

© Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2025

All rights reserved

Making copies of this file for commercial purposes or posting this file on a website that is open to public consultation is strictly prohibited.

Table des matières

Introduction	6
Généralités	7
Intitulé de la substance/du produit	7
Procédures analytiques.....	7
Noms propres.....	7
Noms de marque.....	8
Notes de bas de page publiées	8
Dimensions de l'équipement	8
Renvoi à un chapitre général	9
Renvoi à une monographie	9
Renvoi au sein d'une même monographie	10
Principes généraux de rédaction.....	11
Écriture des nombres	11
Chiffres significatifs pour l'expression des limites	12
Unités	13
Grandeurs et symboles	14
Expressions mathématiques	14
Utilisation des termes « solution témoin », « solution de référence », « dosage à blanc », « titrage à blanc », « essai à blanc » et « liquide de compensation ».....	15
Réactifs.....	16
Substances chimiques de référence (<i>SCR</i>), préparations biologiques de référence (<i>PBR</i>), étalons de référence végétaux (<i>ERV</i>) et préparations internationales de référence.....	17
Organismes vivants	21
Expressions couramment utilisées dans la rédaction des identifications, des essais et du dosage	21
Avertissements.....	24
Rédaction des monographies.....	26
Titre français	26
Titre latin	27

Contents

Introduction.....	6
General notes	7
Name of substance/product.....	7
Analytical procedures	7
Proper names	7
Trade names	8
Published footnotes.....	8
Dimensions of equipment	8
References to a general chapter	9
References to a monograph	9
References within a monograph	10
Notes on drafting style	11
Numbers	11
Significant figures in the expression of a limit	12
Units.....	13
Quantities and symbols	14
Mathematical formulae.....	14
Use of the terms reference solution, blank assay, blank titration, blank test and compensation liquid	15
Reagents	16
Chemical Reference Substances (<i>CRSs</i>), Biological Reference Preparations (<i>BRPs</i>), Herbal reference standards (<i>HRSs</i>) and International Reference Preparations.....	17
Living organisms	21
Phrases frequently used in drafting identifications, tests and assays	21
Warning statements	24
Drafting of monographs	26
English title	26
Latin title.....	27

Formules, masses et numéros CAS.....	27	Formulae, masses and CAS numbers.....	27
Formule développée (pour les substances organiques)	27	Graphic formula (for organic compounds).....	27
Formule brute	27	Molecular formula.....	27
Masses atomiques relatives (A_r).....	29	Relative atomic masses (A_r)	29
Masses moléculaires relatives (M_r)	29	Relative molecular masses (M_r)	29
Numéros CAS.....	30	CAS numbers.....	30
Définition.....	31	Definition	31
Production.....	34	Production	34
Caractères	36	Characters.....	36
Caractères physiques	36	Physical characters	36
Solubilité.....	38	Solubility	38
Instabilité.....	39	Instability	39
Polymorphisme	39	Polymorphism.....	39
Constantes physiques	39	Physical constants.....	39
Autres	40	Others	40
Identification	41	Identification	41
Identification par des procédés physiques	42	Identification by physical techniques.....	42
Identification par des procédés physicochimiques	48	Identification by physico-chemical techniques....	48
Identification par réaction chimique	54	Identification by chemical reactions	54
Identification de l'hydrate.....	54	Identification of hydrate.....	54
Essai.....	55	Tests.....	55
Techniques physiques et physicochimiques	59	Physical and physico-chemical techniques	59
Techniques chimiques.....	62	Chemical assays	62
Techniques chromatographiques	63	Chromatographic techniques	63
Électrophorèse	83	Electrophoresis	83
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire.....	89	Nuclear magnetic resonance spectrometry.....	89
Solvants résiduels.....	89	Residual solvents	89
Anions, cations, métaux.....	90	Anions, cations, metals.....	90
Autres essais.....	93	Other tests	93
Essais biologiques.....	95	Biological tests.....	95
Qualités spéciales d'un produit.....	97	Special grade of a substance	97
Dosage/Titrage	98	Assay	98

Conservation	102	Storage.....	102
Étiquetage	103	Labelling.....	103
Impuretés	104	Impurities.....	104
Caractéristiques liées à la fonctionnalité	107	Functionality-related characteristics.....	107
Chromatogrammes	108	Chromatograms	108
Réactifs	110	Reagents	110
Termes.....	112	Terms	112

INTRODUCTION

Un guide de rédaction établit les exigences standard relatives à la formulation, au style et à la mise en forme d'un document. Il a pour objectif d'améliorer la clarté des documents écrits en assurant la cohérence au sein d'un même texte et l'harmonisation entre plusieurs textes d'un même corpus. Le *Guide de rédaction la Pharmacopée européenne* a été spécifiquement conçu pour aider toutes les personnes impliquées dans l'élaboration de monographies pour la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), notamment les groupes d'experts, le secrétariat de ces groupes, les traducteurs, les relecteurs scientifiques* et les secrétariats nationaux.

* Pour les besoins du présent guide, les noms masculins de fonction, titre de civilité ou qualité s'entendent également au féminin.

L'uniformité du style permet de donner des informations facilement compréhensibles et sans équivoque : un analyste qui a déjà effectué un essai prescrit dans la Ph. Eur. trouvera plus facile de mettre au point un essai similaire présenté de la même manière.

Rédiger les textes de pharmacopée de manière concise et univoque demande d'y apporter un grand soin. La plus petite ambiguïté qui demeure dans un essai publié risque, tôt ou tard, d'entraîner une erreur d'interprétation de la part des utilisateurs, dont les conséquences peuvent aller d'un contretemps sans gravité à un litige domageable.

Le style recommandé est principalement illustré par des exemples ; des valeurs chiffrées types sont indiquées, car elles peuvent s'avérer utiles. Le nombre de chiffres significatifs doit, bien entendu, être conforme aux dispositions des Prescriptions générales, à la procédure analytique et aux exigences prescrites.

Les limites sont, si possible, présentées après le titre des essais.

Il convient de souligner que, lorsqu'une procédure analytique est introduite pour la première fois, les différents groupes d'experts peuvent avoir des opinions divergentes quant à la manière dont elle devrait être décrite dans la Ph. Eur. Lorsque ces divergences ont entraîné l'utilisation de différents styles dans des monographies publiées, le Guide de rédaction indique la version à privilégier.

Il est impossible de couvrir, dans le présent guide, toutes les situations pouvant se présenter dans les monographies. Toutefois, si un exemple en particulier n'y est pas abordé, il est généralement possible de suivre le style et la terminologie exposés ci-dessous en les adaptant à la nouvelle situation. Si ce type d'exemple s'avère adapté à une application générale, il sera intégré au guide lors d'une future révision.

INTRODUCTION

A style guide establishes standard requirements for the wording, style and formatting of a document and is designed to improve the clarity of written documents by ensuring consistency within a text and across multiple texts within the same corpus. The European Pharmacopoeia Style Guide has been specifically designed to provide stylistic guidance to all those involved in the preparation of monographs for the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), including the groups of experts, secretaries of these groups, translators, scientific editors and national secretariats.

A uniform style helps to convey 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.

It takes great care to draft concise and unambiguous Pharmacopoeia texts. The slightest ambiguity remaining in a published test can, sooner or later, lead to misinterpretation by users with possible consequences ranging from mild inconvenience to acrimonious dispute.

The recommended style is mainly illustrated by examples, with typical values indicated since they can be useful. Significant figures must, of course, be in accordance with the provisions of the *General Notices*, the analytical procedure and the requirements prescribed.

Wherever possible, the limits are presented after the title of the tests.

It should be noted that when an analytical procedure is first introduced, different groups of experts may have very divergent views on the way it should be described in the Ph. Eur. Where this resulted in different styles existing in published monographs, the Style Guide shows the preferred version.

It would not be possible to cover every situation that may be found in monographs in this Style Guide. However, if a particular example is not covered, it is usually possible to follow the general style and terminology hereinafter, adapting it to the new situation. If such examples prove to be of general application, they will be incorporated in a future revision of the Guide.

GÉNÉRALITÉS

Ce guide est à consulter conjointement avec les *Prescriptions générales* (chapitre 1 de la Ph. Eur.), les monographies générales, notamment la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, et les chapitres généraux, notamment le chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*. Il convient aussi de consulter le *Guide technique pour l'élaboration des monographies* et les guides pour l'élaboration des monographies de drogues végétales, d'huiles grasses, de peptides synthétiques et protéines recombinantes, de vaccins et autres médicaments immunologiques humains et vétérinaires, de préparations radiopharmaceutiques, de produits dérivés du plasma humain, de préparations homéopathiques et des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies, disponibles sur le [site web de l'EDQM](#). La section 1.8 des *Prescriptions générales* contient des informations sur les unités utilisées.

Les termes « médicament » (et non « produit fini ») et « substance active » (et non « principe actif ») ont une signification spécifique dans la Ph. Eur. et sont définis dans les *Prescriptions générales*. Le terme « forme pharmaceutique » se traduit par « dosage form » en anglais (et non « pharmaceutical form »).

Intitulé de la substance/du produit

Dans le texte des identifications, des essais et des dosages, le nom de la substance à examiner est toujours répété (texte français uniquement), à moins qu'il ne soit trop long (plus de trois mots : « chlorhydrate d'amiloride dihydraté », par exemple). Dans ce cas, il est remplacé par « substance à examiner »/« préparation à examiner »/« drogue végétale à examiner »/« huile essentielle à examiner ».

Procédures analytiques

Par défaut, les procédures analytiques sont effectuées à une température comprise entre 15 °C et 25 °C (« température ambiante »). Si une procédure doit être réalisée à une autre température, celle-ci est précisée dans l'essai correspondant.

Noms propres

Même si elle est fréquente au laboratoire pour désigner des méthodes, des réactifs ou des équipements, l'utilisation de noms propres est fortement déconseillée. Cependant, si des noms propres figurent dans un libellé, la définition correspondante doit être introduite dans la Ph. Eur.

Deux exceptions sont faites pour les boîtes de Petri et le compteur de Geiger-Müller. « Gram » s'écrit avec un « g » minuscule dans les expressions « gram-positive » et « gram-

GENERAL NOTES

This guide is to be used in conjunction with the *General Notices* (see chapter 1 of the Ph. Eur.), the general monographs, particularly *Substances for pharmaceutical use (2034)*, the general chapters, particularly 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*, 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, human plasma-derived products, homoeopathic preparations, medicinal products containing chemically defined active substances available on the [EDQM website](#). Section 1.8 of the *General Notices* contains information about units used.

The terms 'medicinal product' (not finished product or drug product) and 'active substance' (not active pharmaceutical ingredient or drug substance) have a specific meaning in the Ph. Eur. and are defined in the General Notices. The term 'dosage form' (not pharmaceutical form) is translated as 'forme pharmaceutique'.

Name of substance/product

The name of the subject of the monograph is stated only once in the title; elsewhere in the text, if it is necessary to use the name, expressions such as 'the substance to be examined', 'the preparation to be examined' or 'the herbal drug to be examined' or 'the essential oil to be examined' are used instead (English text only).

Analytical procedures

Analytical procedures are carried out by default at a temperature between 15 °C and 25 °C ('room temperature'). If a procedure is to be run at another temperature this is specified in the corresponding test.

Proper names

The use of proper names is strongly discouraged, even when these are the terms usually used in the laboratory to designate procedures, reagents or equipment. 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

« négative », 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 sous la forme d'une note de bas de page, pendant l'élaboration de la monographie (en particulier pour les textes publiés dans *Pharmeuropa*). Elle est supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte et n'est par conséquent pas publiée dans la Ph. Eur., mais reste disponible dans la base de données [Knowledge](#) de l'EDQM. Les symboles de marque de commerce (©, ® ou ™) ne sont jamais utilisés.

Notes de bas de page publiées

Les notes de bas de page publiées concernent principalement les textes ayant fait l'objet d'une harmonisation internationale et les monographies de préparations homéopathiques. À l'exception de ces cas particuliers, elles sont à éviter autant que possible. Il ne faut pas supposer qu'une indication en note de bas de page a 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.

Lorsqu'un texte a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées, une note de bas de page est introduite au niveau du titre :

SACCHARINE SODIQUE⁽¹⁾

(1) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

Monographies de préparations homéopathiques : une note de bas de page dans le titre français indique le titre anglais et vice versa.

ANACARDIUM ORIENTALE POUR PRÉPARATIONS
HOMÉOPATHIQUES⁽¹⁾

(1) TITRE ANGLAIS : Anacardium for homoeopathic preparations

Dimensions de l'équipement

Les dimensions de l'équipement 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

'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 for information during monograph elaboration (particularly for texts published in *Pharmeuropa*); the footnote is deleted when the final text is prepared and is therefore not published in the Ph. Eur. but the information remains available in the EDQM [Knowledge](#) database. Trademark symbols (©, ® or ™) are never used.

Published footnotes

Published footnotes mainly concern texts that have undergone international harmonisation and monographs on homoeopathic preparations. Apart from these particular cases, published footnotes are to be avoided 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.

When a text has undergone pharmacopoeial harmonisation, a footnote is introduced in the title:

SACCHARIN SODIUM⁽¹⁾

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

Monographs on homoeopathic preparations: a footnote in the English title indicates the French title, and vice versa.

ANACARDIUM FOR HOMOEOPATHIC PREPARATIONS⁽¹⁾

(1) FRENCH TITLE: Anacardium orientale pour préparations homéopathiques

Dimensions of equipment

The dimensions of equipment are not given unless strictly necessary for the test. When dimensions are given, length is

longueur des colonnes chromatographiques qui est indiquée en mètres.

Renvoi à un chapitre général

Lorsqu'il est fait référence à un chapitre général (dans une monographie ou dans un autre chapitre général), il est indispensable de préciser toutes les informations nécessaires qui ne figurent pas dans le chapitre général. Les informations présentées dans le chapitre général ne sont, en revanche, pas répétées dans la monographie.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

... selon les indications du chapitre général 2.2.59. *Analyse glycanique des glycoprotéines.*

Renvoi à une monographie

Pour veiller à ce que les monographies se suffisent à elles-mêmes et éviter la répétition des détails d'un essai, etc., il est déconseillé d'inclure, dans une monographie, un renvoi à une autre monographie.

La définition peut toutefois renvoyer à une autre monographie pour indiquer que la substance ou l'article considérés sont obtenus à partir d'une substance ou d'un article de qualité Ph. Eur. :

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

Extrait sec purifié et titré produit à partir de *Fruit frais de myrtille (1602)*.

La définition peut également renvoyer à une monographie générale couvrant la substance ou l'article qui fait l'objet de la monographie spécifique :

Elle satisfait à la monographie *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intramusculaire (0338)*.

expressed in millimetres or, for chromatographic columns, in metres.

References to a general chapter

When reference is made to a general chapter (either in a monograph or in another 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.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

... as described in general chapter 2.2.59. *Glycan analysis of glycoproteins.*

References to a monograph

To ensure that the monographs are self-sufficient, cross-referencing from one monograph to another to avoid repeating the details of a test, etc. is discouraged.

However, the definition may refer to another monograph to indicate that the substance/article is obtained from a substance/article of Ph. Eur. quality:

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

Refined and standardised dry extract produced from *Fresh bilberry fruit (1602)*.

