.

Dilute 5 mL of solution S to 100 mL with *water R*. / Dissolve 0.10 g in *water R* and dilute to 100 mL with the same solvent.

SOLVANTS RÉSIDUELS

Voir les textes *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*, *2.4.24. Identification et contrôle des solvants résiduels* et *5.4. Solvants résiduels : limitation des taux de solvants résiduels dans les substances actives, les excipients et les médicaments*.

Le titre de l'essai correspond au nom du solvant recherché. Pour les cas où un solvant est recherché en tant qu'impureté et non en tant que solvant de recristallisation, placer l'essai avec les autres recherches d'impuretés (dans l'ordre alphabétique du texte anglais).

Benzène (*2.4.24 /, Système A*) : au maximum 2 ppm.

Acétone (*2.4.24 /, Système B*) : au maximum 3,5 pour cent.

SUBSTANCES ORGANIQUES

Le titre est le nom de la substance recherchée, par ordre alphabétique du texte anglais.

ANIONS, CATIONS, MÉTAUX

(par ordre alphabétique du texte anglais)

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S [la méthode *2.4.4* précise d'utiliser 15 mL de la solution prescrite].

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. / ... et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Fluorures (*2.4.5*) : au maximum 100 ppm, déterminé sur 0,5 g de ... (*substance à examiner*).

Fluorures : au maximum 10 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,000 g d'ascorbate de calcium dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L, ajoutez 5,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. A 20,0 mL de solution, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et 3 mL de solution d'*acétate de sodium anhydre R* à 82 g/L. Ajustez à pH 5,2 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. A respectivement 0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL, 2,0 mL et 5,0 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Tenez compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner pour le calcul.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. / Dissolvez 0,10 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Soluble phosphates: maximum 0.5 per cent, expressed as PO_4.

Test solution. Centrifuge 10.0 g until a clear supernatant is obtained. To 2.00 mL of the supernatant add 20.0 mL of a 10.3 g/L solution of *hydrochloric acid R* and dilute to 100.0 mL with *water R*. To 10.0 mL of this solution add 10.0 mL of *nitro-molybdovanadic reagent R* and dilute to 50.0 mL with *water R*. Allow to stand protected from light for 15 min.

Reference solution. Add 10.0 mL of *nitro-molybdovanadic reagent R* to 10.0 mL of a 143 mg/L solution of *potassium dihydrogen phosphate R* and dilute to 50.0 mL with *water R*. Allow to stand protected from light for 15 min.

Measure the absorbances (*2.2.25*) of the 2 solutions at 400 nm. The absorbance of the test solution is not greater than that of the reference solution.

Sulfates (*2.4.13*): maximum 100 ppm /, determined on solution S.

/ To 5 mL of solution S add 10 mL of *distilled water R*. / Dissolve 0.13 g in 150 mL of *distilled water R* [method *2.4.13* states that 15 mL of the prescribed solution is used].

Sulfate: 27.0 per cent to 31.0 per cent (dried substance).

Dissolve 0.250 g in 100 mL of *water R* and adjust the solution to pH 11 with *concentrated ammonia R*. Add 10.0 mL of *0.1 M barium chloride* and about 0.5 mg of *phthalein purple R*. Titrate with *0.1 M sodium edetate,* adding 50 mL of *ethanol (96 per cent) R* when the colour of the solution begins to change and continuing the titration until the violet-blue colour disappears.

1 mL of *0.1 M barium chloride* is equivalent to 9.606 mg of SO_4.

Ammonium (*2.4.1*): maximum 20 ppm.

Dilute 10 mL of solution S to 15 mL with *water R*. Prepare the standard using 0.1 mL of *ammonium standard solution (100 ppm NH_4) R*.

Ammonium (*2.4.1, Method B*): maximum 200 ppm, determined on 50 mg.

Prepare the standard using 0.1 mL of *ammonium standard solution (100 ppm NH_4) R*.

Arsenic (*2.4.2, Method A*): maximum 2 ppm, determined on 0.5 g / 2.5 mL of solution S.

Arsenic (*2.4.2, Method A*): maximum 4 ppm.

Dissolve 0.50 g in 5 mL of ... *R* and dilute to 50 mL with ... *R*. 25 mL of the solution complies with the test.

Barium. To 15 mL of solution S add 1 mL of *dilute sulfuric acid R*. Allow to stand for 15 min. Any opalescence in the solution is not more intense than that in a mixture of 15 mL of solution S and 1 mL of *distilled water R*.

Calcium (*2.4.3*): maximum 100 ppm, determined with solution S [method *2.4.3* states that 15 mL of the prescribed solution is used].

Phosphates solubles : au maximum 0,5 pour cent, exprimé en PO_4.

Solution à examiner. Centrifugez 10,0 g de ... (*substance à examiner*) jusqu'à obtention d'un surnageant limpide. A 2,00 mL de surnageant, ajoutez 20,0 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de *réactif nitro-molybdovanadique R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.

Solution témoin. Ajoutez 10,0 mL de *réactif nitro-molybdovanadique R* à 10,0 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R à* 143 mg/L, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions à 400 nm. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm /, déterminé avec la solution S.

/ A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau distillée R*. / Dissolvez 0,13 g de ... (*substance à examiner*) dans 150 mL d'*eau distillée R* [la méthode *2.4.13* précise d'utiliser 15 mL de la solution prescrite].

Sulfate : 27,0 pour cent à 31,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de ... (*substance à examiner*) dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* dès le début du virage de l'indicateur et en continuant le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu-violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 50 mg de ... (*substance à examiner*).

Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de ... (*substance à examiner*) / 2,5 mL de solution S.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm.

Dissolvez 0,50 g de ... dans 5 mL de ... *R* et complétez à 50 mL avec de ... *R*. 25 mL de solution satisfont à l'essai.

Baryum. A 15 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer pendant 15 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus fortement prononcée que celle d'un mélange de 15 mL de solution S et de 1 mL d'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S [la méthode *2.4.3* précise d'utiliser 15 mL de la solution prescrite].

Prepare the standard using a mixture of 6 mL of *calcium standard solution (10 ppm Ca) R* and 9 mL of *distilled water R*.

Calcium (*2.4.3*): maximum 200 ppm.

To 5 mL of solution S add 10 mL of a 50 g/L solution of *sodium acetate R* in *distilled water R*. / Dilute 2.6 mL of solution S to 150 mL with *distilled water R*.

Iron (*2.4.9*): maximum 1 ppm, determined on solution S [method *2.4.9* states that 10 mL of the prescribed solution is used].

Iron (*2.4.9*): maximum 20 ppm.

Dilute 5 mL of solution S to 10 mL with *water R*. / Dissolve 0.15 g in 5 mL of ... *R* and dilute to 10 mL with *water R*.

Lead (*2.4.10*): maximum 0.5 ppm.

Magnesium (*2.4.6*): maximum 150 ppm [method *2.4.6* states that 10 mL of the prescribed solution is used].

Dilute 1 mL of solution S to 10 mL with *water R*. Dilute 6.7 mL of this solution to 10 mL with *water R*.

Magnesium and alkaline-earth metals (*2.4.7*): maximum 200 ppm, calculated as Ca and determined on 10.0 g.

/ Use 0.15 g of *mordant black 11 triturate R*. / The volume of *0.01 M sodium edetate* used is not more than 5.0 mL.

Nickel (*2.4.15*): maximum 1 ppm.

Atomic absorption spectrometry

The name of the test is the name of the element to be determined.

Lead: maximum 1 ppm / 50 ppm / 0.1 per cent / 0.10 per cent / 1.0 per cent.

Atomic absorption spectrometry (*2.2.23, Method I* / *II*).

Test solution. Dissolve 2.00 g in … *R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using a solution of … containing 10 µg of Pb per millilitre / using *lead standard solution (10 ppm Pb) R* /, diluting with … *R*.

Source: lead hollow-cathode lamp using a transmission band preferably of 1 nm.

Wavelength: 283.3 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame / furnace.

Atomic emission spectrometry

The name of the test is the name of the element to be determined.

Potassium: maximum 1 ppm / 50 ppm / 0.1 per cent / 0.10 per cent / 1.0 per cent.

Préparez le témoin avec un mélange de 6 mL de *solution à 10 ppm de calcium (Ca) R* et de 9 mL d'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 50 g/L dans de l'*eau distillée R*. / Prélevez 2,6 mL de solution S et complétez à 150 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 1 ppm, déterminé avec la solution S [la méthode *2.4.9* précise d'utiliser 10 mL de la solution prescrite].