The definition may also refer to a general monograph covering the substance/article subject of the individual monograph:

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

Renvoi au sein d'une même monographie

Les renvois à une autre section de la monographie sont fréquents :

- ▶ lorsqu'une chromatographie sur couche mince est utilisée à la fois pour l'essai des substances apparentées et pour l'identification / lorsqu'une chromatographie liquide est utilisée à la fois pour le dosage et pour l'identification, la procédure analytique est décrite sous Essai/Dosage et l'identification renvoie à la section Essai/Dosage,
- ▶ lorsque la même procédure analytique (chromatographie liquide, par exemple) est utilisée à la fois pour le dosage et pour l'essai des substances apparentées, la procédure est décrite sous Essai,
- ▶ dans les essais d'identification des formes hydratées et des isomères optiques : l'identification renvoie à la section Essai, dans laquelle la procédure analytique est décrite.

IDENTIFICATION

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

À 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 à 6,0 pour la solution S (voir Essai).

Identifiez le vaccin ... soit par ... soit par le titrage ... décrit sous Activité.

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

Utilisez la solution préparée pour le dosage.

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

La préparation à examiner présente l'activité biologique attendue (voir Dosage).

ESSAI

Mesurez l'absorbance (2.2.25) de la solution à examiner et des solutions témoins à 650 nm. Tracez la courbe d'étalonnage représentant les absorbances des 3 solutions de référence en fonction des quantités de phosphate qui y sont contenues, puis lisez la quantité de phosphate correspondant à la solution à

References within a monograph

Cross-references within a monograph are commonly used:

- ▶ when a thin-layer chromatography test is used both for the control of related substances and for identification / a liquid chromatography is used both for the assay and for identification, the analytical procedure is described under Tests/Assay with a cross-reference under Identification;
- ▶ when the same analytical procedure (for example, liquid chromatography) is used for the assay and the test for related substances, the procedure is described under Tests;
- ▶ for identity tests for hydrates and optical isomers: the Identification refers to the Tests section, where the analytical procedure is described.

IDENTIFICATION

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

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

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

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

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

Use the solution prepared for the assay.

It complies with the limits of the assay.

It shows the expected biological activity (see Assay).

TESTS

Measure the absorbance (2.2.25) of the test solution and of the reference solutions at 650 nm. Draw a calibration curve with the absorbances of the 3 reference solutions as a function of the quantity of phosphate in the solutions and read from the curve the quantity of phosphate in the test solution. Determine

examiner. Déterminez la teneur pour cent en phosphate, calculée par rapport à la masse du résidu sec (voir Dosage).

Indice de saponification (2.5.6) : 230 à 255, déterminé sur le résidu obtenu dans le dosage.

Acidité ou alcalinité. À 10,0 mL du filtrat limpide obtenu dans le dosage de l'ammoniac total, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

DOSAGE

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

À 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, ...

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

Principes généraux de rédaction

En règle générale, 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 au présent de l'indicatif. 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 de... », « Il convient de... », « Chaque fois qu'il est possible, ... », dans la mesure où le sens donné à « *devrait, should* » conduit fréquemment à des erreurs d'interprétation.

Écriture des nombres

Les chiffres et les nombres suivis d'une unité sont toujours indiqués en chiffres. Dans les autres cas, les chiffres compris entre un et dix sont écrits en toutes lettres.

1 min, 25,0 mL, 150 g/L, 200 ppm, deux boîtes de Petri, 16 souris.

La locution « pour cent » s'écrit en toutes lettres (et non à l'aide du symbole « % »).

À partir de 10 000, les tranches de trois chiffres situées à gauche de la virgule sont séparées par une espace. En

the percentage content of phosphate, calculated with reference to the dry residue (see Assay).

Saponification value (2.5.6): 230 to 255, determined on the residue obtained in the assay.

Acidity or alkalinity. To 10.0 mL of the clear filtrate obtained in the assay of total ammonia add 0.05 mL of *methyl red solution R*. Not more than 0.2 mL of *0.02 M hydrochloric acid* or *0.02 M sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator.

ASSAY

Examine the chromatograms obtained in the test for related substances.

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 ...

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

Notes on drafting style

The texts of the Ph. Eur. are generally 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 what is meant by 'should' is frequently misunderstood.

Numbers

Numbers followed by a unit are always written as figures. In other circumstances, the numbers one to ten are written in full.

1 min, 25.0 mL, 150 g/L, 200 ppm, two Petri dishes, 16 mice. 'per cent' is written in full, not as '%'.

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

revanche, les tranches de trois chiffres situées à droite de la virgule ne sont pas séparées par une espace.

Dans une énumération de chiffres, ceux-ci sont indiqués dans l'ordre croissant.

Le signe de la multiplication doit être « × ». Il doit être écrit parfaitement pour éviter la confusion avec la lettre « x », mais peut aussi être indiqué par un point médian quand il n'y a pas d'ambiguïté possible (dans le cas des unités, par exemple mPa·s). Un point médian peut aussi être utilisé lorsque la lettre « x » apparaît dans une formule donnée.

Dans les essais et dosages/titrages, 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 généralement pas prescrits en gouttes, mais en millilitres ou en microlitres. Les volumes de solutions plus importants sont indiqués en millilitres (« ... et complétez à 1000 mL », par exemple) ; toutefois, la contenance des récipients d'au moins 1 litre est indiquée en litres (« utilisez un ballon à fond rond de 2 L », par exemple).

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 arrondi dépassant 100 ppm est, en pratique, non conforme (c'est-à-dire que le résultat maximal acceptable, avant arrondissement, est de 100,4 ppm).

En vertu de certains essais décrits dans la Ph. Eur., les valeurs doivent être indiquées avec un nombre spécifique de chiffres significatifs (voir Guide technique pour plus d'informations). Pour déterminer le nombre de chiffres significatifs, notez que les zéros placés après la virgule sont significatifs, *sauf* s'ils sont situés immédiatement après la virgule. Dans ce cas, ils ne sont pas considérés comme étant significatifs (par exemple, 1004,00 a 6 chiffres significatifs, mais les chiffres 0,14 et 0,0014 n'ont que 2 chiffres significatifs).

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); a raised point may also be used when the letter x appears in a given formula.

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 normally expressed in millilitres or microlitres, not as a number of drops. Larger volumes of solutions are given in millilitres (e.g. '... and dilute to 1000 mL'); however, capacities of containers of 1 litre or more are given in litres (e.g. 'use a 2 L round-bottomed flask').

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 rounded result exceeding 100 ppm is in practice non-compliant (i.e. the maximum acceptable result before rounding is 100.4 ppm).

Certain Ph. Eur. tests require that a specific number of significant figures are used to describe values (see the Technical guide for further information). When determining the number of significant figures, note that zeroes placed after a decimal point are significant unless they are leading zeroes. Leading zeroes are not considered significant (1004.00 has 6 significant figures but the numbers 0.14 and 0.0014 have only 2 significant figures each).

Unités

Les unités SI (unités de base et unités dérivées) sont généralement employées dans la Ph. Eur. Le recours à certaines unités hors SI importantes et fréquemment utilisées est toutefois possible (voir section 1.8 des *Prescriptions générales*). Les multiples ou sous-multiples sont choisis de façon que la valeur numérique soit 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 se situe en dehors de l'intervalle 0,1-999.

Lorsqu'elles sont introduites dans la Ph. Eur., les conditions de centrifugation doivent être définies par référence à l'accélération due à la pesanteur (g) pour devenir universelles. Ces valeurs sont généralement indiquées sous forme de vitesses angulaires (tr/min), mais sont donc dépendantes des dimensions du rotor de la centrifugeuse. Elles doivent être converties en nombre de g , à l'aide de l'expression suivante :

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

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

N = vitesse angulaire (tr/min).

Lorsqu'une unité est précédée de chiffres, son symbole est utilisé (en caractères romains) :

2,7 kPa, 5 mg, 20 bar, 20 mg/L, 3,0 mL

Lorsque deux nombres sont reliés par un trait d'union ou lorsqu'un nombre est suivi du signe \pm , le symbole n'est cité qu'une fois à la fin :

100-105 °C, 110 \pm 5 °C

Pour l'expression des limites, l'unité est répétée :

-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)

Units

SI units (base and derived units) are generally employed in the Ph. Eur. However, use of some important and widely used units outside the SI is possible (see section 1.8 of the *General Notices*). Multiples or submultiples are chosen so as to have a numerical value between 0.1 and 999; always use the same multiple/submultiple when defining a range even if one of the extremes falls outside the range 0.1-999.

When introduced in Ph. Eur. texts, centrifugation conditions must be defined by reference to the acceleration due to gravity (g) to become universal. These values are generally reported as angular velocities (rpm or r/min) but are thus depending on the rotor dimensions of the centrifuge. They must be transformed to number of g values, using 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).

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

2.7 kPa, 5 mg, 20 bar, 2 mg/L, 3.0 mL

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

100-105 °C, 110 \pm 5 °C

In cases where the numbers express limits, 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)

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 à la section 1.8 des *Prescriptions générales* 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 dans la section 1.8 des *Prescriptions générales*, 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.).

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).

Les logarithmes décimaux et népériens sont respectivement indiqués par \log_{10} et \ln :

$\log_{10}(DE_{50})$

$\ln y$

Expressions mathématiques

Avant d'incorporer une formule mathématique, il convient de considérer son utilité réelle. Si elle est incorporée, elle est 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.

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.

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 section 1.8 of the *General Notices* (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 section 1.8 of the *General Notices*, reference should be made to IUPAC Manuals.

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.).

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).

Common logarithms and natural logarithms are indicated by \log_{10} and \ln respectively:

$\log_{10}(ED_{50})$

$\ln y$

Mathematical formulae

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.

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.

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

Il est préférable de présenter les produits comme suit : ab et les quotients de la façon suivante : a/b

Dans les cas plus compliqués, le signe de la multiplication « \times » doit être utilisé, sauf si cela est source de confusion :

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1} + \frac{A_3 \times m_2 \times p \times 1,16}{A_2 \times m_1}$$

Utilisation des termes « solution témoin », « solution de référence », « dosage à blanc », « titrage à blanc », « essai à blanc » et « 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* » (texte français uniquement).

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. Évaporez 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*.

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

For presentation reasons, numbers are placed after symbols.

It is preferable to present a product of quantities as ab and their quotient as a/b

For more complicated formulae, the multiplication sign ' \times ' must be used, unless this causes confusion:

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1} + \frac{A_3 \times m_2 \times p \times 1.16}{A_2 \times m_1}$$

Use of the terms reference solution, blank assay, blank titration, blank test and compensation liquid

Reference solution is used for solutions intended to establish a calibration curve; in the English text, it is 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. The solution obtained in the blank test is also called 'the blank'.

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*.

The term *compensation liquid* is used in spectrophotometry.

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 :

Éthanol à 70 pour cent V/V R

Solution à 1 ppm de plomb (Pb) R

Eau R

Les étalons primaires pour volumétrie (4.2.1) sont désignés par le suffixe « RV ». Ils 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, pour les titrages uniquement. Dans tous les autres cas, la concentration des solutions utilisées est exprimée en g/L, en mL/kg, en pourcentage *m/m* ou *V/V* ou en parties par million (ppm). 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.

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

Lorsque le solvant n'est pas mentionné, le terme « solution » désigne une solution dans l'*eau R*. Cependant, en chromatographie liquide, l'*eau pour chromatographie R* est utilisée pour préparer les phases mobiles lorsque l'eau ou une solution aqueuse en est l'un des composants.

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.) :

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

solution à 4 g/L de *dichlorhydrate de naphthyléthylènediamine R* dans du *méthanol R*

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

Primary standards 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 only. In all other cases, the concentrations of the solutions used are expressed in 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.

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

When the name of the solvent is not stated, the term 'solution' implies a solution in *water R*. However, for liquid chromatography, *water for chromatography R* is used for the preparation of mobile phases when water, or an aqueous solution, is one of the components.

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

125 g/L solution of *potassium bromide R*

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

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

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

acide chlorhydrique (292 g/L de HCl) [pour les acides et les bases, la teneur de la solution concentrée étant généralement très différente de 100 pour cent, la concentration réelle de l'entité chimique est indiquée entre parenthèses]

une solution à 10 g/L de *nitrite de sodium R* récemment préparée dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* [l'expression « solution récemment préparée » signifie que la solution est préparée chaque fois que l'essai ou le dosage doit être effectué et qu'elle est utilisée dans les 24 h]

une solution à 50 g/L de ... *R* préparée immédiatement avant l'emploi [l'expression « immédiatement avant l'emploi » indique que la stabilité de la solution concernée s'est avérée critique lors de l'élaboration du texte ; il faut alors réduire autant que possible l'intervalle de temps entre la préparation et l'utilisation de la solution]

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

Si un réactif jamais décrit jusqu'alors 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.

Substances chimiques de référence (SCR), préparations biologiques de référence (PBR), étalons de référence végétaux (ERV) 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 :

Pour l'identification (IR, par exemple) et/ou la quantification (CL, par exemple) des substances actives (le nom de la substance est utilisé tel qu'il figure dans le titre de la monographie) :

Phosphate de sitagliptine monohydraté SCR

Acétate de nomegestrol pour ID et dosage SCR [nouvelle utilisation, par exemple une CL pour le dosage]

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

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

hydrochloric acid (292 g/L HCl) [for acids or bases, as the content of the concentrated solution is generally very different from 100 per cent, the actual concentration of the chemical entity is given in parenthesis]

a freshly prepared 10 g/L solution of *sodium nitrite R* in *1 M hydrochloric acid* ['freshly prepared' means that the solution is prepared each time the test/assay is to be carried out and is used within 24 h]

a 50 g/L solution of ... *R* prepared immediately before use ['immediately before use' indicates that the stability of the corresponding solution(s) has been found to be critical during the elaboration of the text. The time between preparation and use must be minimised]

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 previously 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 deletions / additions must be crossed out / underlined in the draft.