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. / Dissolvez 0,15 g de ... (*substance à examiner*) dans 5 mL de ... *R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Magnésium (*2.4.6*) : au maximum 150 ppm [la méthode *2.4.6* précise d'utiliser 10 mL de la solution prescrite].

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 6,7 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et métaux alcalino-terreux (*2.4.7*) : au maximum 200 ppm, calculé en Ca et déterminé sur 10,0 g de ... (*substance à examiner*).

/ Utilisez 0,15 g de *mélange composé au mordant noir 11R*. / Le volume d'*édétate de sodium 0,01 M* utilisé est au maximum de 5,0 mL.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique

Le sous-titre de l'essai est constitué par le nom de l'élément à rechercher.

Plomb : au maximum 1 ppm / 50 ppm / 0,1 pour cent / 0,10 pour cent / 1,0 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I* / *II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,00 g de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir d'une solution de ... contenant 10 µg de Pb par millilitre / à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*/, en la diluant avec du ... *R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation: flamme air-acétylène / four.

Spectrométrie d'émission atomique

Le sous-titre de l'essai est constitué par le nom de l'élément à rechercher.

Potassium : au maximum 1 ppm / 50 ppm / 0,1 per cent / 0,10 pour cent / 1,0 pour cent.

Atomic emission spectrometry (*2.2.22, Method I* / *II*).

Test solution. Dissolve 1.00 g in ... *R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using a solution of ... containing 100 µg of K per millilitre / using *potassium standard solution (100 ppm K) R* /, diluting with ... *R*.

Wavelength: 768 nm.

Method A

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 10 ppm.

12 mL of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Method B

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 20 ppm.

Dissolve 2.0 g in 20 mL of a mixture of 15 volumes of ... *R* and 85 volumes of ... *R*. 12 mL of the solution complies with test B. Prepare the reference solution using *lead standard solution (2 ppm Pb)* obtained by diluting *lead standard solution (100 ppm Pb) R* with a mixture of 15 volumes of ... *R* and 85 volumes of ... *R*.

Method C / D [to be deleted if possible]

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 10 ppm.

2.0 g complies with test C / D. / Use a platinum crucible. / Prepare the reference solution using 2 mL of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Method E

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 1 ppm.

Dissolve 3.0 g in ... *R* and dilute to 30 mL with the same solvent. Carry out the prefiltration. 20 mL of the filtrate complies with test E. Prepare the reference solution using 3 mL of *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Method F

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 20 ppm.

1.0 g complies with test F. Prepare the reference solution using 2 mL of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Method G

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 20 ppm.

0.20 g complies with test G. Prepare the reference solution using 0.4 mL of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Method H

Heavy metals (*2.4.8*): maximum 20 ppm.

Solvent: ... *R*. / *Solvent mixture*: ... *R*, ... *R* (20:80 *V/V*).

/ 0.500 g complies with test H. / Prepare the test solution with the aid of ultrasound. / Prepare the reference solution using 1 mL of

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I* / *II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir d'une solution de ... contenant 100 µg de potassium par millilitre / à partir de la *solution à 100 ppm de potassium (K) R* /, en la diluant avec du ... *R*.

Longueur d'onde : 768 nm.

Essai A

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Essai B

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de … (*substance à examiner*) dans 20 mL d'un mélange de 15 volumes de ... *R* et de 85 volumes de … *R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes de ... *R* et de 85 volumes de … *R*.

Essai C / D [à supprimer si possible]

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de ... (*substance à examiner*) satisfont à l'essai C / D. / Utilisez un creuset de platine./ Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Essai E

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 1 ppm.

Dissolvez 3,0 g de ... (*substance à examiner*) dans ... *R* et complétez à 30 mL avec le même solvant. Procédez à la préfiltration. 20 mL du filtrat satisfont à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 3 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Essai F

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de … (*substance à examiner*) satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Essai G

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,20 g de … (*substance à examiner*) satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 0,4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Essai H

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Solvant: ... *R*. / *Mélange de solvants* : ... *R*, ... *R* (20:80 *V/V*).

/ 0,500 g de ... (*substance à examiner*) satisfait à l'essai H. / Traitez la solution à examiner à l'aide d'ultrasons. / Préparez la

lead standard solution (10 ppm Pb) R. / The substance precipitates after addition of *buffer solution pH 3.5 R*. Dilute to ... mL with ... *R*; the substance re-dissolves completely.

solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*. / La substance précipite après l'addition de *solution tampon pH 3,5 R*. Complétez à ... mL avec du ... *R*, la substance se redissout complètement.

/ It complies with test H with the following modifications.

/ Le … (*substance à examiner*) satisfait à l'essai H avec les modifications suivantes.

Test solution. Dissolve 1.0 g of the substance to be examined in 60 mL of the solvent mixture.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de … (*substance à examiner*) dans 60 mL du mélange de solvants.

Reference solution. Dilute 1 mL of *lead standard solution (10 ppm Pb) R* to 60 mL with the solvent mixture.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et complétez à 60 mL avec le mélange de solvants.

Blank solution. 60 mL of the solvent mixture.

Solution à blanc. 60 mL du mélange de solvants.

OTHER TESTS

Oxidising substances (*2.5.30*): maximum 20 ppm, calculated as H_2O_2.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 20 ppm, calculé en H_2O_2.

Residue on evaporation: maximum 0.05 per cent.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Evaporate 2.0 g to dryness on a water-bath and dry at 100-105 °C for 1 h. The residue weighs a maximum of 1 mg.

Evaporez à siccité au bain-marie 2,0 g de ... (*substance à examiner*) et desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Volatile matter: maximum 0.3 per cent, determined on 1.000 g by heating in an oven at 150 °C for 2 h.

Matières volatiles : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,000 g de … (*substance à examiner*) par chauffage à l'étuve à 150 °C pendant 2 h.

Loss on drying (*2.2.32*): maximum 1.0 per cent / 6.0 per cent to 12.0 per cent /, determined on 1.000 g / 0.100 g / by drying in a desiccator / over *diphosphorus pentoxide R* / *in vacuo* [equivalent to 1.5-2.5 kPa at room temperature] / *in vacuo* at 105 °C / *in vacuo* at 60 °C / in an oven at 105 °C / under high vacuum at 60 °C / at a pressure not exceeding 0.7 kPa / for 30 min [chapter *2.2.32. Loss on drying* states that where the drying temperature is indicated by a single value rather than a range, drying is carried out at the prescribed temperature ± 2 °C].

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent / 6,0 pour cent à 12,0 pour cent, déterminé dans un dessiccateur / en présence de *pentoxyde de diphosphore R* / sous vide [équivalent à 1,5-2,5 kPa à température ambiante] / sous vide à 105 °C / sous vide à 60 °C / à l'étuve à 105 °C / sous vide poussé à 60 °C / sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa / pendant 30 min / ... sur 1,000 g / 0,100 g / de ... (*substance à examiner*) [le chapitre *2.2.32. Perte à la dessiccation* indique que si la température de dessiccation est indiquée par une seule valeur plutôt qu'un intervalle, la dessiccation est effectuée à la température prescrite ± 2 °C].

Loss on drying: maximum 15.0 per cent, determined on 3 mg by thermogravimetry (*2.2.34*). Heat to 200 °C at a rate of 5 °C/min, under a stream of *nitrogen for chromatography R*, at a flow rate of 40 mL/min.

Perte à la dessiccation : au maximum 15,0 pour cent, déterminé par thermogravimétrie (*2.2.34*) sur 3 mg de … (*substance à examiner*). Chauffez jusqu'à 200 °C, en élevant la température à raison de 5 °C/min, sous un courant d'*azote pour chromatographie R* à un débit de 40 mL/min.

Water (*2.5.12*): maximum 2.0 per cent / 4.5 per cent to 5.5 per cent /, determined on 1.00 g / 0.300 g [method *2.5.12* states that, unless otherwise prescribed, Method A is used].

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent / 4,5 pour cent à 5,5 pour cent /, déterminé sur 1,00 g / 0,300 g / de ... (*substance à examiner*), [la méthode *2.5.12* précise d'utiliser le procédé A, sauf indication contraire].

Water (*2.5.12, Method B*): 5.0 per cent to 13.0 per cent, determined on 0.100 g.

Eau (*2.5.12, Procédé B*) : 5,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de ... (*substance à examiner*).

Water (*2.5.32*): maximum 5.0 per cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 5,0 pour cent.

Inject 1.0 mL of a 20.0 mg/mL solution of the substance to be examined in *anhydrous methanol R*.

Injectez 1,0 mL d'une solution de … (*substance à examiner*) à 20,0 mg/mL dans du *méthanol anhydre R*.

Water (*2.5.32*): maximum 0.1 per cent, determined on 0.100 g. Use an oven and heat at 160 °C for 20 min.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,100 g de … (*substance à examiner*). Utilisez une étuve et chauffez à 160 °C pendant 20 min.

Loss on ignition: maximum 8.0 per cent, determined on 1.000 g by ignition / to constant mass / at 900 ± 25 °C.

Perte à la calcination : au maximum 8,0 pour cent, déterminé par calcination à 900 ± 25 °C / jusqu'à masse constante sur 1,000 g de ... (*substance à examiner*).

Sulfated ash (*2.4.14*): maximum 0.1 per cent / (dried substance) /, determined on 1.0 g / on the residue obtained in the test for loss on drying / in a platinum crucible.

Total ash (*2.4.16*): maximum 0.1 per cent (if 1.00 g is tested) / maximum 0.2 per cent, determined on 2.0 g.

BIOLOGICAL METHODS

Microbial contamination

TAMC: acceptance criterion 10^4 CFU/g (*2.6.12*).

TYMC: acceptance criterion 10^2 CFU/g (*2.6.12*).

Absence of *Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence of *Salmonella* (*2.6.13*).

Sterility (*2.6.1*). It complies with the test.

Bacterial endotoxins (*2.6.14*): less than 2 IU/mg / 0.25 IU/mL.

Bacterial endotoxins (*2.6.14*): less than 175/*V* IU/mL, *V* being the maximum recommended dose in millilitres.

Pyrogens (*2.6.8*). It complies with the test. Inject, per kilogram of the rabbit's mass, 1.0 mL of a 0.5 mg/mL solution of the substance to be examined / in ... [specify the nature of the solvent if it is not a 9 g/L solution of sodium chloride].

Inject per kilogram of the rabbit's mass 10 mL of a freshly prepared solution in *water for injections R* containing, per millilitre, 10.0 mg of the substance to be examined and 7.5 mg of ... .

If the subject of the monograph is one for which the biological tests are not carried out in all cases (e.g. antibiotics), the tests are presented in the following way:

Microbial contamination

If intended for use in the manufacture of parenteral preparations:

— TAMC: acceptance criterion 10^2 CFU/g (*2.6.12*).

If not intended for use in the manufacture of parenteral preparations:

— TAMC: acceptance criterion 10^3 CFU/g (*2.6.12*);
— TYMC: acceptance criterion 10^2 CFU/g (*2.6.12*);
— absence of *Escherichia coli* (*2.6.13*);
— absence of *Salmonella* (*2.6.13*).

Bacterial endotoxins (*2.6.14*): less than 2 IU/mg, if intended for use in the manufacture of parenteral preparations without a further appropriate procedure for the removal of bacterial endotoxins.

Bacterial endotoxins (*2.6.14*). If intended for use in the manufacture of parenteral preparations without a further appropriate procedure for the removal of bacterial endotoxins:

— less than 4 IU/g for parenteral preparations having a concentration of less than 100 g/L of ... (*substance to be examined*);

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent / (substance desséchée) /, déterminé sur 1,0 g de ... (*substance à examiner*) / sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation/dans un creuset de platine.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent (si la prise d'essai est 1,00 g) / au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g de ... (*substance à examiner*).

MÉTHODES BIOLOGIQUES

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^4 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

Stérilité (*2.6.1*). Le ... (*substance à examiner*) satisfait à l'essai.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 2 UI/mg / 0,25 UI/mL.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 175/*V* UI/mL, *V* étant la dose maximale recommandée en millilitres.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le ... (*substance à examiner*) satisfait à l'essai. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1,0 mL d'une solution de ... (*substance à examiner*) à 0,5 mg/mL / dans … [précisez la nature du solvant si la solution de chlorure de sodium à 9 g/L n'est pas utilisée].

Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL d'une solution extemporanée contenant, par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*, 10,0 mg de ... (*substance à examiner*) et 7,5 mg de ... .

Si la monographie concerne une substance qui n'est pas soumise dans tous les cas à ces contrôles (par exemple les antibiotiques), les essais sont rédigés de la manière suivante :

Contamination microbienne

Si le ... (*substance à examiner*) est destiné à la fabrication de préparations parentérales :

— DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si le ... (*substance à examiner*) n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :

— DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
— DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),
— absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),
— absence de salmonelles (*2.6.13*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 2 UI/mg, si le ... (*substance à examiner*) est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Si le ... (*substance à examiner*) est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes :

— moins de 4 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en .. (*substance à examiner*) est inférieure à 100 g/L,

— less than 2.5 IU/g for parenteral preparations having a concentration of 100 g/L or more of ... (*substance to be examined*).

Pyrogens (*2.6.8*). If intended for use in the manufacture of parenteral preparations without a further appropriate procedure for the removal of pyrogens, it complies with the test for pyrogens. Inject per kilogram of the rabbit's mass 1.0 mL …

SPECIAL GRADE OF A SUBSTANCE

Tests that apply to a grade for special purposes are placed in the usual order and worded as follows:

Aluminium (*2.4.17*): maximum 0.2 ppm, if intended for use in the manufacture of dialysis / haemodialysis / haemofiltration solutions.

Prescribed solution. Dissolve 20 g in 100 mL of *water R* and add 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R*.

Reference solution. Mix 2 mL of *aluminium standard solution (2 ppm Al) R*, 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R* and 98 mL of *water R*.

Blank solution. Mix 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R* and 100 mL of *water R*.

Aluminium. To 10 mL of solution S add 2 mL of *ammonium chloride solution R* and 1 mL of *dilute ammonia R1*. Heat to boiling. No turbidity or precipitate is formed.

If intended for use in the manufacture of parenteral preparations or dialysis / haemodialysis / haemofiltration solutions, the above test is replaced by the following test for aluminium (*2.4.17*): maximum 1 ppm.

Prescribed solution. Dissolve 4 g in 100 mL of *water R* and add 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R*.

Reference solution. Mix 2 mL of *aluminium standard solution (2 ppm Al) R*, 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R* and 98 mL of *water R*.

Blank solution. Mix 10 mL of *acetate buffer solution pH 6.0 R* and 100 mL of *water R*.

Potassium: maximum 500 ppm, if intended for use in the manufacture of parenteral preparations or dialysis / haemodialysis / haemofiltration solutions, determined …

ASSAY

The accuracy with which the amount taken for the assay is to be measured is indicated by the number of decimal places (see GENERAL NOTICES: chapter *1* of the Ph. Eur.).

Equivalents. Equivalents are calculated from the relative molecular mass before rounding off and then rounded off to the required number of significant figures.

A mathematical expression used to calculate the result is sometimes given.

— moins de 2,5 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en .. (*substance à examiner*) est supérieure ou égale à 100 g/L.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le ... (*substance à examiner*) destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1,0 mL …

QUALITÉS SPÉCIALES D'UN PRODUIT

Si un essai s'applique uniquement à une qualité spéciale d'un produit, il est placé suivant l'ordre habituel et le libellé suivant est utilisé :

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,2 ppm, si le ... (*substance à examiner*) est destiné à la préparation de solutions pour dialyse / hémodialyse / hémofiltration.

Solution prescrite. Dissolvez 20 g de ... (*substance à examiner*) dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Aluminium. A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution de chlorure d'ammonium R* et 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition. Il ne se produit ni trouble ni précipité.

Si le … (*substance à examiner*) est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou de solutions pour dialyse / hémodialyse / hémofiltration, l'essai prescrit ci-dessus est remplacé par l'essai suivant de l'aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm.

Solution prescrite. Dissolvez 4 g de ... (*substance à examiner*) dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Potassium : au maximum 500 ppm, si le ... (*substance à examiner*) est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou de solutions pour dialyse / hémodialyse / hémofiltration, déterminé par …

DOSAGE

La précision de la prise d'essai est indiquée par le nombre de décimales (voir PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES : chapitre *1* de la Ph. Eur.).

Equivalent. L'équivalent calculé à partir des masses moléculaires relatives non arrondies est arrondi au nombre approprié de chiffres significatifs.