Chemical Reference Substances (CRSs), Biological Reference Preparations (BRPs), Herbal reference standards (HRSs) and International Reference Preparations

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

For the identification (e.g. IR) and/or quantification (e.g. LC) of active substances (the name of the substance as given in the monograph title is used):

Sitagliptin phosphate monohydrate CRS

Nomegestrol acetate for ID and assay CRS [new use, e.g. LC for Assay]

Héparine sodique pour identification RMN SCR

Pour l'identification d'une impureté spécifiée ou d'une impureté utilisée pour vérifier la conformité du système (seule l'entité active de la substance est utilisée). La description présente l'avantage d'être suffisamment concise pour tenir sur l'étiquette du flacon et correspond au titre exact de la SCR à commander :

Impureté J de ranitidine SCR (pas « *impureté J de chlorhydrate de ranitidine SCR* ») [impureté pure]

Céfalotine pour identification de l'impureté B SCR [substance active et impureté]

Pour la comparaison des profils servant à vérifier la conformité du système (le nom de la substance, comme indiqué dans la monographie, éventuellement accompagné de l'usage visé de la SCR, est utilisé) :

Érythropoïétine pour essais physicochimiques SCR

Filgrastim SCR

Follitropine pour cartographie peptidique et analyse glycanique SCR

Pour l'identification d'au moins deux impuretés spécifiées (seule l'entité active de la substance est utilisée) :

Mélange d'impuretés d'adrénaline SCR (impuretés D et E) [mélange d'impuretés]

Acéclofénac pour identification des pics SCR (contenant les impuretés B, C, D, E et G) [substance active et impuretés]

Moxifloxacine pour identification des pics A SCR (contenant les impuretés A, B et E) [substance active et impuretés – « A » et/ou « B » sont ajoutés lorsque la composition de la SCR change après une révision ou lorsque deux SCR sont utilisées dans la même monographie]

Pour l'identification de l'impureté/des impuretés utilisées pour vérifier la conformité du système (seule l'entité active de la substance est utilisée) :

Mélange d'impuretés de cyprotérone SCR (impuretés F et I) [mélange d'impuretés]

Énalapril pour conformité du système SCR (contenant l'impureté A) [substance active et impuretés]

Prednicarbate pour conformité du système A SCR (contenant les impuretés B, C, D, E et F) [substance active et impureté – « A » et/ou « B » sont ajoutés lorsque la composition de la SCR change après une révision ou

Heparin sodium for NMR identification CRS

For the identification of one specified impurity or an impurity used to verify the system suitability (only the active moiety of the substance is used). The description has the advantage of being sufficiently concise to fit on the vial label and corresponds to the exact title of the CRS to be ordered:

Ranitidine impurity J CRS (not *ranitidine hydrochloride impurity J CRS*) [pure impurity]

Cefalotin for impurity B identification CRS [active substance and impurity]

For profile comparison used to verify the system suitability (the name of the substance as given in the monograph, possibly supplemented with the CRS purpose, is used):

Erythropoietin for physicochemical tests CRS

Filgrastim CRS

Follitropin for peptide mapping and glycan analysis CRS

For the identification of at least two specified impurities (only the active moiety of the substance is used):

Adrenaline impurity mixture CRS (impurities D and E) [mixture of impurities]

Aceclofenac for peak identification CRS (containing impurities B, C, D, E and G) [active substance and impurities]

Moxifloxacin for peak identification A CRS (containing impurities A, B and E) [active substance and impurities – 'A' and/or 'B' added when the composition of the CRS changes following a revision or when two CRS are used in the same monograph]

For the identification of impurity(ies) used to verify the system suitability (only the active moiety of the substance is used):

Cyproterone impurity mixture CRS (impurities F and I) [mixture of impurities]

Enalapril for system suitability CRS (containing impurity A) [active substance and impurity]

Prednicarbate for system suitability A CRS (containing impurities B, C, D, E and F) [active substance and impurity – 'A' and/or 'B' added when the composition of the CRS

lorsque deux SCR sont utilisées dans la même monographie]

Regorafénib pour conformité du système FP SCR (contenant l'impureté FP-A) [substance active et impureté – « FP » est ajouté lorsque la composition de la SCR dans la monographie de médicament diffère de celle utilisée dans la monographie de la substance active]

Pour le titre ou la description d'un essai, notamment l'interprétation des chromatogrammes, il suffit d'indiquer « impureté A ». Le nom usuel des impuretés est à éviter, 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, le nom usuel peut être utilisé directement comme nom « officiel » de la SCR ou être couplé au nom « officiel » de la SCR.

Dissolvez 25,0 mg de *bétadex SCR* (impureté A), ... [le 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, le nom complet de la SCR est indiqué, en faisant figurer dans les cas appropriés (entre parenthèses) la substance correspondante dans la monographie]

Lorsqu'aucune SCR n'est mentionnée et qu'un réactif est utilisé comme impureté de référence, le nom de cette impureté est indiqué entre parenthèses, après le réactif.

Dissolvez 5 mg de *1-phénylpropan-2-ol R* (impureté A) dans ...

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

Pour la qualification d'un équipement :

Aminosalicilate de sodium dihydraté pour qualification d'équipement 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

Pour l'identification (le nom de la substance concernée ou de la substance sur laquelle une réaction spécifique est basée est utilisé) :

Solution d'aprotinine PBR

changes following a revision or when two CRS are used in the same monograph]

Regorafénib for FP system suitability CRS (containing impurity FP-A) [active substance and impurity – 'FP' added when the composition of the CRS in the medicinal product monograph is different from the one used in the active substance monograph]

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 is to be avoided, except when an impurity is in itself the subject of a monograph or when it is cited 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 added to the 'official' CRS name.

Dissolve 25.0 mg of *betadex CRS* (impurity A), ... [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 name of the CRS is given and, where appropriate, what the CRS is equivalent to in the monograph is stated in brackets]

When no CRS is mentioned and a reagent is used as a reference impurity, the name of the impurity is indicated in brackets after the reagent.

Dissolve 5 mg of *1-phenylpropan-2-ol R* (impurity A) in...

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

For equipment qualification:

Sodium aminosalicilate dihydrate for equipment qualification CRS

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

Heparin sodium BRP

For Identification (the name of the substance in question or the substance on which specific reaction is based is used):

Aprotinin solution BRP

Trypsine PBR

Hyaluronate de sodium PBR

Pour la détermination de l'activité des substances actives (le nom de la substance tel qu'il figure dans le titre de la monographie – parfois complété par la mention de l'usage visé – ou le nom de la substance spécifique utilisée dans le dosage d'une autre monographie est utilisé) :

Infliximab PBR

Héparine de basse masse moléculaire pour titrage BRP

Pour l'identification du pic principal/de la bande principale [et de l'espèce d'intérêt] utilisés pour vérifier la conformité du système dans le cadre d'une procédure spécifique de recherche d'impuretés :

Immunoglobuline humaine pour électrophorèse PBR
[substance active et espèces apparentées]

Solution d'aprotinine PBR [substance active et impuretés]

Pour un usage spécifique dans une procédure d'essai donnée, pour la quantification de l'activité (fonction Fc, par exemple) ou comme témoins pour la recherche d'impuretés (activité anticomplémentaire, par exemple) :

Immunoglobuline humaine pour la fonction Fc PBR
[substance active et usage visé]

Pour la détection/quantification d'une impureté d'intérêt dans une préparation spécifique :

Activateur de prékallikréine dans l'albumine PBR [impureté et médicament]

Trypsine PBR [impureté dans la monographie Chymotrypsine]

Poudre de pancréas-protéase PBR

Les étalons de référence végétaux de la Ph. Eur. sont désignés par le sigle « ERV ». L'ensemble (nom et sigle) est en italique. Le cas échéant, la partie de la plante utilisée est précisée.

Le nom de l'ERV indique si une drogue végétale ou un extrait est utilisé.

Extrait sec de valériane ERV

Pour l'identification seulement :

Huile essentielle de lavande pour identification des pics ERV

Trypsin BRP

Sodium hyaluronate BRP

For the determination of potency of active substances (the name of the substance as given in the monograph title – sometimes together with the intended application – or the name of the specific substance used in the assay of another monograph is used):

Infliximab BRP

Heparin low-molecular-mass for assay BRP

For the identification of the principal peak/band [and of species of interest] used to verify the system suitability in a specific procedure used for impurity testing:

Human immunoglobulin for electrophoresis BRP [active substance and related species]

Aprotinin solution BRP [active substance and impurities]

For specific use in a given test procedure, for quantification of activity (e.g. Fc-function) or as controls for impurity testing (e.g. anticomplementary activity):

Human immunoglobulin for Fc function BRP [active substance and intended application]

For detection/quantification of an impurity of interest in a specific preparation:

Prekallikrein activator in albumin BRP [impurity and medicinal product].

Trypsin BRP [impurity in Chymotrypsin monograph]

Pancreas powder (protease) BRP

Herbal reference standards of the Ph. Eur. are indicated in italics followed by the letters HRS. If appropriate, the part of the plant used is specified. The name of the HRS indicates if a herbal drug or an extract is used.

The name of the HRS indicates if a herbal drug or an extract is used.

Valerian dry extract HRS

For identification only:

Lavender oil for peak identification HRS

Pour la quantification ou pour la quantification et l'identification :

Extrait sec de fruit de gattilier ERV

Pour la conformité du système ou pour la conformité du système et l'identification :

Extrait sec de racine d'Achyranthes bidentata pour conformité du système ERV

L'équivalence en Unités Internationales de l'étalon international/la préparation internationale de référence est indiquée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Organismes vivants

Le nom systématique des organismes vivants est écrit en italique. La lettre initiale est en majuscule pour le nom du genre et en 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 est désigné seulement par l'initiale en majuscule suivie d'un point :

Mycoplasma gallisepticum et *M. gallisepticum*

Betula pubescens et *B. pubescens*

À noter : on écrira « salmonelles » (sans majuscule et en caractères romains), car c'est le nom utilisé dans le chapitre général (2.6.13) pour désigner cet essai (texte français uniquement).

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

À 50 mg de ..., ajoutez 5 mL de ... R.

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 à 2,7 g/L de ... R 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.

/... et complétez à 100,0 mL avec de ... R.

Quand le volume de dilution est indiqué avec une décimale, la dilution est effectuée en utilisant une fiole jaugée étalonnée pour ce volume.

For quantitation or quantitation and identification:

Agnus castus fruit dry extract HRS

For system suitability or system suitability and identification:

Achyranthes bidentata root dry extract for system suitability HRS

The equivalence in International Units of the International Standard / International Reference Preparation is stated by the World Health Organization (WHO).

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 an organism (a micro-organism or 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.

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.

/... and dilute to 100.0 mL with ... 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.

Diluez 5 mL de ... dans ... et complétez à 10 mL avec

Prélevez 5 mL de la solution obtenue dans l'essai

Utilisez une solution de ... diluée au 1/25 / au 1/2 / au 1/3 / au 1/10.

Prélevez 1 volume de ... et complétez à 10 volumes avec

Évaporez 5 mL de ... au bain-marie.

La température du bain-marie est indiquée lorsqu'elle est inférieure à 100 °C.

Chauffez au / dans un bain-marie / à 60 °C / à 60 °C pendant 30 min.

Chauffez sur une flamme nue.

Chauffez à 60 °C.

Chauffez à reflux au bain-marie pendant 5 min.

Chauffez à ébullition / et maintenez l'ébullition pendant 5 min.

Évaporez à siccité / presque à siccité au bain-marie.

Desséchez jusqu'à masse constante à 60 °C.

Prélevez / Utilisez la phase supérieure / inférieure [plutôt que « phase organique » / « phase aqueuse »].

Il se développe une coloration ... [si la coloration se manifeste progressivement].

Il apparaît une coloration ... ou la solution est ... [si la coloration se manifeste immédiatement].

La coloration vire du ... au

La solution devient ... (bleue / rouge, etc.).

Prélevez / recueillez / éliminez / jetez / transvasez / séparez le surnageant [selon l'utilisation qui est faite avec le liquide, la traduction de « *decant* » est différente en français] / la solution limpide / le liquide limpide.

Laissez décanter.

Les termes « *decant* » (en anglais) et « décanter » (en français) n'ont pas le même sens. En français « décanter » signifie « séparer par gravité (un liquide) des matières solides ou liquides en suspension, qu'on laisse déposer », tandis qu'en anglais « *decant* » signifie « transvaser le liquide

Dilute 5 mL to 10 mL with ...

Dilute 5 mL of the solution obtained in the test for

Use a solution of ... diluted 1 to 25 / 2-fold / 3-fold / 10-fold.

Dilute 1 volume of ... to 10 volumes with

Evaporate 5 mL of ... by heating on a water-bath.

The temperature of a water-bath is stated when it is less than 100 °C.

Heat on / in a water-bath / at 60 °C / at 60 °C for 30 min.

Heat over an open flame.

Heat to 60 °C.

Boil in a water-bath under a reflux condenser for 5 min.

Heat to boiling / and maintain boiling for 5 min.

Evaporate to dryness / almost to dryness on a water-bath.

Dry to constant mass at 60 °C.

Use the upper / lower layer [rather than organic / aqueous layer].

A ... colour develops [when the colour appears progressively].

A ... colour is produced or the solution is ... [when the colour appears immediately].

The colour changes from ... to ...

The solution becomes ... (blue / red, etc.).

Decant the supernatant / clear solution / clear liquid.

Allow the insoluble matter to settle / allow to settle / allow the solids to settle / allow the layers to separate [e.g., when using a separating funnel].

The French and English meanings of 'decant' differ in that '*décanter*' in French means allowing the solids in a suspension to settle (or liquids in a suspension to separate into layers) by gravity whereas 'decant' in English means to pour off the clear

limpide en laissant les matières solides au fond du récipient ou dans un culot s'il s'agit d'une centrifugation ». Il est à noter que la traduction littérale de « *decant the supernatant* », c'est-à-dire « décantez le surnageant » n'a aucun sens en français puisqu'il ne reste pas de matières solides dans le surnageant après centrifugation.

Il se forme un précipité ...

Il se forme lentement un précipité ...

Lavez le précipité à l'*eau R*.

Congelez à une température inférieure ou égale à – 20 °C.

Filtrez. [Sans autre précision, signifie : filtrez sur papier.]

Filtrez sur un filtre de verre fritté (n) (2.1.2). [« n » indique le numéro de porosité d'après la classification de la Ph. Eur. (2.1.2).]

Filtrez sous vide.

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

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).]

À 50 mg de drogue végétale pulvérisée (n) (2.9.12), ...

Solution à examiner. Le ... (*substance à examiner*). / La préparation à examiner / Solution S.

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

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, sauf exception justifiée, les solvants sont indiqués par ordre croissant de volumes et à volumes égaux, dans l'ordre alphabétique du texte anglais.]

Utilisez un mélange à volumes égaux de ... et de ... [dans l'ordre alphabétique du texte anglais]

Agitez avec 2 fois 25 mL de ...

Mélangez / avec précaution / soigneusement / Dissolvez, à l'aide d'ultrasons, ... / Traitez aux ultrasons.

Utilisez un bain à ultrasons.

solution above the solids after they have settled (or have been centrifuged into a pellet), leaving the solids in the vessel.

A ... precipitate is formed.

A ... precipitate is formed slowly.

Wash the precipitate with *water R*.

Freeze at – 20 °C or below.

Filter [without further details indicates filtration through paper].

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)].

Filter with the aid of vacuum.

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

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

To 50 mg of the powdered herbal drug (n) (2.9.12), ...

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

Residue on evaporation: maximum 2.0 per cent. [...] The residue weighs a maximum of 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, unless otherwise justified, small volumes are placed before large volumes; for equal volumes the solvents are given in alphabetical order].

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

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

Mix / carefully / thoroughly / Dissolve, using sonication, ... / Sonicate.

Use an ultrasonic bath.

Agitez à l'aide d'un agitateur magnétique / Agitez énergiquement à l'aide d'un agitateur mécanique pendant 2 min.

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.]

En français, le terme « environ » est placé avant la valeur à laquelle il se rapporte :

... d'un diamètre d'environ 10 mm ...

Quand une expression en anglais est indiquée dans la version française, elle figure en italique sans guillemets.

Temps de rétention nulle (*hold-up time*) t_M

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

... les groupes méthyle... / ... les groupes acétyle... / ... les groupes carboxyle ... / ... les groupes phtaloyle ... / les ponts disulfure ...

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 ; la mention « substance desséchée », « substance anhydre », etc. suit entre parenthèses.

Avertissements

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

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

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

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

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

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

Stir using a magnetic stirrer. / Shake vigorously using a mechanical shaker for 2 min.

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].

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

... the methyl groups... / ... the acetyl groups... / ... the carboxyl groups... / ... the phthaloyl groups... / disulfide bonds ...

The result of a test or assay is to 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.

Warning statements

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:

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

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

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

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

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

/ Utilisez uniquement du verre incolore. Protégez les solutions de la lumière.

Si les précautions concernent spécifiquement une solution, l'avertissement est placé en italique avant la préparation de la solution.

Solution à examiner (b). Préparez immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 80,0 mg de ... (substance à examiner) dans le mélange de dissolution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de dissolution.

La Commission a décidé de ne pas introduire de section Avertissement dans les monographies. Il est indispensable de respecter à tout moment les bonnes pratiques de laboratoire et les réglementations en vigueur. Toutefois, quand les experts jugent qu'il est 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 :

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.

/ Use only colourless glassware. Protect the solutions from light.

If a precaution relates to a specific solution, the warning is placed at the start of the description of that solution, in italics.

Test solution (b). Prepare immediately before use. Dissolve 80.0 mg of the substance to be examined in the dissolution mixture and dilute to 20.0 mL with the dissolution mixture.