Les résultats peuvent être exprimés à l'aide d'une expression mathématique.

The text of the assay is written in the imperative. When titrimetric methods are described, the volume of the indicator to be used is given in millilitres, not in drops. Colour changes of indicators are defined in the list of reagents; in monographs, the colour change is not specified unless it is different from that given in the reagents list or if the indicator undergoes more than one colour change.

Le texte du dosage est rédigé à l'impératif. Dans la description des méthodes titrimétriques, le volume de la solution d'indicateur à utiliser est indiqué en millilitres et non en gouttes. Les changements de couleur des indicateurs sont définis dans la liste des réactifs ; dans les monographies, le changement de couleur de l'indicateur n'est indiqué que s'il diffère de celui donné dans la liste des réactifs ou si l'indicateur présente plusieurs changements de couleur.

Acidimetry and alkalimetry

Dissolve 0.200 g / without heating / in 20 mL of *... R*. Add 0.1 mL of *... solution R* (*indicator*). Titrate with ... *M* … / until the colour changes from ... to ... / until a … colour is obtained / determining the end-point potentiometrically (*2.2.20*).

1 mL of ... *M* ... is equivalent to 24.18 mg of ... (*molecular formula of the substance to be examined*).

Dissolve 0.250 g in 50 mL of *ethanol (96 per cent) R* and add 1.0 mL of *0.1 M hydrochloric acid* / in a mixture of 5.0 mL of *0.01 M hydrochloric acid* and 50 mL of *ethanol (96 per cent) R*. Carry out a potentiometric titration (*2.2.20*), using *0.1 M sodium hydroxide*. Read the volume added between the 2 points of inflexion.

1 mL of *0.1 M sodium hydroxide* is equivalent to 33.63 mg of ... (*molecular formula of the substance to be examined*).

Primary aromatic amino-nitrogen

Carry out the determination of primary aromatic amino-nitrogen (*2.5.8*), using 0.250 g and determining the end-point electrometrically.

1 mL of *0.1 M sodium nitrite* is equivalent to 27.03 mg of ... (*molecular formula of the substance to be examined*).

Non-aqueous titration

Dissolve 0.150 g in 40 mL of *anhydrous acetic acid R* / in a mixture of 10 mL of *... R* and 20 mL of *... R*. Titrate with *0.1 M perchloric acid*, determining the end-point potentiometrically (*2.2.20*) / using 0.1 mL of *... solution R* as indicator / until the colour changes from ... to ... / until a colour ... is obtained.

1 mL of *0.1 M perchloric acid* is equivalent to 20.07 mg of ... (*molecular formula of the substance to be examined*).

Complexometric titration

Dissolve 0.200 g in 50 mL of *... R*. Carry out the complexometric titration of calcium / magnesium etc. (*2.5.11*).

1 mL of *0.1 M sodium edetate* is equivalent to 21.82 mg of ... (Ca / Mg / *molecular formula of the substance to be examined* / $CaCl_2,2H_2O$).

Acidimétrie/alcalimétrie

Dissolvez / sans chauffer / 0,200 g de ... (*substance à examiner*) dans 20 mL de *... R*. Titrez par le ... *M* en présence de 0,1 mL de *solution de ... R* / jusqu'à virage du ... au ... / jusqu'à obtention d'une couleur … / Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de ... *M* correspond à 24,18 mg de ... (*formule brute de la substance à examiner*).

Dissolvez 0,250 g de ... (*substance à examiner*) dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* / dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,63 mg de ... (*formule brute de la substance à examiner*).

Azote aminé primaire aromatique

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,250 g de ... (*substance à examiner*). Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 27,03 mg de ... (*formule brute de la substance à examiner*).

Dosage en milieu non aqueux

Dissolvez 0,150 g de ... (*substance à examiner*) dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R* / dans un mélange de 10 mL de *... R* et de 20 mL de *... R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de ... R* / jusqu'à virage du ... au ... / jusqu'à obtention d'une couleur … / Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,07 mg de ... (*formule brute de la substance à examiner*).

Dosage par complexométrie

Dissolvez 0,200 g de ... (*substance à examiner*) dans 50 mL de *... R*. Effectuez le dosage du calcium / magnésium etc. ... par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,82 mg de ... (Ca / Mg / *formule brute de la substance à examiner* / $CaCl_2,2H_2O$).

Assay by UV absorption

(a) Using a chemical reference substance

Dissolve 0.500 g in ... *R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Dilute 10.0 mL of the solution to 100.0 mL with ... *R*. Prepare a standard solution in the same manner using 0.500 g of ... *CRS*. Measure the absorbances (*2.2.25*) of the 2 solutions at the absorption maximum at 285 nm using ... *R* as the compensation liquid [the compensation liquid is stated if it is different from the solvent used to prepare the solutions].

(b) Without a chemical reference substance

... Measure the absorbance (*2.2.25*) at the absorption maximum at 285 nm.

Calculate the content of ... (*molecular formula of the substance to be examined*) taking the specific absorbance to be 375.

Assay of antibiotics

Carry out the microbiological assay of antibiotics (*2.7.2*).

If the chemical reference substance is a different salt, ester, base from the substance to be examined, indicate the name of the CRS.

Carry out the microbiological assay of antibiotics (*2.7.2*). Use ... *CRS* as the chemical reference substance.

Liquid chromatography

The same drafting style as for a test is used for the description of the solutions and the chromatographic system.

Liquid chromatography (*2.2.29*) as described in the test for related substances / with the following modification(s).

In this case, the description of the preparation of the solutions and the operating conditions is only indicated in the test for related substances; in the assay itself, it suffices to specify when necessary the volumes injected and the system suitability criteria required for the assay (chapter *2.2.46. Chromatographic separation techniques* states that unless otherwise indicated in an individual monograph, the requirements figuring in this chapter for repeatability must be satisfied).

Expression of system suitability conditions may be specific for assays:

Injection: test solution and reference solution (b).

System suitability: / reference solution (a) [to be included here when all the suitability criteria are evaluated using the same solution]:

— *resolution*: minimum 1.25 between the peak due to ... (1st peak) and the peak due to ... (2nd peak);

— *symmetry factor*: maximum 1.25 for the peak due to ...;

— *repeatability*: reference solution (a) / maximum relative standard deviation of 0.85 per cent determined on 6 injections / of reference solution (a).

Dosage par absorption en lumière ultraviolette

(a) En présence d'une substance chimique de référence

Dissolvez 0,500 g de ... (*substance à examiner*) dans du ... *R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du … *R*. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 0,500 g de … *SCR*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions, au maximum d'absorption à 285 nm, en utilisant du … *R* comme liquide de compensation [mentionner le liquide de compensation uniquement si le solvant utilisé diffère de celui qui a servi à préparer les solutions].

(b) Sans substance chimique de référence

... Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 285 nm.

Calculez la teneur en ... (*formule brute de la substance à examiner*) en prenant 375 comme valeur de l'absorbance spécifique.

Titrage des antibiotiques

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

Si la substance chimique de référence est un sel, ester, base, différent de la substance à examiner, indiquer le nom de la SCR.

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). Utilisez le ... *SCR* comme substance chimique de référence.

Chromatographie liquide

Pour la description des solutions et du système chromatographique, utilisez les mêmes libellés que pour un essai.

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées / avec la(les) modification(s) suivante(s).

Dans ce cas, la description de la préparation des solutions et des conditions opératoires est uniquement indiquée dans l'essai des substances apparentées ; dans le dosage lui-même, il convient de préciser si nécessaire les volumes injectés et les critères de conformité du système requis pour le dosage (le chapitre *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique* indique que sauf indication contraire dans la monographie, les exigences sur la répétabilité figurant dans ce chapitre doivent être satisfaites).

L'expression des critères de conformité du système peut être spécifique aux dosages :

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Conformité du système : / solution témoin (a) [à indiquer ici si tous les critères de conformité sont évalués avec la même solution] :

— *résolution* : au minimum 1,25 entre le pic dû à ... (1er pic) et le pic dû à ... (2e pic),

— *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à ... ,

— *répétabilité* : solution témoin (a) / écart type relatif au maximum de 0,85 pour cent déterminé sur 6 injections / de la solution témoin (a).

/ Calculate the percentage contents of ..., ... and ... using the following expressions: .../ taking into account the assigned content of ... *CRS* / and a conversion factor of 1.335.

/ Calculate the percentage content of $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ / using the chromatogram obtained with reference solution (a) and [the chromatogram should only be specified where more than one reference solution is used in the assay.] / taking into account the assigned content of *cefalotin sodium CRS*.

Calculate the content of human glucagon ($C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$) taking into account the assigned content of $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$ in *human glucagon CRS*.

Gas chromatography

The same drafting style as for a test is used for the description of the solution and the chromatographic system.

Gas chromatography (*2.2.28*) as described in the test for related substances / with the following modification(s).

In this case, the description of the preparation of the solutions and the operating conditions is only indicated in the test for related substances; in the assay itself, it suffices to specify the volumes injected and the system suitability criteria required for the assay (chapter *2.2.46. Chromatographic separation techniques* states that unless otherwise indicated in an individual monograph, the requirements figuring in this chapter for repeatability must be satisfied).

Injection: 1 µL / the chosen volume of test solution (a) and of the reference solution [this must be avoided as much as possible in the monographs].

Injection: 1 µL. / 1 µL of the test solution and reference solution (b).

Calculate the content of … (*molecular formula*) in the substance to be examined.

Biological assays

The estimated / potency / content is not less than 80 per cent and not more than 125 per cent of the stated / potency / content. The confidence limits (P = 0.95) are not less than 70 per cent and not more than 140 per cent of the estimated / potency / content.

STORAGE

The articles described in the Ph. Eur. are stored in such a way as to prevent contamination and, as far as possible, deterioration. Where special conditions of storage are recommended (in particular the type of container and limits of temperature) they are stated in the monograph (see chapter *1.4* of GENERAL NOTICES). Information regarding storage may be included in the general monographs that are applicable to an individual monograph. Additional information necessary for the interpretation of the requirements is

/ Calculez la teneur pour cent en ..., en ... et en ... à l'aide des expressions suivantes : ... / en tenant compte de la teneur assignée du ... *SCR* / et du facteur de conversion de 1,335.

/ Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ / en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et [spécifier le chromatogramme seulement quand plusieurs solutions de référence sont utilisées dans le dosage.] / en tenant compte de la teneur assignée de la *céfalotine sodique SCR*.

Calculez la teneur en glucagon humain ($C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$) en tenant compte de la teneur assignée en $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$ du *glucagon humain SCR*.

Chromatographie en phase gazeuse

Pour la description des solutions et du système chromatographique, utilisez les mêmes libellés que pour un essai.

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées / avec la(les) modification(s) suivante(s).

Dans ce cas, la description de la préparation des solutions et des conditons opératoires est uniquement indiquée dans l'essai des substances apparentées ; dans le dosage lui-même, il convient de préciser les volumes injectés et les critères de conformité du système requis pour le dosage (le chapitre *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique* indique que sauf indication contraire dans la monographie, les exigences sur la répétabilité figurant dans ce chapitre doivent être satisfaites).

Injection : 1 µL / le volume choisi de la solution à examiner et de la solution témoin [cette mention est à éviter autant que possible dans les monographies].

Injection : 1 µL. / 1 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Calculez la teneur en … (*formule brute*) de la substance à examiner.

Dosages biologiques

L'activité / la teneur / estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité / la teneur / déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 40 pour cent ni supérieures à 140 pour cent de l'activité / la teneur / estimée.

CONSERVATION

Les produits sont conservés dans des conditions permettant d'éviter toute souillure et, dans la mesure du possible, toute altération. Lorsque des conditions spéciales de conservation sont recommandées (notamment type de récipient et limites de température), elles sont indiquées dans la monographie (voir chapitre *1.4* des PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES). Les monographies générales applicables à une monographie spécifique peuvent indiquer des informations sur la conservation.

specified in the individual monograph.

Under nitrogen / under vacuum / under an inert gas /

in a well-filled

airtight / sealed

dust-proof

tamper-proof

single-dose / multidose

non-metallic / plastic / glass

container / ampoule / bottle

protected from light

at a temperature not exceeding ... °C / at a temperature of 2 °C to 8 °C / at – 20 °C or below.

For products available in sterile and non-sterile grades:

In an airtight container. If the substance is sterile, store in a sterile, airtight, tamper-proof container.

LABELLING

Information regarding labelling may be included in the general monographs that are applicable to an individual monograph. Additional information necessary for the interpretation of the requirements is specified in the individual monograph.

For substances where application of a biological safety test, or some other test, depends on a label statement, the following wordings may be used.

The label states:

— where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of parenteral preparations;

— where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of dialysis solutions;

— where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of haemodialysis solutions.

IMPURITIES

Wherever possible, information is given on the known and potential impurities limited by the prescribed tests. If possible, the IMPURITIES section includes the information (invariable titles, even if there is only one substance listed): '*Specified impurities*' and '*Other detectable impurities*' (see in particular chapter 1.4 of GENERAL NOTICES and texts *Substances for pharmaceutical use (2034)* and 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use)*. The IMPURITIES section may also be subdivided according to the method of analysis of impurities: *by liquid chromatography / by thin-layer chromatography... (see monograph Potassium clavulanate (1140))*.

Toute information supplémentaire nécessaire pour l'interprétation des exigences est précisée dans la monographie spécifique.

Sous azote / sous vide / sous gaz inerte /

bien rempli

étanche / scellé

sous emballage protecteur

à fermeture inviolable

unidose / multidose

en matière non métallique / de matière plastique / de verre

en récipient / ampoule / bouteille

à l'abri de la lumière

à une température ne dépassant pas … °C / à une température de 2 °C à 8 °C / à une température inférieure ou égale à – 20 °C.

Dans le cas de produits qui existent en qualités stérile et non-stérile :

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

Les monographies générales applicables à une monographie spécifique peuvent indiquer des informations sur l'étiquetage. Toute information supplémentaire nécessaire pour l'interprétation des exigences est précisée dans la monographie spécifique.

Dans le cas de substances où l'application d'un essai de sécurité biologique, ou un autre essai, dépend des indications figurant sur l'étiquette, les libellés suivants peuvent être utilisés.

L'étiquette indique :

— dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,

— dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse,

— dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour hémodialyse.

IMPURETÉS

Chaque fois qu'il est possible, les monographies présentent des informations sur les impuretés (connues ou potentielles) dont on sait qu'elles sont contrôlées par les essais prescrits. La rubrique IMPURETÉS indique si possible les mentions (titres invariables, même si une seule substance est listée) : « *Impuretés spécifiées* » et « *Autres impuretés décelables* » (voir notamment le chapitre 1.4 des PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES et les textes *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*). Elle peut aussi comporter une subdivision selon la méthode de recherche des impuretés : *par chromatographie liquide / par chromatographie sur couche mince... (voir monographie Potassium (clavulanate de) (1140))*.

IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, F, G.

Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): *E. / Y, Z, AA, BB, CC.*

When the test for related substances comprises more than one test (A and B), the following wording may be used to indicate this.

IMPURITIES

Test A

Specified impurities: A, B, C, D, E, F, O, P, Q, R.

/ *Other detectable impurities* (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use*) *: H.*

/ *Other detectable impurities* (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use*) *: H.* [when thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* do not apply.]

Test B

Specified impurities: A, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

For naming of impurities refer to chapter II GENERAL NOTES, 'Name of impurities' section.

Information about impurities includes: graphic formula, chemical name (in accordance with IUPAC nomenclature rules) and, when appropriate, trivial name (following and within parentheses). If an impurity is the subject of a monograph, the graphic formula and chemical name are introduced and the title of the monograph is given in parentheses. Impurities that have a common structural element with small differences in the presence and/or position of substituents are now represented individually with complete graphic formulae (they are no longer grouped under a common graphic formula with substituents R1, R2, etc.).

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, F, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E. / Y, Z, AA, BB, CC.*

Dans le cas où plusieurs essais (A et B) constituent l'essai des substances apparentées, le libellé suivant est utilisé pour les expliciter.

IMPURETÉS

Essai A

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, O, P, Q, R.

/ *Autres impuretés décelables* (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : H.*

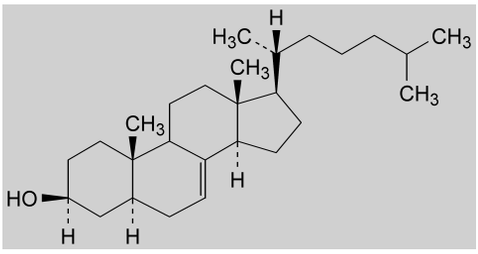
/ *Autres impuretés décelables* (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : H.* [quand les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.]