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 experts consider it necessary to include a warning statement in a monograph, it is advised to present the statement as a paragraph placed after the definition, worded as follows:

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

RÉDACTION DES MONOGRAPHIES*

Titres des monographies

Le titre des monographies est indiqué en français. Il est suivi du titre latin.

Titre français

Le titre français, écrit en lettres capitales, est fondé sur la Dénomination commune internationale (DCI) de l’OMS, complétée, si nécessaire, conformément aux conventions habituelles (par exemple pour les sels, puisque les DCI décrivent généralement les acides et les bases). Aucun synonyme n’est admis, sauf dans quelques très rares cas. Toute modification apportée au titre d’une monographie publiée dans la Ph. Eur. doit être clairement indiquée (texte barré/souligné) dans le projet de texte jusqu’à son adoption.

Des monographies distinctes sont élaborées pour chaque hydrate, sauf impossibilité (chevauchement des teneurs en eau, hygroscopicité, etc.).

Quand une monographie couvre un hydrate, que son degré d’hydratation soit bien défini ou non, le degré d’hydratation (mono-, di-, tri-, *n*-hydraté ou hydraté) est indiqué dans le titre, les formules chimiques (développée et brute) et la dénomination chimique.

Le terme « hydraté » peut couvrir des monographies pour lesquelles la teneur en eau n’est pas définie ou des monographies de substances historiquement qualifiées d’hydratées.

VALACICLOVIR (CHLORHYDRATE DE) HYDRATÉ

NÉVIRAPINE HÉMIHYDRATÉE

HYDROCODONE (HYDROGÉNOTARTRATE D’) 2,5-HYDRATÉ

Pour les monographies concernant un non-hydrate, le terme « anhydre » ne figure pas dans le titre, sauf exception justifiée.

LAMIVUDINE (au lieu de LAMIVUDINE ANHYDRE)

ÉTHANOL ANHYDRE

Afin de regrouper les monographies de la même substance active dans la Ph. Eur. et d’harmoniser les titres, le titre des monographies commence par le nom de la substance active :

DRAFTING OF MONOGRAPHS*

Monograph titles

Monograph titles are given in English followed by the Latin title.

English title

The English title, written in capitals, is based on the WHO International Proprietary Name (INN), supplemented if necessary (for example, for salts, since INNs generally describe acids and bases) according to the usual conventions. Synonyms are not permitted, except in extremely rare cases. Any changes made to the title of a monograph published in the Ph. Eur. must be clearly shown (in strike through/underlined text) in the draft text until it is adopted.

Separate monographs are elaborated for each hydrate unless it is not possible (overlapping ranges for water, hygroscopicity, etc.).

When monographs refer to a hydrate form, whether well-defined or not, the corresponding degree of hydration (mono-, di-, tri-, *n*-hydrate or hydrate) is indicated in the title, the chemical formula (graphic and molecular) and the chemical name.

For historic reasons some monographs keep the term ‘hydrated’ which is translated as ‘hydraté’ in French.

VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE HYDRATE

NEVIRAPINE HEMIHYDRATE

HYDROCODONE HYDROGEN TARTRATE 2.5-HYDRATE

For non-hydrates, ‘anhydrous’ is not specified in the title unless otherwise justified.

LAMIVUDINE (instead of LAMIVUDINE, ANHYDROUS)

ETHANOL, ANHYDROUS

In order to group together monographs of the same active substance in the Ph. Eur. and to harmonise titles, the title of a monograph begins with the name of the active substance:

* Principalement substances chimiques / Mainly chemical substances

CYSTÉINE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

CYSTÉINE (CHLORHYDRATE DE)

ÉPHÉDRINE (CHLORHYDRATE D') RACÉMIQUE

ALUMINIUM (PHOSPHATE D') HYDRATÉ

POLYACRYLATE (DISPERSION DE) À 30 POUR CENT

Pour les monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies, la forme pharmaceutique est indiquée dans le titre.

LACOSAMIDE (COMPRIMÉS DE)

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

TIAMULINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Titre latin

Le titre latin est également fondé sur la DCI :

Lidocainum / Lidocaini hydrochloridum

Primaquini diphosphas

Ciclopirox olaminum

Formules, masses et numéros CAS

Formule développée (pour les substances organiques)

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

Formule brute

Pour les substances inorganiques, les cations figurent avant les anions. Si plusieurs cations sont présents, il est convenu de les mentionner dans l'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) :

$\text{AlK}(\text{SO}_4)_2,12\text{H}_2\text{O}$

CYSTEINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE

CYSTEINE HYDROCHLORIDE

EPHEDRINE HYDROCHLORIDE, RACEMIC

ALUMINIUM PHOSPHATE, HYDRATED

POLYACRYLATE DISPERSION 30 PER CENT

For monographs on medicinal products containing chemically defined active substances, the dosage form is given in the title.

LACOSAMIDE TABLETS

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

TIAMULIN FOR VETERINARY USE

Latin title

The Latin title is also derived from the INN:

Lidocainum / Lidocaini hydrochloridum

Primaquini diphosphas

Ciclopirox olaminum

Formulae, masses and CAS numbers

Graphic formula (for organic compounds)

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

Molecular formula

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 (without a space):

$\text{AlK}(\text{SO}_4)_2,12\text{H}_2\text{O}$

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

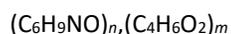
Dans le cas de sels, organiques ou minéraux, de bases ou d'acides organiques, la formule de l'acide ou de la base est incluse dans la formule brute ; par exemple, la formule brute du sulfate d'amfetamine est la suivante :



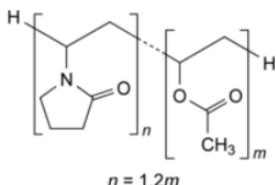
L'eau (ou tout autre solvant) de cristallisation est indiquée à la suite de la formule brute et séparée d'elle par une virgule (sans espace) :



Dans le cas des copolymères, les formules brutes des monomères sont séparées par une virgule :



Lorsqu'il y a 2 unités de répétition, elles sont nommées n et m . S'il y en a plus de 2, elles sont nommées x , y , z , n , m .

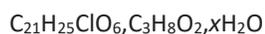


Si le degré d'hydratation ou de solvation n'est pas certain ou si la monographie couvre à la fois les formes non hydratées et hydratées :

« $x\text{H}_2\text{O}$ » est indiqué dans la formule chimique :



Dans le cas des solvates, le solvant est indiqué à la suite de la formule brute et séparé d'elle par une virgule (sans espace). L'eau est toujours indiquée en dernier :

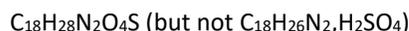


La formule brute de la forme anhydre ou de la forme exempte de solvant est indiquée, la forme est précisée après la masse moléculaire relative :



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

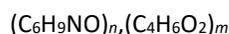
For organic or mineral salts of organic acids and bases, the base or acid is included in the molecular formula, e.g. the molecular formula of amphetamine sulfate is:



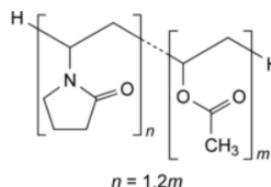
Water (or any other solvent) of crystallisation is written after the molecular formula and separated from it by a comma (without a space):



For copolymers, the molecular formulae of the monomers are separated by a comma:



When 2 repetition units are defined, they are named n and m . If there are more than 2, they are named x , y , z , n , m .

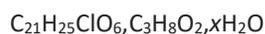


If the degree of hydration or solvation is uncertain or when a monograph covers the non-hydrate and hydrate forms:

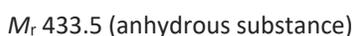
' $x\text{H}_2\text{O}$ ' is stated in the chemical formula:



For solvates, the solvent is written after the molecular formula and separated from it by a comma (without a space). Water is always written last :



The molecular formula of the anhydrous or solvent-free form is given, the form is specified after the relative molecular mass:



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

Le ... (*substance à examiner*) contient une quantité variable d'eau. / Le ... (*substance à examiner*) peut être anhydre ou contenir une quantité variable d'eau.

Si la place manque après la masse moléculaire relative pour préciser la forme en toutes lettres (« substance exempte d'acide acétique », par exemple), la formule moléculaire peut être utilisée (voir [Acétate de gonadoréline \(0827\)](#)).

M_r 1182 (C₅₅H₇₅N₁₇O₁₃)

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 arrondies comme indiqué ci-dessous.

Ar	A_r 39,95
Fe	A_r 55,85

Teneur : au minimum 0,03 pour cent et au maximum 0,2 pour cent d'iode total (A_r 126,9) (drogue desséchée).

Masses moléculaires relatives (M_r)

Les masses moléculaires sont calculées de la façon suivante : l'ajout 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 ensuite arrondi dans le respect des règles générales. Il est indiqué avec 4 chiffres significatifs si la masse moléculaire est inférieure à 600 ; dans le cas contraire, il est indiqué avec 3 chiffres significatifs.

C₄₄H₆₉NO₁₂,H₂O M_r 822

Teneur :

– *acide salvianolique B* (C₃₆H₃₀O₁₆ ; M_r 719) : au minimum 3,0 pour cent (drogue desséchée).

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

It contains a variable quantity of water. / It may be anhydrous or contain a variable quantity of water.

If there is not sufficient space after the relative molecular mass to specify the form in words (e.g. 'acetic acid-free substance'), the molecular formula may be used instead (see [Gonadorelin acetate \(0827\)](#)).

M_r 1182 (C₅₅H₇₅N₁₇O₁₃)

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.

Ar	A_r 39.95
Fe	A_r 55.85

Content: minimum 0.03 per cent and maximum 0.2 per cent of total iodine (A_r 126.9) (dried drug).

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 according to general rules and given with 4 significant figures if the molecular mass is below 600 or otherwise with 3 significant figures.

C₄₄H₆₉NO₁₂,H₂O M_r 822

Content:

– *salvianolic acid B* (C₃₆H₃₀O₁₆ ; M_r 719): minimum 3.0 per cent (dried drug).

Copolymères : les masses moléculaires des monomères sont indiquées sous la forme d'une somme :



Numéros CAS

Les numéros CAS (Chemical Abstracts Service) sont ajoutés sous la formule brute.

Si le degré d'hydratation n'est pas certain ou si la forme associée au numéro CAS n'est pas exactement celle couverte par la définition, cette information est précisée à côté du numéro CAS :

Fluvastatine sodique anhydre : [93957-55-2]

Dans la monographie *Acide folique hydraté (0067)*, le numéro CAS indiqué est celui de la substance anhydre :

Acide folique anhydre : [59-30-3]

Dans certains cas, deux numéros CAS sont indiqués (voir, par exemple, monographie *Phospholipides d'œuf pour préparations injectables (2315)*) :

Lécithines d'œuf : [93685-90-6]

Phosphatidylcholines d'œuf : [97281-44-2]

Copolymers: the molecular masses of the monomers are given as a sum:



CAS numbers

CAS (Chemical Abstracts Service) numbers are added under the molecular formula.

If the degree of hydration is uncertain or if the form associated with the CAS number is not the exact form covered by the definition, then this is specified next to the CAS number:

Anhydrous fluvastatin sodium: [93957-55-2]

In the monograph *Folic acid hydrate (0067)*, the CAS number indicated is that of the anhydrous substance:

Anhydrous folic acid: [59-30-3]

In some cases, two CAS numbers are indicated, for example see *Egg phospholipids for injection (2315)*:

Egg lecithins: [93685-90-6]

Egg phosphatidylcholines: [97281-44-2]

DÉFINITION

Une substance inorganique est définie par sa formule brute, une substance organique par sa dénomination chimique selon les règles de nomenclature IUPAC ; les règles de nomenclature 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 (*E,Z*). 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 le dosage/titrage.

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 CaCl₂·2H₂O.

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 substance est calcinée dans les conditions prescrites. La mention « (substance exempte de solvants) » n'est pas indiquée, conformément à la monographie [Substances pour usage pharmaceutique \(2034\)](#).

Font exception :

- ▶ 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 dianhydrides par 3 moles d'acide oléique. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

- ▶ 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.

DEFINITION

An inorganic substance is defined by its molecular formula and an organic compound by its chemical name. Nomenclature is based on IUPAC 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 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 CaCl₂·2H₂O.

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; the words '(solvent-free substance)' are not used, as prescribed in the monograph [Substances for pharmaceutical use \(2034\)](#).

Exceptions to the above examples are:

- ▶ substances for which no assay is given:

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

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.

- ▶ 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.

Teneur : au minimum 950 UI/mg (substance desséchée). / Les tylosines A, B, C et D contribuent à l'activité.

- ▶ les monographies dans lesquelles les limites de teneur se rapportent à un constituant de la substance à examiner :

Le stéarate de magnésium [(C₁₇H₃₅COO)₂Mg ; *M_r* 591,3] peut contenir en proportion variable du palmitate de magnésium [(C₁₅H₃₁COO)₂Mg ; *M_r* 535,1] et de l'oléate de magnésium [(C₁₇H₃₃COO)₂Mg ; *M_r* 587,2].

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

- ▶ les monographies qui définissent des mélanges ou combinaisons :

Teneur :

– *théophylline* (C₇H₈N₄O₂ ; *M_r* 180,2) : 84,0 pour cent à 87,4 pour cent (substance anhydre),

– *éthylènediamine* (C₂H₈N₂ ; *M_r* 60,1) : 13,5 pour cent à 15,0 pour cent (substance anhydre).

Teneur :

– *lévofolinate* (C₂₀H₂₁N₇O₇ ; *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'alkaloïdes, exprimés en chlorhydrate de (*R*)-(6-méthoxyquinol-4-yl)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl]méthanol (substance desséchée).

- ▶ les solvates :

Benzoate de 4-(acétyloxy)-13 α -[[[(2*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoyl]-oxy]-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-5 β ,20-époxytax-11-én-2 α -yle sous forme de solvate avec propan-2-one.

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-[4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)-méthyl]phényl]-*D*-glucitol sous forme de solvate avec (2*S*)-propane-1,2-diol et eau.

Content: minimum 950 IU/mg (dried substance). / Tylosins A, B, C and D contribute to the potency.

- ▶ monographs in which the assay limits refer to a constituent of the substance to be examined:

Magnesium stearate [(C₁₇H₃₅COO)₂Mg; *M_r* 591.3] may contain varying proportions of magnesium palmitate [(C₁₅H₃₁COO)₂Mg; *M_r* 535.1] and magnesium oleate [(C₁₇H₃₃COO)₂Mg; *M_r* 587.2].

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

- ▶ monographs that describe mixtures or combinations:

Content:

– *theophylline* (C₇H₈N₄O₂; *M_r* 180.2): 84.0 per cent to 87.4 per cent (anhydrous substance);

– *ethylenediamine* (C₂H₈N₂; *M_r* 60.1): 13.5 per cent to 15.0 per cent (anhydrous substance).

Content:

– *levofolinate* (C₂₀H₂₁N₇O₇; *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).

- ▶ solvates:

4-(Acetyloxy)-13 α -[[[(2*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl]oxy]-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-5 β ,20-epoxytax-11-en-2 α -yl]benzoate as a solvate with propan-2-one.

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)-methyl]phenyl]-*D*-glucitol as a solvate with (2*S*)-propane-1,2-diol and water.

► les préparations biologiques :

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

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

La phrase suivante figure dans la définition si le degré d'hydratation ou de solvatation n'est pas certain :

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

La phrase suivante figure dans la définition des monographies couvrant à la fois un non-hydrate et un hydrate :

Le ... (*substance à examiner*) peut être anhydre ou contenir une quantité variable d'eau.

► 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).

The following sentence is included in the definition if the degree of hydration or solvation is uncertain:

It contains a variable quantity of water.

The following sentence is included in the definition when the monograph covers both non-hydrates and hydrates:

It may be anhydrous or contain a variable quantity of water.