Essai B

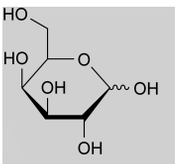
Impuretés spécifiées : A, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

Pour l'intitulé des impuretés, se reporter au chapitre II GÉNÉRALITÉS, section « Intitulé des impuretés ».

Les informations fournies pour chaque impureté comprennent la formule développée et la dénomination chimique (conforme aux règles de nomenclature IUPAC). Dans les cas appropriés, une dénomination triviale peut également figurer à la suite et entre parenthèses. Lorsqu'une impureté correspond à une substance faisant l'objet d'une monographie, la formule développée et la dénomination chimique sont indiquées et le titre de la monographie figure entre parenthèses. Les impuretés qui possèdent une même structure de base et ne diffèrent entre elles que par la présence et/ou la position de substituants de petite taille, sont représentées entièrement (on n'utilise plus une formule développée unique avec des substituants R1, R2, etc.).



A. cholest-7-en-3β-ol (lathosterol),



C. D-galactopyranose (galactose),

D. unidentified impurity,

CH_3-OH

F. methanol.

When an impurity is deleted from the IMPURITIES section of a monograph that has already been published in the Ph. Eur. or of a draft monograph not yet published in the Ph. Eur., the letters assigned to the remaining impurities are not changed.

FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS

This title is followed by the following wording to be adapted depending on the case.

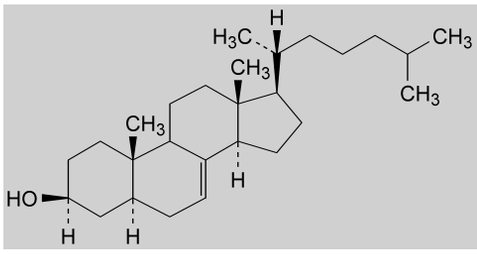
This section provides information on characteristics that are recognised as being relevant control parameters for one or more functions of the substance when used as an excipient (see chapter 5.15). Some of the characteristics described in the Functionality-related characteristics section may also be present in the mandatory part of the monograph since they also represent mandatory quality criteria. In such cases, a cross-reference to the tests described in the mandatory part is included in the Functionality-related characteristics section. Control of the characteristics can contribute to the quality of a medicinal product by improving the consistency of the manufacturing process and the performance of the medicinal product during use. Where control methods are cited, they are recognised as being suitable for the purpose, but other methods can also be used. Wherever results for a particular characteristic are reported, the control method must be indicated.

The following characteristics may be relevant for ... (the substance to be examined) used as binder, diluent or disintegrant.

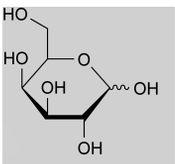
Particle-size distribution (*2.9.31* or *2.9.38*).

Bulk and tapped density (*2.9.34*).

Specific surface area (*2.9.26, Method I*). Determine the specific area in the P/P_0 range of 0.05 to 0.15.



A. cholest-7-én-3β-ol (lathostérol),



C. D-galactopyranose (galactose),

D. impureté non identifiée,

CH_3-OH

F. méthanol.

Quand une impureté est supprimée de la section IMPURETÉS d'une monographie déjà publiée dans la Ph. Eur. ou d'un projet de monographie non encore publiée dans la Ph. Eur., la classification par lettre des impuretés restantes n'est pas modifiée.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Ce titre est suivi du libellé introductif suivant à adapter selon les cas.

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligaroire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires. Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le ... (substance à examiner) utilisé comme liant, diluant ou désagrégeant.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique du produit en vrac et après tassement (*2.9.34*).

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*). Déterminez la surface spécifique dans l'intervalle P/P_0 allant de 0,05 à 0,15.

Sample outgassing: 2 h at 40 °C.

Viscosity (see Tests).

CHROMATOGRAMS

When a draft monograph is published in Pharmeuropa, one or more representative chromatograms accompany the draft wherever possible, even though these may not be intended for publication in the definitive version of the monograph in the Ph. Eur. This is of great help for users in evaluating the proposed methods and acceptance criteria, particularly where chemical reference substances are not yet available. The monograph refers to such representative chromatograms with an indication for users on criteria for judging suitability.

The Secretariat of the EDQM can provide advice on the preferred format for electronic files of chromatograms to be published. There should be no peak names on the peaks. Peaks are numbered (numbers indicated above the peaks, or otherwise to their right) with the meaning of the numbers given as a legend of the chromatogram (names of impurities, etc.).

If a chromatogram is not to be published in the Ph. Eur., it is preceded by the following declaration.

The following chromatogram is shown for information but will not be published in the European Pharmacopoeia.

Figures to be centered

Figure XXXX.-1. – *Chromatogram for the test for related substances / of ... (the substance to be examined): solution of ... spiked with impurities A, B, C and D / ... spiked with impurities A, B, C and D / ... CRS / reference solution (a) / blank solution*

Figure 0465.-2. – *Chromatogram for the test for impurity E of ... (the substance to be examined) : reference solution (d)*

Figure 1716.-1. – *Chromatogram for the test for related substances: closantel sodium dihydrate for system suitability CRS*

It is recommended to indicate the type of solution used to obtain the chromatogram:

test solution spiked with impurities …, … g/L solution of a commercial sample of the substance.

In certain cases it may be necessary to use a chromatogram for the validation of test results; the phrase 'the following chromatogram is shown for information ...' must not be included.

System suitability:

— the 15 fatty acids to be tested are satisfactorily identified from the chromatogram shown in Figure 1192.-1.

Dégazage de l'échantillon : 2 h à 40 °C.

Viscosité (voir Essai).

CHROMATOGRAMMES

Quand un projet de monographie est publié dans Pharmeuropa, un ou plusieurs chromatogrammes représentatifs peuvent figurer dans le texte, même s'il n'est pas prévu de joindre ces chromatogrammes dans la version définitive de la monographie publiée dans la Ph. Eur. Ceci permet d'aider les utilisateurs pour évaluer les méthodes proposées et les critères d'acceptation, notamment quand des substances chimiques de référence ne sont pas encore disponibles. La monographie doit présenter une référence à ces chromatogrammes représentatifs avec des indications permettant aux utilisateurs d'évaluer leur pertinence.

Le Secrétariat de la DEQM peut fournir des indications sur les formats acceptables pour les fichiers électroniques de chromatogrammes à publier. Il ne doit pas y avoir de noms sur les pics. Les pics doivent être numérotés (numéros indiqués au-dessus des pics, sinon à droite des pics) et leur signification indiquée en légende (nom des impuretés, etc.).

S'il est prévu de ne pas publier un chromatogramme dans la Ph. Eur., celui-ci est précédé par l'avertissement suivant.

Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la Pharmacopée Européenne.

Centrer les figures

Figure XXXX.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des substances apparentées / du ... (substance à examiner) : solution de ... dopé/e avec les impuretés A, B, C et D / ... dopé/e avec les impuretés A, B, C et D / ... SCR / solution témoin (a) / solution à blanc*

Figure 0465.-2. – *Chromatogramme pour l'essai de l'impureté E de ... (substance à examiner) : solution témoin (d)*

Figure 1716.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des substances apparentées : closantel sodique dihydraté pour conformité du système SCR*

Il est recommandé d'indiquer le type de solution utilisée pour obtenir le chromatogramme :

solution à examiner dopée avec les impuretés …, solution d'un échantillon commercial de la substance à … g/L.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'utiliser un chromatogramme pour valider les résultats d'un essai ; l'avertissement « le chromatogramme suivant est présenté pour information ... » ne doit pas être indiqué.

Conformité du système :

— les 15 acides gras à examiner sont convenablement identifiés à partir du chromatogramme de la figure 1192.-1.

When a chromatogram is provided with the CRS, the chromatographic conditions used are described on the chromatogram.

IV. GLOSSARY

General wording

- quality management system.

Methods

- 'semi-micro determination of water' not 'Karl Fischer titration',
- 'determination of nitrogen by sulfuric acid digestion' not 'Kjeldahl method'.

Reagents

- '*potassium iodobismuthate solution R*' not 'Dragendorff reagent'.

Apparatus

- 'long-necked combustion flask' not 'Kjeldahl flask',
- 'conical flask' not 'Erlenmeyer flask',
- 'beaker' not 'bécher' (= '*vase à précipiter*' in French),
- 'tapered glass pipette' not 'Pasteur pipette',
- 'evaporating dish' (= '*cristallisoir*' in French),
- 'gas burner' not 'Bunsen burner',
- vortex mixer,
- autosampler,
- magnetic stirrer.

V. REAGENTS

When the quality of a reagent substance is critical for its intended use it must be carefully defined, where necessary by prescribing appropriate tests to demonstrate its suitability. Normally analytical grade reagents are employed, in which case it is sufficient to give the name of the reagent, the CAS number and its formula.

Reagents in aqueous solution in chapter 4.1 of the Ph. Eur. are prepared using *water R*. Reagent solutions used in the limit tests for barium, calcium and sulfates are prepared using *distilled water R*. Where the name of the solvent is not stated, an aqueous solution is intended.

The concentration of volumetric solutions (see chapter 4.2.2 of the Ph. Eur.) is indicated in terms of molarity. Solutions more dilute than those described are obtained by dilution with *carbon dioxide-free water R* of the least-concentrated solution that describes a standardisation and therefore do not need to be defined. The correction factors of these solutions are the same as those from which the dilutions were prepared.

Quand un chromatogramme est fourni avec la SCR, les conditions chromatographiques sont indiquées sur le chromatogramme.

IV. GLOSSAIRE

Termes généraux

- système de management de la qualité.

Méthodes

- « semi-microdosage de l'eau » et non « dosage par Karl-Fischer »,
- « dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique » et non « dosage de Kjeldahl ».

Réactifs

- « *solution d'iodobismuthate de potassium R* » et non « réactif de Dragendorff ».

Appareillages

- « matras à minéralisation » et non « ballon de Kjeldahl »,
- « fiole conique » et non « erlenmeyer »,
- « vase à précipiter » et non « bécher » (= « beaker » en anglais),
- « pipette de verre effilée » et non « pipette Pasteur »,
- « cristallisoir » (= « evaporating dish » en anglais),
- « brûleur à gaz » et non « bec Bunsen »,
- mélangeur de type vortex,
- auto-échantilloneur,
- agitateur magnétique.

V. RÉACTIFS

Lorsque la qualité d'un réactif est critique pour l'usage auquel il est destiné, il importe de bien définir la qualité requise, au besoin en prescrivant des essais permettant de démontrer que le réactif est de qualité adéquate. En règle générale, toutefois, les réactifs utilisés sont de qualité analytique et il suffit d'indiquer leur nom, leur numéro CAS et leur formule.

Les réactifs en solution aqueuse du chapitre 4.1 de la Ph. Eur. sont préparés avec de l'*eau R*. Les solutions de réactifs utilisées dans les essais limites du baryum, du calcium et des sulfates, doivent être préparées à partir d'*eau distillée R*. Lorsque le nom du solvant n'est pas mentionné, il s'agit d'une solution aqueuse.

La concentration des solutions titrées (voir chapitre 4.2.2 de la Ph. Eur.) est indiquée en termes de molarité. Les solutions titrées de titre inférieur à celui des solutions décrites dans ce chapitre sont préparées par dilution de la solution la moins concentrée présentant une détermination du titre, avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et n'ont pas besoin d'être définies. Les facteurs de correction de ces solutions sont les mêmes que ceux des solutions titrées utilisées pour leur préparation.

Anethole. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148.2). *XXXXXXX*. [4180-23-8]. 1-Methoxy-4-(propen-1-yl)benzene.

Content: minimum 99.0 per cent.

White or almost white, crystalline powder, practically insoluble in water, freely soluble in anhydrous ethanol, soluble in ethyl acetate and in light petroleum.

d_{20}^{20} : about 1.451 / 1.450 to 1.452.

n_D^{20} : about 1.56.

$[\alpha]_D^{20}$: + 15 to + 17 /, determined on a 10 g/L solution / in *ethanol (96 per cent) R*.

$A_{1\,cm}^{1\%}$: 60 to 68, determined at 278 nm in *ethanol (96 per cent) R*.

Absorbance (*2.2.25*): 690 to 720 / maximum 0.07, determined at 233 nm using a 0.01 g/L solution in *methanol R*.

Absorbance (*2.2.25*). A 0.01 g/L solution in *ethanol (96 per cent) R* shows an absorption maximum at 214 nm.

bp: about 230 °C / 229 °C to 231 °C.

mp: about 94 °C /, with decomposition / 92 °C to 95 °C.

Sulfated ash (*2.4.14*) : maximum 0.05 per cent.

Minimum transmittance (*2.2.25*) using *water R* as compensation liquid: 50 per cent at 210 nm, 85 per cent at 220 nm, 98 per cent at 240 nm.

Chromatography. Thin-layer chromatography (*2.2.27*) as prescribed in the monograph *Roman chamomile flower (0380)*: apply 10 µL of a 0.25 g/L solution in *methanol R*; the chromatogram shows in the upper third a principal zone of yellowish fluorescence.

... used in gas chromatography complies with the following additional test.

Assay. Gas chromatography (*2.2.28*) as prescribed in the monograph *Anise oil (0804)*.

Test solution. The substance to be examined / Dissolve 10.0 mg of ... in *... R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Content: minimum 98.5 per cent, calculated by the normalisation procedure.

Storage: in an airtight container / protected from light / at a temperature of 0 °C to 4 °C / at a temperature not exceeding ... °C / at – 20 °C or below / ; use within 1 day / 3 months.

... used for liquid scintillation is of a suitable analytical grade.

Cyanogen bromide solution. *1023700*. [506-68-3].

Add dropwise, with cooling *0.1 M ammonium thiocyanate* to *bromine water R* until the yellow colour disappears. Prepare immediately before use.

Anéthole. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148,2). *XXXXXXX*. [4180-23-8]. 1-Méthoxy-4-(propén-1-yl)benzène.

Teneur : au minimum 99,0 pour cent.

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, soluble dans l'acétate d'éthyle et dans l'éther de pétrole.

d_{20}^{20} : environ 1,451 / 1,450 à 1,452.

n_D^{20} : environ 1,56.

$[\alpha]_D^{20}$: + 15 à + 17 /, déterminé avec une solution à 10 g/L / dans l'*éthanol à 96 pour cent R*.

$A_{1\,cm}^{1\%}$: 60 à 68, déterminé à 278 nm dans l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Absorbance (*2.2.25*) : 690 à 720 / au maximum 0,07, déterminé à 233 nm avec une solution à 0,01 g/L dans du *méthanol R*.

Absorbance (*2.2.25*). Une solution à 0,01 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* présente un maximum d'absorption à 214 nm.

Eb : environ 230 °C / 229 °C à 231 °C.

F : environ 94 °C /, avec décomposition / 92 °C à 95 °C.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,05 pour cent.

Transmittance minimale (*2.2.25*) déterminée en utilisant l'*eau R* comme liquide de compensation : 50 pour cent à 210 nm, 85 pour cent à 220 nm, 98 pour cent à 240 nm.

Chromatographie. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) selon les indications données dans la monographie *Fleur de camomille romaine (0380)* : déposez 10 µL d'une solution de ... à 25 g/L dans du *méthanol R* ; le chromatogramme présente dans son tiers supérieur une bande principale de fluorescence jaunâtre.

Le ... utilisé en chromatographie en phase gazeuse satisfait également à l'essai suivant.

Dosage. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications données dans la monographie *Huile essentielle d'anis (0804)*.

Solution à examiner. Le ... à examiner / Dissolvez 10,0 mg de ... dans du *... R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Teneur : au minimum 98,5 pour cent, calculé par le procédé de normalisation.

Conservation : en récipient étanche / à l'abri de la lumière / à une température de 0 °C à 4 °C / à une température ne dépassant pas ... °C / à une température inférieure ou égale à – 20 °C / pendant 1 jour / 3 mois.

Le ... utilisé pour la scintillation liquide doit être d'une qualité analytique appropiée.

Cyanogène (bromure de), solution de. *1023700*. [506-68-3].

Ajoutez, goutte à goutte et en refroidissant, du *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* à de l'*eau de brome R* jusqu'à disparition de la coloration jaune. Préparez extemporanément.

Calcium carbonate. *1014500.* [471-34-1].

Calcium carbonate R1. *1014501.*

Complies with the requirements prescribed for *calcium carbonate R* with the following additional requirement.

Chlorides (2.4.4): maximum 50 ppm.

Sodium pentanesulfonate monohydrate. $C_5H_{11}NaO_3S,H_2O$. (M_r 192.2). *1132100*. [22767-49-3].