PRODUCTION

Une section Production est intercalée entre les sections Définition et Caractères, dans les cas appropriés : sa portée est définie dans les *Prescriptions générales* (chapitre 1 de la Ph. Eur.). Des informations figurent aussi dans les monographies générales, notamment *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

/ Les méthanesulfonates d'alkyles sont considérés comme génotoxiques et faisant partie des impuretés potentielles du mésilate de bétahistine. Il convient, lors du développement des procédés de fabrication, de prendre en considération les principes de gestion des risques liés à la qualité, de même que la qualité des matières premières, la capacité des procédés et leur validation. À cet effet, les méthodes générales 2.5.37. *Méthanésulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans l'acide méthanésulfonique*, 2.5.38. *Méthanésulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives* et 2.5.39. *Chlorure de méthanésulfonyle dans l'acide méthanésulfonique* sont à la disposition des fabricants.

/ 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.

/ Le pantoprazole sodique sesquihydraté est produit par des méthodes de fabrication conçues afin de garantir la production de l'hydrate adéquat et il satisfait à un essai approprié qui démontre sa nature sesquihydratée, si celui-ci lui est appliqué (par exemple par *spectroscopie dans le proche infrarouge (2.2.40)* ou *diffraction X sur poudre (2.9.33)*).

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

/ Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisfait à l'essai suivant, s'il lui était appliqué :

...

/ Le procédé de fabrication est validé de façon à démontrer que le produit satisfait à l'essai suivant / du chlorure de vinyl suivant.

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 general monographs e.g. *Substances for pharmaceutical use (2034)*.

/ It is considered that alkyl methanesulfonate esters are genotoxic and are potential impurities in betahistine mesilate. The manufacturing process should be developed taking into consideration the principles of quality risk management, together with considerations of the quality of starting materials, process capability and validation. The general methods 2.5.37. *Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in methanesulfonic acid*, 2.5.38. *Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances* and 2.5.39. *Methanesulfonyl chloride in methanesulfonic acid* are available to assist manufacturers.

/ 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.

/ It is produced by methods of manufacture designed to guarantee the proper hydrate form and it complies, if tested, with a suitable test that demonstrates its sesquihydrate nature (for example *near-infrared spectroscopy (2.2.40)* or *X-ray powder diffraction (2.9.33)*).

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

/ The production method is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following test:

...

/ The manufacturing process is validated to demonstrate that the product complies with the following test: / for vinyl chloride.

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

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

Sécurité virale. Les exigences du chapitre général 5.1.7 s'appliquent.

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.

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.

Viral safety. The requirements of general chapter 5.1.7 apply.

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.

CARACTÈRES

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

Caractères physiques

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 ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques.

Aspect : masses ou paillettes cireuses, blanches ou sensiblement blanches, hygroscopiques.

Poudres

amorphe / cristalline, granuleuse, homogène, fluide, fine, légère.

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

Masses

cristalline, cireuse.

Cristaux

paillettes, lamelles, plaques, granulés, en aiguilles, cubiques, soyeux, brillants, friables. efflorescent, déliquescent, hygroscopique*, onctueux, gras, lisse.

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

CHARACTERS

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

Physical characters

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 yellowish-white, hygroscopic powder or flakes.

Appearance: white or almost white, waxy masses or flakes, hygroscopic.

Powders

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

To establish the crystalline or amorphous nature of a substance, refer to general 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.

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

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

Couleur

Les qualificatifs utilisés sont les suivants :

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

[La couleur « orange » ne s'accorde pas : « des bandes orange » et non pas « des bandes oranges.]

Parfois avec des associations de mots telles que :

bleu-vert
vert-bleu
rouge-violet
violet-rouge
rouge-brun
brun-rouge

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

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

En français, l'ajout du suffixe « -âtre » est fréquent pour les couleurs mentionnées seules : jaunâtre, verdâtre, bleuâtre.

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 dans lesquels cette odeur ou cette saveur est particulièrement caractéristique et non toxique ou dangereuse pour l'analyste.

Forte odeur caractéristique.

Saveur très sucrée.

Odeur rappelant celle du citron.

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:

greenish-blue
bluish-green
violet-red
reddish-violet
brownish-red
reddish-brown

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.

In English, the suffix '-ish' is often added to colours mentioned on their own: yellowish, greenish, bluish.

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 and non-toxic/hazardous for the analyst.

Intense characteristic odour.

Very sweet taste.

Odour reminiscent of lemon.

Solubilité

Voir *Prescriptions générales* (chapitre 1. de la Ph. Eur.) et chapitre général 5.11. *Section 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 dans l'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 général 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, l'hexane 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 ... (*substance à examiner*) se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Les qualificatifs utilisés sont les suivants :

très soluble

facilement soluble

soluble

assez soluble

peu soluble

très peu soluble

pratiquement insoluble

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

[Dans le cas contraire, indiquer « totalement soluble ».

Un liquide est dit « miscible » à un solvant si les deux sont miscibles en toutes proportions, pour donner un liquide

Solubility

See *General Notices* (chapter 1. of the Ph. Eur.) and general 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 general chapter 4. of the Ph. Eur. They are not in italics and are not followed by the letter *R*.

Chloroform, ether, carbon tetrachloride, hexane 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:

very soluble

freely soluble

soluble

sparingly soluble

slightly soluble

very slightly soluble

practically insoluble

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

[Otherwise, indicate 'completely soluble'].

A liquid is described as miscible with a given solvent if they are miscible in all proportions, giving a homogeneous liquid,

homogène ; sinon, les termes descriptifs ci-dessus sont utilisés pour la solubilité d'un liquide.

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

Formation d'un composé :

Le ... (*substance à examiner*) 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 sont 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 revêt une importance pratique, cette indication fait l'objet d'une mention distincte de la description de la substance.

Le ... (*substance à examiner*) / La substance à examiner présente un polymorphisme (5.9). / La forme cristalline acceptable correspond au ... *SCR*.

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

Constantes physiques

Certaines constantes physiques, comme le point de fusion et la densité, peuvent figurer en fin de section. 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 à privilégier. La référence au chapitre général décrit dans la Ph. Eur. est omise.

Densité : environ 1,10.

otherwise the descriptive terms above are used for the solubility of a liquid.

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 general 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' (placed before the value to which it refers) is used in preference. The reference to the general chapter of the Ph. Eur. is omitted.

Relative density: about 1.10.

Utiliser les symboles clairement établis (voir Réactifs).

F : environ 190 °C, avec décomposition.

F : environ 143 °C (fusion instantanée).

Le ... (*substance à examiner*) se solidifie à environ – 18 °C.

Autres

Le ... (*substance à examiner*) est ininflammable / inflammable / corrosif.

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

Cette section 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 identification présentant des essais pouvant être utilisés uniquement dans les pharmacies (voir *Prescriptions générales* [chapitre 1 de la Ph. Eur.]). Chaque série d'identification peut comporter un ou plusieurs essais. Un essai peut appartenir aux deux 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 identifications, 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)

Angle de rotation optique (2.2.7) / Pouvoir rotatoire spécifique (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) [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)

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 identification series of tests is indicated that may be used in pharmacies only [see *General Notices* (chapter 1 of the Ph. Eur.)]. The identification series consists of one or more tests. A given test may be in both groups. The following information is placed at the head of the Identification section, in italics.

First identification: B, D.

Second identification: A, C, D.

Certain monographs give alternative 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) / Specific 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) [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)

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33)

Diffraction des rayons X

Chromatographie / Électrophorèse

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)

Quand une identification est supprimée de la section Identification, la classification par lettre des identifications suivantes est modifiée avec une marque de changement.

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).

Avec changement d'état et/ou dérivatisation

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. Point de fusion (2.2.14) : 165 °C à 170 °C ; ajustez la vitesse de chauffage à environ 0,5 °C/min.

A. Dissolvez 1,0 g de ... (substance à examiner) dans 30 mL de méthanol R. Ajoutez 1,0 g de chlorhydrate d'hydroxylamine R et 1,0 g d'acétate 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 (2.2.14) des cristaux est de 118 °C à 121 °C.

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)

When an identification test is deleted from the Identification section, the letters assigned to the remaining identification tests are changed accordingly (with change marks).

Identification by physical techniques

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).

With change of state and/or derivatisation

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. Melting point (2.2.14): 165 °C to 170 °C; adjust the heating rate to about 0.5 °C/min.

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. Point de fusion (2.2.14).

Détermination A : déterminez le point de fusion de ... (substance à examiner).

Résultat A : 83 °C à 87 °C.

Détermination B : mélangez en proportions égales de ... (substance à examiner) et de ... SCR, puis déterminez le point de fusion du mélange.

Résultat B : la différence en valeur absolue entre le point de fusion du mélange et la valeur obtenue dans la détermination A 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 (l'exactitude 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.

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 : 320 nm / *Maximums d'absorption* : 278 nm, 361 nm et 547-559 nm.

/ Épaulement : 300-310 nm.

/ Minimum d'absorption : 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 :

– 282 nm : 45 à 52,

– 320 nm : 27 à 35.

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

A. Melting point (2.2.14).

Determination A: determine the melting point of the substance to be examined.

Result A: 83 °C to 87 °C.

Determination B: mix equal parts of the substance to be examined and ... CRS and determine the melting point of the mixture.

Result B: the absolute difference between the melting point of the mixture and the values obtained in determination A 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 accuracy 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.

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: 320 nm / *Absorption maxima*: 278 nm, 361 nm and 547-559 nm.

/ Shoulder: 300-310 nm.

/ Absorption minimum: 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:

– 282 nm: 45 to 52;

– 320 nm: 27 to 35.

/ Absorbance ratio: $A_{282}/A_{320} = 1.3$ to 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 : 316 nm pour la solution à examiner (a) ; 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

- ▶ Substances chimiques de référence / Spectres de référence

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

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

Préparation : pastilles / films / pastilles de *chlorure de potassium R* / pastilles de *bromure 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.

Lorsque les modes de mesure en transmission et par ATR donnent tous deux des résultats satisfaisants, mais qu'un mode nécessite d'avoir recours à une méthode spécifique de préparation des échantillons, cette méthode est indiquée.

/ *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: 316 nm for test solution (a); 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

- ▶ Chemical reference substances / Reference spectra

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

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

Preparation: discs / films / discs of *potassium chloride R* / discs of *potassium bromide 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.

When both transmission mode and ATR mode give satisfactory results but one mode requires a specific sample preparation method, this method is indicated.

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R* pour une mesure en mode transmission.

Préparation : pastilles préparées comme suit si l'enregistrement est effectué en mode transmission : dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans 1,0 mL d'*éthanol anhydre R* de façon à obtenir une concentration de 5 mg/mL. Déposez goutte à goutte 0,5 mL de cette solution sur une *pastille de bromure de potassium R*. Séchez à 100-105 °C pendant 15 min.

Comparaison : ... *SCR*.

L'emploi de substances de référence est aujourd'hui préféré à celui de spectres de référence. Ceux-ci sont utilisés lorsque la fourniture de substances de référence pose des difficultés pratiques.

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

Les conditions utilisées pour l'enregistrement du spectre de référence figurent sur la notice jointe. Elles peuvent figurer pour information dans une note de bas de page de la monographie, qui sera supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte.

Dans certaines monographies couvrant des substances narcotiques ou psychotropes, il est possible d'utiliser soit une substance chimique de référence soit un spectre de référence aux fins de comparaison :

Préparation : pastilles, si le spectre de référence est utilisé pour comparaison.

Comparaison : *clorzépatate dipotassique monohydraté SCR* ou *spectre de référence du clorzépatate dipotassique de la Ph. Eur.*

► 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.

Preparation: mulls in *liquid paraffin R* if recording by transmission mode.

Preparation: discs prepared as follows if recording in transmission mode: dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in 1.0 mL of *anhydrous ethanol R* to obtain a concentration of 5 mg/mL. Place dropwise 0.5 mL of this solution on a disc of *potassium bromide R*. Dry the disc at 100-105 °C for 15 min.

Comparison: ... *CRS*.

Reference substances are preferred to reference spectra. The latter are used where there are practical difficulties with providing a reference substance.

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

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

In some monographs on narcotic/psychotropic substances, it is possible to use either a chemical reference substance or a reference spectrum for comparison purposes:

Preparation: discs, if the reference spectrum is used for comparison.

Comparison: *dipotassium clorzepate monohydrate CRS* or *Ph. Eur. reference spectrum of dipotassium clorzepate monohydrate*.

► 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.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 50 g/L dans du ... R. / enregistrez de nouveaux spectres à l'aide de pastilles préparées en déposant 50 µL d'une solution à 100 g/L de ... dans du *méthanol R* sur une pastille de *bromure de potassium R*, puis en évaporant le solvant sous vide. Examinez immédiatement.

- Spectre de l'entité active extraite de la substance à examiner.

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

Préparation : dissolvez 0,1 g de ... (*substance à examiner*) dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Ajustez à pH $7,4 \pm 0,1$ avec de l'*acide phosphorique R* et agitez avec 2 fois 30 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases organiques et séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Évaporez à siccité. Examinez le résidu sous forme de pastille de *bromure de potassium R*.

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

- Spectre des matériaux utilisés dans la fabrication des récipients

Préparation : à 0,25 g du matériau à examiner, ajoutez 10 mL de *toluène R* et chauffez à reflux pendant environ 15 min. Déposez quelques gouttes de la solution obtenue sur une lame de chlorure de sodium ou sur une pastille de *bromure de potassium R* et évaporez le solvant à l'étuve à 80 °C. Le spectre peut également être enregistré directement sur un fragment de dimensions appropriées (feuilles), sur des granules ou sur des films obtenus par pression à chaud, par réflexion totale atténuée (ATR).

Maximums d'absorption (tolérance : $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$) : à $2920\text{-}2850 \text{ cm}^{-1}$, 1740 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 720 cm^{-1} et 610 cm^{-1} .

Le spectre obtenu est identique à celui du matériau sélectionné pour l'échantillon type.

If the spectra obtained in the solid state show differences, record new spectra using 50 g/L solutions in ... R. / record new spectra using discs prepared by placing 50 µL of a 100 g/L solution in *methanol R* on a disc of *potassium bromide R* and evaporating the solvent *in vacuo*. Examine immediately.

- Spectra of the active moiety extracted from of the substance to be examined.

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: dissolve 0.1 g in 10 mL of *water R*. Add 5 mL of *1 M sodium hydroxide*. Adjust to pH 7.4 ± 0.1 with *phosphoric acid R* and shake with 2 quantities, each of 30 mL, of *methylene chloride R*. Combine the organic layers and dry over *anhydrous sodium sulfate R*. Evaporate to dryness. Examine the residue as a disc of *potassium bromide R*.

Comparison: repeat the operations using ... g of ... *CRS*.

- Spectra of materials used in the manufacture of containers

Preparation: to 0.25 g add 10 mL of *toluene R* and boil under a reflux condenser for about 15 min. Place a few drops of the solution on a sodium chloride slide or on a disc of *potassium bromide R* and evaporate the solvent in an oven at 80 °C. Alternatively, the spectrum may be recorded directly on a cut piece of suitable size (sheets), granules or hot pressed films by attenuated total reflection (ATR).

Absorption maxima (tolerance: $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$): at $2920\text{-}2850 \text{ cm}^{-1}$, 1740 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 720 cm^{-1} and 610 cm^{-1} .

The spectrum obtained is identical to that obtained with the material selected for the type sample.

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33).

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

Préparation : solution de busérelina à 4 mg/mL dans un mélange de 20 volumes d'acide acétique deutérié R et de 80 volumes d'oxyde de deutérium R.

Comparaison : solution à 100 g/L de ... SCR 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 ; enregistrez les spectres 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 ...

B. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.64) [spécifique à l'identification des peptides]

Préparation : solution de gosérelina à 13 mg/mL dans une solution tampon phosphate de sodium deutériée pH 5,0 (0,2 M) R contenant 20 µg/mL de triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R.

Comparaison : solution de gosérelina pour identification RMN SCR à 13 mg/mL dans une solution tampon phosphate de sodium deutériée pH 5,0 (0,2 M) R contenant 20 µg/mL de triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R (dissolvez le contenu d'un flacon de gosérelina pour identification RMN SCR dans ce solvant pour obtenir la concentration désirée).

Conditions opératoires :

– intensité du champ : au minimum 300 MHz,

– température : 25 °C.

Résultats : examinez le spectre RMN ^1H entre 0 ppm et 9 ppm. Le spectre RMN ^1H obtenu est qualitativement similaire au spectre RMN ^1H obtenu avec la gosérelina pour identification RMN SCR.

Diffraction des rayons X

La monographie Talc (0438) présente un exemple.

Nuclear magnetic resonance spectrometry

A. Nuclear magnetic resonance spectrometry (2.2.33).

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

Preparation: 4 mg/mL solution in a mixture of 20 volumes of deuterated acetic acid R and 80 volumes of 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.

B. Nuclear magnetic resonance spectrometry (2.2.64) [specific for peptide identification]

Preparation: 13 mg/mL solution in 0.2 M deuterated sodium phosphate buffer solution pH 5.0 R containing 20 µg/mL of deuterated sodium trimethylsilylpropionate R.

Comparison: 13 mg/mL solution of goserelin for NMR identification CRS in 0.2 M deuterated sodium phosphate buffer solution pH 5.0 R containing 20 µg/mL of deuterated sodium trimethylsilylpropionate R (dissolve the contents of a vial of goserelin for NMR identification CRS in this solvent to obtain the desired concentration).

Operating conditions:

– field strength: minimum 300 MHz;

– temperature: 25 °C.

Results: examine the ^1H NMR spectrum from 0 ppm to 9 ppm; the ^1H NMR spectrum obtained is qualitatively similar to the ^1H NMR spectrum obtained with goserelin for NMR identification CRS.

X-ray diffraction

See the monograph Talc (0438) for an example.

Identification par des procédés physicochimiques

Chromatographie sur couche mince (ou sur papier)

Les trois cas suivants peuvent se présenter :

- 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 chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

- Il existe à la section 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 des substances apparentées (voir Essai).

- 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 utilisées pendant le développement de la procédure analytique figure pour information dans une note de bas de page :

Un gel de silice Merck Si 60 pour CCM sur feuilles d'aluminium, 20 × 20 cm, convient.

Des plaques de silice Merck Si 60 pour CCM conviennent.

Identification by physico-chemical techniques

Thin-layer (or paper) chromatography

The 3 types of presentation possible are:

- As a general identification procedure 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.

- 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 for related substances (see Tests).

- The chromatographic procedure is prescribed only for the identification of the substance:

Thin-layer chromatography (2.2.27).

The trade name of the pre-coated plates used during development of the analytical procedure is given in a footnote to the monograph for information:

Merck TLC silica gel Si 60 aluminium sheets, 20 × 20 cm, are suitable.

Merck TLC silica gel Si 60 plates are suitable.

La note de bas de page est supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte, mais reste disponible dans la base de données [Knowledge](#) de l'EDQM.

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* / ... *R* 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) / 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 dans l'ordre alphabétique du texte anglais ; la somme doit être égale à 100, sauf exception justifiée.]

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

Développement : sur la moitié 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 ... / pulvérissez / traitez avec / une solution à 50 g/L de ... *R* dans du ... *R* / exposez aux vapeurs d'iode pendant 10 min.

Dans le cas des plaques pour chromatographie sur couche mince haute performance et pour permettre l'application du chapitre général [2.8.25](#), les conditions CCMHP sont indiquées entre crochets :

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 µm) [ou plaque au gel de silice pour CCM R (2-10 µm)].*

Dépôt : 20 µL [ou 1 µL], en bandes de 10 mm [ou 8 mm].

Développement : sur un parcours de 10 cm [ou 6 cm].

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 ne pas être totalement séparées.

The footnote is deleted when the definitive version of the text is prepared. This information remains available in the EDQM [Knowledge](#) database.

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* / ... *R* in ... *R* and dilute to 10 mL with the same solvent.

Plate: *TLC ... plate R / TLC ... plate R (2-10 µm) / 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.

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 / 50 g/L solution of ... *R* in ... *R* / expose to iodine vapour for 10 min.

When using plates for high-performance thin-layer chromatography, and to allow the application of general chapter [2.8.25](#), the HPTLC conditions are given between square brackets:

Plate: *TLC silica gel plate R (5-40 µm) [or TLC silica gel plate R (2-10 µm)].*

Application: 20 µL [or 1 µL], as bands of 10 mm [or 8 mm].

Development: over a path of 10 cm [or 6 cm].

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 not be completely separated.

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

Résultats :

– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de taches correspondant à celles dues à la lécithine de soja dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (R_F = environ 0,3 et 0,5),

– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une tache due aux triglycérides à un R_F d'environ 1,0.

Si une plaque recouverte d'un enduit fluorescent (*plaque au gel de silice GF₂₅₄ pour CCM R*, par exemple) 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 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.

Results:

– the chromatogram obtained with the test solution shows no spots corresponding to those of soya bean lecithin (R_F = about 0.3 and 0.5) in the chromatogram obtained with reference solution (a);

– the chromatogram obtained with the test solution shows a spot due to triglycerides with an R_F value of about 1.0.

If a fluorescent coating is used (e.g. *TLC silica gel GF₂₅₄ 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 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.

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.

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 modification suivante / les modifications suivantes.

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).

Électrophorèse

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).

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 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, type XVII-B 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*.

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.

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).

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).

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, type XVII-B 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*.

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, $\varnothing = 4,6$ mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (3 μ m),

– 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 pour chromatographie R ; filtrez et dégazez ;

– 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 pour chromatographie 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.

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

Injection : 50 μ L.

Conformité du système :

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

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, $\varnothing = 4.6$ mm;

– stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (3 μ m);

– 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 for chromatography R; filter and degas;

– 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 for chromatography 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 μ L.

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*;

– 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* : au maximum 1,5 pour les pics dus aux fragments II et III,

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

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. / La méthode 1 pour l'hydrolyse et la méthode 1 pour l'analyse conviennent.

Exprimez la teneur de chaque acide aminé en moles. Calculez la proportion relative des différents 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. À l'exception du tryptophane, les autres acides aminés ne sont présents, le cas échéant, qu'à l'état de traces.

Énantiomères

Pureté énantiomérique (voir Essai).

– 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 hydrolysis use Method 1 and for analysis use Method 1. / Method 1 for hydrolysis and method 1 for analysis are suitable.

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. With the exception of tryptophan, the other amino acids are present, if at all, in trace amounts only.

Enantiomers

Enantiomeric purity (see Tests).

Identification par réaction chimique

Les réactions non spécifiques, suivies des réactions spécifiques, précèdent les réactions des ions (anions, suivis des cations) décrites dans le chapitre général 2.3.1. Si la prise d'essai est inférieure à 50 mg, il est 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.

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

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).

Dissolvez 25 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. 2 mL de solution donnent la réaction (a) des chlorures (2.3.1). Acidifiez avec 0,5 mL d'*acide acétique dilué R* au lieu de l'*acide nitrique dilué R*.

Un paragraphe distinct est donné pour chaque réaction d'identification.

Identification de l'hydrate

Perte à la dessiccation (voir Essai).

Eau (voir Essai).

Identification basée sur le titrage

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

Identification by chemical reactions

Non-specific reactions followed by specific reactions are described before the reactions of ions (anions first, followed by cations) given in general chapter 2.3.1. When the quantity 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 reaction (b) of ... (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).

Dissolve 25 mg of the substance to be examined in *water R* and dilute to 10 mL with the same solvent. 2 mL of the solution gives reaction (a) of chlorides (2.3.1); acidify with 0.5 mL of *dilute acetic acid R*, instead of *dilute nitric acid R*.

A separate paragraph is given for each identification reaction.

Identification of hydrate

Loss on drying (see Tests).

Water (see Tests).

Identification based on the assay

It complies with the limits of the assay.

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

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

Pureté énantiomérique

Impureté A [essais d'impuretés individuelles à décrire, dans l'ordre alphabétique, avant l'essai des substances apparentées]

Substances apparentées

Solvants résiduels [y compris essais de solvants individuels, indiqués par leurs noms ou intitulés « Impureté X »]

Anions dans l'ordre alphabétique du texte anglais

Cations / métaux dans l'ordre alphabétique du texte anglais

Substances non volatiles / Résidu à l'évaporation / Substances volatiles

Perte à la dessiccation (2.2.32) / Eau (2.5.12) ou (2.5.32)

Perte à la calcination

Cendres sulfuriques (2.4.14) / Cendres totales (2.4.16)

Essais apparentés à un dosage [par exemple l'essai du pouvoir adsorbant pour *Charbon activé (0313)*].

Contamination microbienne

Stérilité (2.6.1)

Endotoxines bactériennes (2.6.14 ou 2.6.32) / Pyrogénicité (5.1.13)

Le titre d'un essai est constitué chaque fois que possible du nom de l'impureté recherchée. Lorsqu'une procédure analytique décrite dans un chapitre général est à appliquer telle quelle, le rédacteur indique uniquement les limites admises. Par convention, les limites indiquées sont impératives et inclusives. Elles sont indiquées en parties par million (ppm), jusqu'à 500 ppm inclus, et sous forme de pourcentage au-delà de 500 ppm.

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 appelées « S1 », « S2 », etc. La quantité de solution S préparée doit être suffisante pour tous les essais dans lesquels 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

Enantiomeric purity

Impurity A [tests for individual impurities are to be described in alphabetical order before the test for Related substances]

Related substances

Residual solvents [including tests for individual solvents, called by its name or 'Impurity X']

Anions in alphabetical order

Cations / metals in alphabetical order

Non-volatile matter / Residue on evaporation / Volatile matter

Loss on drying (2.2.32) / Water (2.5.12) or (2.5.32)

Loss on ignition

Sulfated ash (2.4.14) / Total ash (2.4.16)

Pseudo-assays [e.g. Adsorption power for *Charcoal, activated (0313)*].

Microbial contamination

Sterility (2.6.1)

Bacterial endotoxins (2.6.14 or 2.6.32) / Pyrogenicity (5.1.13)

The name of the impurity tested for is used as the title of the test wherever possible. When an analytical procedure described in a general chapter is to be used unchanged, 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.

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.

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 exactitude 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.

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 B₉.

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).

Aspect de la solution

Aspect de la solution. La solution S / 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) / 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) / n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₅ / JB₅ / B₅ / JV₅ / R₅ (2.2.2, Procédé II) / 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. 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

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 accuracy 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.

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 B₉.

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

Appearance of solution

Appearance of solution. The solution / Solution S 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) / not more opalescent than reference suspension II / III / IV (2.2.1) / and is colourless (2.2.2, Method II) / not more intensely coloured than reference solution Y₅ / BY₅ / B₅ / GY₅ / R₅ (2.2.2, Method II) / 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. 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

fortement colorée en bleu / rouge / ... qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec ...

Une phrase supplémentaire peut être ajoutée pour certaines formes pharmaceutiques spécifiques

Si le ... (*substance à examiner*) est destiné à la fabrication de préparations parentérales, la solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus intensément colorée que la solution témoin JV₅ (2.2.2, *Procédé II*).

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) : 8,0 à 10,0 / pour la solution S.

Dissolvez 2,0 g de ... (*substance à examiner*) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. À 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. À 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*.

standard prepared at the same time and in the same manner using ...

An additional sentence may be added for specific dosage forms

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 GY₂ (2.2.2, *Method II*).

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): 8.0 to 10.0 / for solution S.

Dissolve 2.0 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 20 mL with the same solvent.

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. 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.

Techniques 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 d'une 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 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

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 / - 9,0 à - 12,0 (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) : - 110 à - 115 (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.

Pour les liquides et pour certains solides en solution, on indique l'angle de rotation optique.

Physical and physico-chemical techniques

Physical and physico-chemical tests are given in the order shown in this section unless the title of the test is the name of an impurity or class of impurities to be detected, in which case 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 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

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 / - 9.0 to - 12.0 (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): - 110 to - 115 (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.

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

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). [Le chapitre général 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 (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.

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.

Dans ... g d'*eau R*, introduisez en agitant une quantité de ... (*substance à examiner*) correspondant à 2,00 g de substance desséchée. [Lorsque la teneur en eau n'est pas négligeable, et qu'elle peut influencer sur le résultat de viscosité, il convient d'en tenir compte pour définir la taille de l'échantillon.]

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 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.

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 chapter 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 (2.2.9): 25 mPa·s to 80 mPa·s.

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

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.

Introduce a quantity of the substance to be examined equivalent to 2.00 g of the dried substance into ... g of *water R*. [When the water content of the sample is not negligible (may have an impact on the viscosity result), this should be taken into account when defining the sample size].

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 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 distills completely between 49.0 °C and 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) : 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 à 1 g/L d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 25,0 mL avec la même solution / la même solution acide [lorsque plusieurs solutions sont citées]. 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 général 2.2.21. *Fluorimétrie*.

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.

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 solution / acid solution [when several solutions are used]. 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 general chapter 2.2.21. *Fluorimetry*.

Techniques 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 le ... (*substance à examiner*) est destiné 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 le ... (*substance à examiner*) est destiné 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*).

Chemical assays

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.

Techniques chromatographiques

Chromatographie sur couche mince

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

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

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 ; laissez sécher à l'air, puis chauffez à 100-105 °C pendant 30 min. / Chauffez 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 dans l'ordre alphabétique du texte anglais ; si possible, la somme de tous les volumes est égale à 100.]

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 moitié de la plaque / sur les 2/3 de la plaque.

Chromatographic techniques

Thin-layer chromatography

Related substances. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution (a). Dissolve 0.50 g of the substance to be examined in ... R and dilute to 10 mL with the same solvent.

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. Allow to dry in air and heat at 100-105 °C for 30 min. / Heat 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; wherever possible, the sum of all volumes equals 100].

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.

[Les distances de migration ne sont généralement pas décrites en 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 à 50 g/L de *... R* 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.

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),

[Migration distances are not usually described in 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

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);

– *impuretés 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) (0,1 pour cent).

Chromatographie sur papier

Chromatographie ascendante ou descendante. Cette procédure analytique est surtout utilisée dans la Ph. Eur. pour les préparations radiopharmaceutiques.

Chromatographie en phase gazeuse

Le sous-titre de l'essai est constitué du nom de l'impureté/des impuretés à rechercher. Les points suivants sont généralement indiqués :

- ▶ préparation des solutions,
- ▶ description de la colonne,
- ▶ gaz vecteur,
- ▶ débit,
- ▶ température de la colonne, de la chambre à injection et du détecteur,
- ▶ détection,
- ▶ mode d'injection / volume à injecter,
- ▶ temps de rétention / rétention relative,
- ▶ critères de conformité du système,
- ▶ ajustement des conditions chromatographiques (si nécessaire),
- ▶ limites de teneur en impuretés.

– *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) (0.1 per cent).

Paper chromatography

Ascending or descending chromatography. In the Ph. Eur. this analytical procedure is used mainly for radiopharmaceutical preparations.