White or almost white crystalline solid, soluble in water.

Sodium pentanesulfonate monohydrate R1. $C_5H_{11}NaO_3S,H_2O$. (M_r 192.2). *1172500*. [22767-49-3].

Content: minimum 99 per cent of $C_5H_{11}NaO_3S,H_2O$.

Ninhydrin and stannous chloride reagent R1. *1058302.*

Dissolve 4 g of *ninhydrin R* in 100 mL of *ethylene glycol monomethyl ether R*. Shake gently with 1 g of *cation exchange resin R* (300-840 µm) and filter (solution A). Dissolve 0.16 g of *stannous chloride R* in 100 mL of *buffer solution pH 5.5 R* (solution B). Immediately before use, mix equal volumes of each solution.

Phosphoric acid. *1065100*. [7664-38-2].

See *Concentrated phosphoric acid (0004)*.

A cross reference is not always made between a reagent and (when a monograph already exists in the Ph. Eur.) the corresponding monograph.

Calcium (carbonate de). *1014500.* [471-34-1].

Calcium (carbonate de) R1. *1014501.*

Satisfait aux spécifications du *carbonate de calcium R* et à la spécification supplémentaire suivante.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 50 ppm.

Sodium (pentanesulfonate de) monohydraté. $C_5H_{11}NaO_3S,H_2O$. (M_r 192,2). *1132100*. [22767-49-3].

Solide blanc ou sensiblement blanc, cristallin, soluble dans l'eau.

Sodium (pentanesulfonate de) monohydraté R1. $C_5H_{11}NaO_3S,H_2O$. (M_r 192,2). *1172500*. [22767-49-3].

Teneur : au minimum 99 pour cent de $C_5H_{11}NaO_3S,H_2O$.

Réactif à la ninhydrine et au chlorure stanneux R1. *1058302.*

Dissolvez 4 g de *ninhydrine R* dans 100 mL d'*éther monométhylique d'éthylèneglycol R*. Agitez doucement avec 1 g de *résine échangeuse de cations R* (300-840 µm) et filtrez (solution A). Dissolvez 0,16 g de *chlorure stanneux R* dans 100 mL de *solution tampon pH 5,5 R* (solution B). Mélangez extemporanément des volumes égaux des 2 solutions.

Phosphorique (acide). *1065100*. [7664-38-2].

Voir *Acide phosphorique concentré (0004)*.

Quand une monographie est déjà décrite dans la Ph. Eur., il n'est pas systématiquement fait renvoi à cette monographie pour le réactif correspondant.

Annex

New expression of acceptance criteria in the test for related substances

In Ph. Eur. monographs, the acceptance criteria for related substances have so far usually been expressed in terms of comparison of peak areas ("… not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution …"), which, strictly speaking, leads to a pass/fail decision but not to a true quantitative test result.

As the requirements for related substances in Ph. Eur. monographs have been adapted to the principles of ICH Guideline Q3A(R2) and VICH Guideline 10, many users have requested to apply a similar format for the expression of the acceptance criteria in Ph. Eur. monographs. Therefore it has been decided:

- *to apply the new expression of acceptance criteria by numerical values for new monographs and major revision projects, wherever possible;*
- *to maintain existing monographs in comparative style until they undergo a major revision.*

The way of expressing the criteria has not any impact on the validity of the test as such. Respective statements to this end have been added to the General Notices and chapter 5.10. Control of impurities.

Stakeholders and groups of experts are asked to apply the following style model when drafting or submitting text proposals.

Related substances. Liquid chromatography (*2.2.29*). *Carry out the test protected from light.*

Solvent mixture: *water R, methanol R* (10:90 *V/V*).

Test solution. Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 50.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (b). Dissolve 10 mg of *modelon for peak identification CRS* (containing impurities C, D and F) in the solvent mixture and dilute to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (c). Dissolve 5.0 mg of *modelon impurity B CRS* in the solvent mixture and dilute to 50.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of the solution to 100.0 mL with the solvent mixture.

Column:

— *size*: *l* = 0.10 m, Ø = 4.0 mm;

— *stationary phase*: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 µm).

Mobile phase:

— *mobile phase A*: mix 10 volumes of *acetonitrile R* and 90 volumes of a 0.68 g/L solution of *potassium dihydrogen phosphate R* previously adjusted to pH 5.0 with *0.5 M potassium hydroxide R*;

— *mobile phase B*: mix equal volumes of *acetonitrile R* and a 0.68 g/L solution of *potassium dihydrogen phosphate R* previously adjusted to pH 5.0 with *0.5 M potassium hydroxide R*;

Time (min)	Mobile phase A (per cent *V/V*)	Mobile phase B (per cent *V/V*)
0 – 3	60	40
3 – 16	60 → 49	40 → 51

Flow rate: 1.2 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 238 nm.

Injection: 10 µL.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with *modelon for peak identification CRS* and the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities C, D and F; use the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peak due to impurity B.

Relative retention with reference to modelon (retention time = about 6 min): impurity C = about 0.4; impurity G = about 0.8; impurity D = about 0.9; impurity F = about 1.2; impurity B = about 1.9.

System suitability: reference solution (b):

— *resolution*: minimum 2.5 between the peaks due to impurity D and modelon; minimum 1.5 between the peaks due to modelon and impurity F.

Calculation of percentage contents:

— for impurity B, use the concentration of impurity B in reference solution (c);

— for impurity C, multiply the peak area by the correction factor 1.5;

— for impurities other than B, use the concentration of modelon in reference solution (a).

Limits:

— *impurity B*: maximum 0.3 per cent;

— *impurity C*: maximum 0.2 per cent;

— *impurity D*: maximum 0.15 per cent;

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

— *total*: maximum 0.6 per cent;

— *reporting threshold*: 0.05 per cent.

IMPURITIES

Specified impurities: B, C, D.

Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also *5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use): E, F, G, H, I.*

Nouvelle expression des critères d'acceptation pour l'essai des substances apparentées

Jusqu'à présent, dans les monographies de la Ph. Eur., les critères d'acceptation spécifiés pour les substances apparentées étaient en règle générale exprimés en termes de comparaison de pics (« … au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin … »), ce qui, à strictement parler, revient à une simple décision de type oui/non et non à un véritable résultat quantitatif.

Or, les exigences figurant dans les monographies de la Ph. Eur. pour les substances apparentées ayant été adaptées aux principes du guideline ICH Q3A(R2) et du guideline VICH 10, de nombreux utilisateurs ont demandé l'application d'un format similaire pour l'expression des critères d'acceptation dans les monographies de la Ph. Eur. Il a été donc décidé :

- *d'appliquer la nouvelle expression des critères d'acceptation par des valeurs numériques pour les nouvelles monographies et les projets de révision majeure, dans la mesure du possible,*
- *de maintenir les monographies existantes dans le style « comparatif », dans l'attente d'une révision majeure.*

La manière d'exprimer les critères est sans incidence sur la validité de l'essai en tant que tel. Les déclarations correspondantes ont donc été ajoutées aux Prescriptions générales et au chapitre 5.10. Contrôle des impuretés.

Les intervenants et groupes d'experts sont invités à appliquer le modèle de style suivant quand ils rédigent ou soumettent des propositions de texte.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière*.

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de modèlone dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *modèlone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C, D et F) dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de modèlone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

— *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,

— *phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

— *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate de potassium R* à 0,68 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*hydroxyde de potassium 0,5 M*,

— *phase mobile B* : mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution de *dihydrogénophosphate de potassium R* à 0,68 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*hydroxyde de potassium 0,5 M*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 – 3	60	40
3 – 16	60 → 49	40 → 51

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *modèlone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et F ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport à la modèlone (temps de rétention = environ 6 min) : impureté C = environ 0,4 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

— *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté D et à la modèlone ; au minimum 1,5 entre les pics dus à la modèlone et à l'impureté F.

Calcul des teneurs pour cent :

— pour l'impureté B, utilisez la concentration de l'impureté B dans la solution témoin (c),

— pour l'impureté C, multipliez la surface du pic par un facteur de correction de 1,5,

— pour les impuretés autres que B, utilisez la concentration de la modèlone dans la solution témoin (a).

Limites :

— *impureté B* : au maximum 0,3 pour cent,
— *impureté C* : au maximum 0,2 pour cent,
— *impureté D* : au maximum 0,15 pour cent,
— *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
— *total* : au maximum 0,6 pour cent,
— *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : E, F, G, H, I.*