Gas chromatography

The subtitle of the test is the name of the impurity or impurities to be detected. The following points are usually described:

- ▶ preparation of solutions,
- ▶ description of the column,
- ▶ carrier gas,
- ▶ flow rate,
- ▶ temperature of the column, injection port and detector,
- ▶ detection,
- ▶ injection mode / injected volume,
- ▶ retention time / relative retention,
- ▶ system suitability requirements,
- ▶ adjustment of the conditions (if necessary),
- ▶ content limits of impurities.

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 la substance / de l'huile de ... :

– *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 / Impureté E. Chromatographie en phase gazeuse/ à espace de tête/ (2.2.28). / : utilisez la méthode des ajouts dosés. / utilisez le procédé de normalisation.

Étalon 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.

/ *Solution à examiner.* Dans un flacon d'échantillonnage d'espace de tête, dissolvez 50 mg de ... (substance à examiner) dans 1,0 mL de diméthylsulfoxyde R.

Solution témoin. Prélevez 50 µL de benzène R (impureté E) et complétez à 10,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R. Prélevez 11,5 µL de solution et complétez à 10,0 mL avec du diméthylsulfoxyde R. Transférez 20 µL de solution dans un

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 / oil:

– *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 / Impurity E. Head-space/ Gas chromatography (2.2.28). / : use the standard additions method / use the normalisation procedure.

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.

/ *Test solution.* Dissolve 50 mg of the substance to be examined in 1.0 mL of dimethyl sulfoxide R in a head-space vial.

Reference solution. Dilute 50 µL of benzene R (impurity E) to 10.0 mL with dimethyl sulfoxide R. Dilute 11.5 µL of the solution to 10.0 mL with dimethyl sulfoxide R. Transfer 20 µL of this solution into a head-space vial and add 1.0 mL of dimethyl sulfoxide R.

flacon d'échantillonnage d'espace de tête et ajoutez 1,0 mL de *diméthylsulfoxyde R*.

/ Fermez immédiatement les flacons avec une membrane de caoutchouc-butyle / revêtue de polytétrafluoroéthylène / et une capsule à sertir en aluminium. Agitez de façon à obtenir une solution homogène.

Colonne :

– *matériau* : verre / acier inoxydable / silice fondue, etc.,

– *dimensions* : $l = 2,5$ m, $\varnothing = 3,2$ 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).

Le nom de marque de la phase stationnaire qui s'est avérée satisfaisante pendant la validation de l'essai figure pour information dans une note de bas de page, qui est supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte, mais qui reste disponible dans la base de données [Knowledge](#) de l'EDQM. Le nom de marque est associé à un réactif spécifique de la phase stationnaire, qui figure dans le tableau Excel des phases stationnaires en CPG.

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 [ne pas décrire trop précisément les conditions opératoires au risque de décrire l'utilisation d'un instrument spécifique] :

– *température d'équilibrage* : 70 °C,

– *durée d'équilibrage* : 45 min,

– *température de la ligne de transfert* : 75 °C,

– *durée de pressurisation* : 1 min / 30 s,

– *volume d'injection* : 1 mL.

Température :

– *colonne* : 150 °C,

– *chambre à injection et détecteur* : 180 °C.

/ Température :

/ Close the vials immediately with a butyl rubber membrane stopper / coated with polytetrafluoroethylene / and secured with an aluminium crimp cap. Mix to obtain a homogeneous solution.

Column:

– *material*: glass / stainless steel / fused silica, etc.;

– *size*: $l = 2.5$ m, $\varnothing = 3.2$ mm / 0.53 mm;

– *stationary phase*: ... *R* (180-250 μm) / impregnated with 10 per cent *m/m* of ... *R* / ... *R* (film thickness 2 μm).

The trade name of the stationary phase that has been found to be suitable during the validation of the test is given in a footnote to the monograph for information during elaboration; the footnote is deleted when the definitive version of the text is prepared. This information remains available in the EDQM [Knowledge](#) database.

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 the conditions of operation too precisely, 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 volume*: 1 mL.

Temperature:

– *column*: 150 °C;

– *injection port and detector*: 180 °C.

/ Temperature:

	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].

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 dans l'ordre alphabétique]. / *Temps de rétention* : ... (*substance à examiner*) = 25 min à 30 min.

Les rétentions relatives sont indiquées pour les impuretés spécifiées et pour toute impureté utilisée dans l'essai de conformité du système.

Les temps de rétention et valeurs de rétention relative sont exclusivement indiqués afin de faciliter l'identification des pics ; ils ne font pas partie des critères 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 général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*). En cas d'indication de la rétention relative r , préciser :

	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].

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.

Relative retentions are given for specified impurities and for any impurity used in the system suitability test.

Retention times and relative retention values are given only to assist with peak identification; they are not part of the system suitability criteria.

Unless otherwise indicated, values for relative retention stated in monographs correspond to unadjusted relative retention r_G (see general chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*). When the relative retention r is indicated, it is specified.

Rétention relative r (et non r_G) par rapport à la clarithromycine...

Conformité du système [Voir Chromatographie liquide.]

/ Calcul des teneurs pour cent : utilisez la méthode de l'étalon interne.

Pour l'étalonnage externe et les procédés de normalisation, voir Chromatographie liquide.

/ 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 des surfaces 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).

/ 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.

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 .

Relative retention r (not r_G) with reference to clarithromycin...

System suitability [see Liquid chromatography].

/ Calculation of percentage contents: use the internal standard method.

For external standardisation and normalisation procedures, see Liquid chromatography.

/ 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).

/ 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.

N,N-Dimethylaniline (2.4.26, Method B): maximum 20 ppm.

2-Ethylhexanoic acid (2.4.28): maximum 0.8 per cent m/m .

Chromatographie liquide

Le sous-titre de l'essai est constitué du nom de l'impureté/des impuretés à rechercher. Les points suivants sont généralement indiqués :

- ▶ préparation des solutions,
- ▶ description de la colonne,
- ▶ phase mobile,
- ▶ débit,
- ▶ température de la colonne,
- ▶ détection,
- ▶ mode d'injection / volume à injecter,
- ▶ temps de rétention / rétention relative,
- ▶ critères de conformité du système,
- ▶ ajustement des conditions chromatographiques (si nécessaire),
- ▶ limites de teneur en impuretés.

Préparation d'une solution avec une cartouche EPS :

... Conditionnez une cartouche d'extraction en phase solide (EPS) de 3 mL contenant 60 g de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (60 µm) avec 2 mL de *méthanol R*, puis ... Transvasez le mélange dans la cartouche EPS... Lavez la cartouche avec ...

Impureté K. / Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (2.2.29) : utilisez le procédé de normalisation.

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (10:90 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 80 mg du ... (*substance à examiner*) dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. / Procédez ensuite comme décrit sous Dérivatisation.

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 solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. / Procédez ensuite comme décrit sous Dérivatisation

Dérivatisation. Transférez 500 µL de solution dans un flacon à réaction. Ajoutez 500 µL d'une solution à 5 g/L de

Liquid chromatography

The subtitle of the test is the name of the impurity (or impurities) to be detected. The following points are usually described:

- ▶ preparation of solutions;
- ▶ description of the column;
- ▶ mobile phase;
- ▶ flow rate;
- ▶ temperature of the column;
- ▶ detection;
- ▶ injection mode / injected volume;
- ▶ retention time / relative retention;
- ▶ system suitability requirements;
- ▶ adjustment of the conditions (if necessary);
- ▶ content limits of impurities.

Preparation of a solution using an SPE cartridge:

... Condition a 3 mL solid phase extraction (SPE) cartridge containing 60 mg of *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (60 µm) with 2 mL of *methanol R* and ... Transfer the mixture to the SPE cartridge... Wash the cartridge with ...

Impurity K / Enantiomeric purity. Liquid chromatography (2.2.29): use the normalisation procedure.

Solvent mixture: *water R, methanol R* (10:90 V/V).

Test solution. Dissolve 80 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 10.0 mL with the solvent mixture. / Derivatise the solution as described under Derivatisation.

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 20.0 mL with the solvent mixture. / Derivatise the solution as described under Derivatisation.

Derivatisation. Transfer 500 µL of the solution to a reaction vial. Add 500 µL of a 5 g/L solution of *1-fluoro-2,4-*

1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamide R dans de l'*acétonitrile R*, puis 50 µL d'une solution à 84 g/L de *bicarbonate de sodium R*. Fermez le flacon et mélangez. Maintenez-le à 40 °C pendant 1 h dans un module chauffant avec agitation, puis stoppez la réaction en ajoutant environ 50 µL d'une solution à 103 g/L d'*acide chlorhydrique R*. Mélangez soigneusement. Prélevez 200 µL de solution dérivatisée et ajoutez 800 µL de phase mobile.

...

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du dérivé de la prégabaline.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier le pic dû au dérivé de l'impureté B.

Rétention relative par rapport au dérivé de la prégabaline (temps de rétention = environ 10 min) : dérivé de l'impureté B = environ 1,3.

...

Calcul de la teneur pour cent :

- calculez le rapport entre la surface du pic dû au dérivé de l'impureté B et la somme de la surface des pics dus aux dérivés de la prégabaline et de l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limite :

- *impureté K* : au maximum 0,5 pour cent,

- *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent (solution témoin (a)) / 0,05 pour cent (pic dû au ... dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)). [Ne pas inclure de seuil de déclaration en cas d'étalonnage externe.]

Impureté K. Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai, avec les modifications suivantes / la modification suivante.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (d).

Limite :

- *impureté K* : au maximum 0,5 pour cent,

- *seuil de déclaration* : [ne pas inclure de seuil de déclaration en cas d'étalonnage externe].

dinitrophenyl-5-L-alaninamide R in *acetonitrile R*. Add 50 µL of an 84 g/L solution of *sodium hydrogen carbonate R*. Seal the vial, mix and derivatise by maintaining the vial at 40 °C for 1 h in a heating/stirring module. Stop the reaction by adding about 50 µL of a 103 g/L solution of *hydrochloric acid R*. Mix thoroughly. To 200 µL of the derivatised solution add 800 µL of the mobile phase.

...

Run time: 2.5 times the retention time of the pregabalin derivative.

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with the reference solution to identify the peak due to impurity B derivative.

Relative retention with reference to the pregabalin derivative (retention time = about 10 min): impurity B derivative = about 1.3.

...

Calculation of percentage content:

- calculate the ratio of the area of the peak due to impurity B derivative to the sum of the areas of the peaks due to pregabalin derivative and impurity B derivative in the chromatogram obtained with the test solution.

Limit:

- *impurity K*: maximum 0.5 per cent;

- *reporting threshold*: 0.05 per cent (reference solution (a)) / 0.05 per cent (peak due to ... in the chromatogram obtained with reference solution (a)). [no reporting threshold is included for external calibration].

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

Injection: 20 µL of test solution (b) and reference solution (d).

Limit:

- *impurity K*: maximum 0.5 per cent;

- *reporting threshold*: [no reporting threshold in the case of external standardisation].

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). / Effectuez l'essai à l'abri de la lumière. / Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi. / Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 6 h / dans les 8 j. [Si la stabilité des solutions est problématique, la température de l'échantillonneur automatique doit alors être indiquée.]

Mélange de solvants. Mélangez 18 volumes de ... R et 75 volumes d'une solution à 10 pour cent V/V de ... R, 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 A* [si la solution elle-même n'est pas injectée]. Dissolvez 10,0 mg de ...SCR dans du ... R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

/ *Solution A.* Mélangez 20 mL d'une solution à 103 g/L d'*acide chlorhydrique R*, 50 mL d'une solution à 68 g/L d'*acétate de sodium R* et 150 mL d'une solution à 37,3 g/L de *chlorure de potassium R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* [*eau pour chromatographie R* si la solution entre dans la composition de la phase mobile].

Solution A. Dissolvez 6,12 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau pour chromatographie R*, ajustez à pH 4,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R* [éviter d'utiliser « solution tampon », utiliser plutôt « solution A »].

Solution tampon pH 11,0. Mélangez 11 mL d'une solution à 95,0 g/L de *phosphate trisodique dodécahydraté R* et 22 mL d'une solution à 179,1 g/L de *phosphate disodique dodécahydraté R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de ... (substance à examiner) dans du ... R / dans la phase mobile [même si la phase mobile est constituée d'un seul réactif] / dans le mélange de solvants / un mélange de 15 volumes de ... R et de 85 volumes d'une solution à 2,7 g/L de ... R dans du ... R / dans la solution A / dans la solution tampon pH 11,0 / 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 / avec la même solution tampon.

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

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). / Carry out the test protected from light. / Prepare the solutions immediately before use. / Store the solutions at 2-8 °C and use them within 6 h / 8 days [if the stability of the solutions is problematic, the temperature set for the autosampler must thus be stated].

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 thoroughly.

/ *Solution A* [if the solution itself is not injected]. Dissolve 10.0 mg of ... CRS in ... R and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

/ *Solution A.* Mix 20 mL of a 103 g/L solution of *hydrochloric acid R*, 50 mL of a 68 g/L solution of *sodium acetate R* and 150 mL of a 37.3 g/L solution of *potassium chloride R*, and dilute to 1000 mL with *water R* [*water for chromatography R* if the solution is also part of the mobile phase].

Solution A. Dissolve 6.12 g of *potassium dihydrogen phosphate R* in 900 mL of *water for chromatography R*, adjust to pH 4.5 with *phosphoric acid R* and dilute to 1000 mL with *water for chromatography R* [avoid the term 'buffer solution'; use 'solution A' instead.].

Buffer solution pH 11.0. Mix 11 mL of a 95.0 g/L solution of *trisodium phosphate dodecahydrate R* and 22 mL of a 179.1 g/L solution of *disodium hydrogen phosphate dodecahydrate R*, then dilute to 1000 mL with *water R*.

Test solution. Dissolve 0.20 g of the substance to be examined in ... R / in the mobile phase [even if the mobile phase consists of only one reagent] / 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 / in buffer solution pH 11.0 / 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 / with the same buffer 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

1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec du ... R.

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 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). / *Préparez immédiatement avant l'emploi.* / Dissolvez 5 mg de ... *pour conformité du système SCR (contenant les impuretés C, D et E) / ... pour conformité du système A SCR / mélange d'impuretés de ... SCR* (impuretés D et E) / 5,0 mg d'*impureté B de ... SCR* / 5 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) / ... *pour identification de l'impureté B SCR* dans du ... *R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. / Diluez la solution à examiner comme décrit dans la notice jointe à l'*impureté A de ... SCR*. [Il n'est pas nécessaire de préciser « ,0 » pour les effectifs et volumes d'échantillons indiqués dans les solutions uniquement utilisées pour la conformité du système.]

/ Préparez simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais 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* (correspondant à ... mg de ...) dans du ... *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 appelées « (a) », « (b) », etc.

Solution à blanc. ...

Précolonne :

(– *matériau :* ...) [Le chapitre général 2.2.29 précise que, sauf indication contraire dans la monographie, une colonne d'acier inoxydable est utilisée.]

with solution A. *Reference solution (a).* Dilute 1.0 mL of solution A to 10.0 mL with ... *R*.

Reference solution (a). Dilute 1.0 mL of solution A to 10.0 mL with ... *R*.

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 mL with *methanol R*.

Reference solution (c). / *Prepare immediately before use.* / Dissolve 5 mg of ... *for system suitability CRS* / (containing impurities C, D and E) / ... *for system suitability A CRS / impurity mixture CRS* (impurities D and E) / 5.0 mg of ... *impurity B CRS* / 5 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) / ... *for impurity B identification CRS* in ... *R* and dilute to 5.0 mL with the same solvent. / Dilute the test solution as described in the leaflet accompanying ... *impurity A CRS* [it is not necessary to specify '0' for sample sizes and volumes indicated in solutions used solely for system suitability].

/ Prepare at the same time and in the same manner as for the test solution but 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.

/ Dissolve 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. ...

Precolumn:

(– *material:* ...) [general chapter 2.2.29 states that unless otherwise prescribed in the monograph, a column made of stainless steel is used];

– dimensions : $l = 0,05$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,

– phase stationnaire : ... *R* (5 μm)⁽¹⁾, / *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) [Le diamètre de pores peut être indiqué s'il constitue un paramètre critique pour la séparation (ex. chromatographie d'exclusion).].

Le nom de marque de la phase stationnaire qui s'est avérée satisfaisante pendant la validation de l'essai figure pour information dans une note de bas de page, qui est supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte, mais qui reste disponible dans la base de données [Knowledge](#) de l'EDQM. Le nom de marque est associé à un réactif spécifique de la phase stationnaire, qui figure dans le tableau Excel des phases stationnaires en CL.

(1) Symmetry C18 convient.

Colonne :

– matériau : ... , [Le chapitre général 2.2.29 précise que, sauf indication contraire dans la monographie, une colonne d'acier inoxydable est utilisée.]

– dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,

– phase stationnaire : ... *R* (5 μm), / *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques, / *gel de silice octadécylsilylé*

postgreffé pour chromatographie R (5 μm), / *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm)⁽¹⁾ [Le diamètre de pores peut être indiqué s'il constitue un paramètre critique pour la séparation (ex. chromatographie d'exclusion)],

– température : ... °C. [À préciser si différente 20-25 °C ; voir chapitre général 2.2.29.]

Phase mobile : ... *R*, ... *R*, solution A (20:30:50 V/V/V) / mélangez 20 volumes de ... *R* et 80 volumes d'une solution à 15 g/L de ... *R* / préalablement ajustée à pH 6,2 avec du ... *R*.

Une qualité de solvant appropriée est spécifiée pour la phase mobile en fonction de la longueur d'onde de détection retenue (voir Guide technique pour plus d'informations).

Phase mobile :

– phase mobile A : ... *R*, / mélangez 20 volumes de ... *R* et 80 volumes d'une solution à 5,8 g/L de ... *R* dans ... *R* / préalablement ajustée à pH 6,2 avec du ... *R*, / dissolvez

– size: $l = 0.05$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

– stationary phase: ... *R* (5 μm)⁽¹⁾; / *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μm) [pore size may be indicated if it is a critical parameter for the separation (ex. exclusion chromatography)].

The trade name of the stationary phase that has been found to be suitable during the validation of the test is given in a footnote to the monograph for information during elaboration; the footnote is deleted when the definitive version of the text is prepared. This information remains available in the EDQM [Knowledge](#) database. The trade name is associated with a specific stationary phase reagent and both are listed in the Excel table of LC stationary phases.

(1) Symmetry C18 is suitable.

Column:

– material: ...; [general chapter 2.2.29 states that unless otherwise prescribed in the monograph, a stainless steel column is used]

– size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

– stationary phase: ... *R* (5 μm); / spherical *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μm) / *end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μm), / *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μm)⁽¹⁾ [pore size may be indicated if it is a critical parameter for the separation (ex. exclusion chromatography)];

– temperature: ... °C. [stated if different from 20-25 °C; see general chapter 2.2.29]

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*.

Depending on the detection wavelength selected, a suitable grade of solvent is specified for the mobile phase (see Technical Guide for further information).

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

3,3 g de ... R dans 400 mL d'eau pour chromatographie R et ajustez à pH 4,5 avec du ... R ; complétez à 500 mL avec du ... R ; / dans un mélange de 40 volumes d'eau pour chromatographie R et de 60 volumes de ... R ; complétez à 1000 mL avec du ... R / une solution à 20 g/L de ... R ; mélangez des volumes égaux de ... R et de ... R ,

– phase mobile B : ... R, / dissolvez ... , diluez ... ,

– phase mobile C : ... R ,

Intervalle ⁽²⁾ (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)	Phase mobile C (pour cent V/V)
0 ⁽³⁾ - 5	80	10	10
5 - 20	80 → 50	10 → 30	10 → 20
20 - 30	50	30	20

(2) D₀ (volume de délai utilisé lors du développement de la procédure analytique) = 2,5 mL. [À indiquer en note de bas de page qui sera supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte, mais qui restera disponible dans la base de données Knowledge de l'EDQM.].

(3) 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 (voir Guide technique pour plus d'informations).

Débit : 0,8 mL/min, 1,0 mL/min, 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm / à 254 nm et à 283 nm / spectrophotomètre à 230 nm et, pour l'impureté C, à 254 nm / réfractomètre différentiel / fluorimètre / détecteur ampérométrique à pulsations. [Voir la monographie Amikacine (1289) comme exemple.]

Détection : détecteur de masse. Les réglages suivants ont donné satisfaction et sont fournis à titre d'exemple. Les réglages peuvent être ajustés de manière à satisfaire aux critères de conformité du système :

– ionisation : ESI-positive/APCI-positive/-négative/par impact électronique,

– détection m/z (SIM) : 356,2,

– temps d'échantillonnage : 580 ms,

– gain EMV : 1,

400 mL of water for chromatography R and adjust to pH 4.5 with ... R; dilute to 500 mL with ... R; / in a mixture of 40 volumes of water for chromatography R and 60 volumes of ... R; dilute to 1000 mL with ... R / 20 g/L solution of ... R; mix equal volumes of ... R and ... R;

– mobile phase B: ... R, / dissolve ...; dilute ...;

–mobile phase C: ... R;

Time ⁽²⁾ (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)	Mobile phase C (per cent V/V)
0 ⁽³⁾ - 5	80	10	10
5 - 20	80 → 50	10 → 30	10 → 20
20 - 30	50	30	20

(2) D₀ (dwell volume used for development of the analytical procedure) = 2.5 mL. [to be indicated as a footnote that is deleted when the definitive version of the text is prepared; this information remains available on the EDQM Knowledge database].

(3) '0' time corresponds to injection time; conditions of re-equilibration depend on the equipment used and are relevant to good laboratory practices: only mention extra information where it is necessary for obtaining an appropriate level of re-equilibration (see Technical Guide for further information).

Flow rate: 0.8 mL/min, 1.0 mL/min, 1.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 254 nm / at 254 nm and at 283 nm / spectrophotometer at 230 nm and, for impurity C, at 254 nm / differential refractometer / fluorimeter / pulsed amperometric detector [see the monograph Amikacin (1289) for an example].

Detection: mass detector. The following settings have been found to be suitable and are given as examples; the settings may be adjusted so as to comply with the system suitability criteria:

– ionisation: ESI-positive/APCI-positive/negative/ electron impact;

– detection m/z (SIM): 356.2;

– dwell time: 580 ms;

– gain EMV: 1;

- courant de couronne : 6 µA,
- tension du fragmenteur : 120 V,
- température du gaz : 350 °C,
- débit du gaz séchant : 13 L/min,
- pression dans le nébuliseur : 345 kPa,
- tension capillaire (*Vcap*) : 3 kV.

D'autres paramètres peuvent être ajoutés, en fonction de l'équipement utilisé. Dans le cas de la SM/SM, les transitions ioniques sont indiquées avec les énergies de collision et les tensions du fragmenteur nécessaires pour les produire.

Substance	Transitions MRM (<i>m/z</i>) principale (<i>qualifiante</i>)	Énergie de collision (V)	Tension du fragmenteur (V)
NDMA	75 → 58	11	20
	(75 → 43)	15	15

Équilibrage : [Les conditions d'équilibrage dépendent de l'équipement utilisé et relèvent des bonnes pratiques de laboratoire ; indiquer, dans la monographie, des informations complémentaires uniquement lorsqu'il est impossible d'obtenir un équilibrage approprié sans cela.]

/ *Échantillonneur automatique* : réglé à ... °C [si la stabilité des solutions est problématique].

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 : [cette information n'est plus à indiquer dans les monographies car elle figure dans le chapitre général 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* ou entité active).

Ordre d'élution : substance x, substance y, substance z.

- corona current: 6 µA;
- fragmentor voltage: 120 V;
- gas temperature: 350 °C;
- drying gas flow: 13 L/min;
- nebuliser pressure: 345 kPa;
- capillary voltage (*Vcap*): 3 kV.

Other parameters may be added depending on equipment. In the case of MS/MS, ion transitions are given with the collision energies and fragmentor voltages needed to produce them.

Substance	MRM transition (<i>m/z</i>) principal (<i>qualifier</i>)	Collision energy (V)	Fragmentor voltage (V)
NDMA	75 → 58	11	20
	(75 → 43)	15	15

Equilibration: [conditions of equilibration depend on the equipment used and are dictated by good laboratory practices: only provide additional information if an appropriate level of equilibration cannot be obtained without it].

/ *Autosampler*: set at ... °C [if the stability of the solutions is problematic].

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 general chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*.]

Run time [not given in cases where there is a gradient]: 3 times the retention time of ... (*substance to be examined or active moiety*).

Elution order: substance x, substance y, substance z.

Identification des impuretés / pics / impureté A : [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) : nitrate = environ 0,2 ; 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 dans l'ordre alphabétique ; le temps de rétention de référence est indiqué sans décimale ; les rétentions relatives sont indiquées avec une décimale, voire deux si les pics sont très proches]. / *Temps de rétention* : ... = environ 8 min ; ... = environ 9 min / ... = 25 min à 30 min.

Rétention relative par rapport au ... (temps de rétention = environ 6 min) : impureté D = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,95 ; impureté E = environ 1,23 ; impureté H = environ 1,25 ; impureté G = environ 1,6 ; impureté I = environ 2,8.

Les rétentions relatives sont indiquées pour les impuretés spécifiées et pour les impuretés non spécifiées qui sont utilisées pour vérifier la conformité du système.

Les temps de rétention et valeurs de rétention relative sont exclusivement indiqués afin de faciliter l'identification des pics ; ils ne font pas partie des critères 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 général 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 ...

Conformité du système : solution témoin (a) [à indiquer ici si les critères de conformité sont évalués avec la même solution] :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus à ... et à l'impureté A / entre les pics dus aux impuretés A et B / entre les pics dus à l'impureté A et aux impuretés B + C [en cas de coélution de deux impuretés] / au minimum 3,0 entre les pics dus à ... et à l'impureté A à 350 nm ; au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à ... à 260 nm ;

– *rapport pic/vallée* : au minimum 10, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à ... et H_v = hauteur

Identification of impurities / peaks / impurity A: [in alphabetical order of impurities] use the chromatogram supplied with ... **CRS** / and the chromatogram obtained with reference solution (a) / 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): nitrate = about 0.2; 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 0) and not in alphabetical order; the retention time of reference is given without decimal place; the relative retentions are given with one decimal place, or even two when peaks are very close]. / *Retention time*: ... = about 8 min; ... = about 9 min / ... = 25 min to 30 min.

Relative retention with reference to ... (retention time = about 6 min): impurity D = about 0.6; impurity A = about 0.95; impurity E = about 1.23; impurity H = about 1.25; impurity G = about 1.6; impurity I = about 2.8.

Relative retentions are given for specified impurities and also for unspecified impurities that are used to check system suitability.

Retention times and relative retention values are given only to assist with peak identification; they are not part of the system suitability criteria.

Unless otherwise indicated, values for relative retention stated in monographs correspond to unadjusted relative retention r_G (see general 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 ...

System suitability: reference solution (a) [to be indicated here when all the suitability criteria are evaluated using the same solution]:

– *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 impurity A and impurities 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;

– *peak-to-valley ratio*: minimum 10, where H_p = height above the baseline of the peak due to ... and H_v = height

au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à ... ; / au minimum 5,0, avec Si nécessaire, ajustez...

– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal / dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

[La solution témoin utilisée pour déterminer le rapport signal/bruit doit être préparée avec le même nombre de chiffres significatifs]

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,4 / au minimum 0,6 / pour le pic dû à ... , [Généralement, une seule valeur est spécifiée et la limite définie à l'autre extrémité de l'intervalle figurant dans le chapitre 2.2.46 reste applicable.]

– *répétabilité* : au maximum 5,0 pour cent pour l'écart type relatif, déterminé sur 4 injections de la solution témoin (c).

Les critères suivants sont à éviter autant que possible :

– le chromatogramme obtenu / avec la solution témoin (a) / est semblable au chromatogramme fourni avec le ... *SCR* ;

– *résolution* : 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),

– *nombre de plateaux théoriques* : 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* : 1,3 à 2,5 / au minimum 7 / pour le pic dû à ... / calculez D_m à partir du pic dû au ...

Expression quantitative des critères d'acceptation

Les exigences relatives aux substances apparentées qui figurent dans les monographies de la Ph. Eur. ayant été adaptées aux principes du *guideline* ICH Q3A(R2) et du *guideline* VICH 10, il a été décidé d'exprimer les critères d'acceptation de manière quantitative, dans la mesure du possible.

Il est admis que, par défaut, les solutions à examiner et témoins sont enregistrées à la même longueur d'onde. Les impuretés non spécifiées et la somme des autres impuretés (style comparatif) sont enregistrées à la longueur d'onde par défaut.

Calcul des teneurs pour cent / de la teneur pour cent :

above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to ...; / minimum 5.0, where... . If necessary, adjust

– *signal-to-noise ratio*: minimum 3 for the principal peak / in the chromatogram obtained with reference solution (b);

[The reference solution used for the determination of the signal-to-noise ratio must be prepared with the same number of significant figures]

– *symmetry factor*: maximum 1.4 / minimum 0.6 / for the peak due to ... [Typically, only one value is specified and the limit at the opposite end of the range in 2.2.46 still applies.];

– *repeatability*: maximum relative standard deviation of 5.0 per cent determined on 4 injections of reference solution (c).

The following criteria are to be avoided whenever possible:

– the chromatogram obtained / with reference solution (a) / is similar to the chromatogram supplied with ... *CRS*;

– *resolution*: baseline separation between the peaks due to ... and impurity D in the chromatogram obtained with reference solution (a);

– *number of theoretical plates*: minimum 1500, calculated for the peak due to impurity A / in the chromatogram obtained with reference solution (b);

– *mass distribution ratio*: 1.3 to 2.5 / minimum 7 / for the peak due to ... / calculate D_m from the peak due to ...

Quantitative expression of acceptance criteria

As the requirements for related substances in Ph. Eur. monographs have been adapted to the principles of the ICH Q3A(R2) Guideline and VICH Guideline 10, it has been agreed to express acceptance criteria quantitatively, wherever possible.

It is understood that by default, the test and the reference solutions are recorded at the same wavelength. Unspecified impurities and sum of other impurities (comparative style) are recorded at this default wavelength.

Calculation of percentage contents / content:

- *facteur / facteurs de correction* : multipliez la surface du pic de l'impureté par son facteur de correction : impureté A = 0,6 ; impureté B = 0,2 ; impureté D = 1,2 ;
- pour chaque impureté, utilisez la concentration du ... dans la solution témoin (c) [nom complet de la substance, contre-ion et hydrate inclus] ;
- pour l'impureté B, utilisez la concentration de l'impureté B dans la solution témoin (c) ;
- pour l'impureté C, 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 E, B et K, utilisez la concentration du ... dans la solution témoin (b) [nom complet de la substance, contre-ion et hydrate inclus] ;
- pour l'éthanol, le 2-méthylbut-2-ène et les impuretés A et B, utilisez la concentration de chaque substance dans la solution témoin (b) ;
- pour les impuretés autres que B et C, utilisez la concentration du ... dans la solution témoin (a) [nom complet de la substance, contre-ion et hydrate inclus] ;
- pour l'impureté J, utilisez la concentration du ... dans la solution témoin (a) et la surface des pics enregistrés à 210 nm [quand, pour des raisons techniques, la solution à examiner et la solution témoin sont enregistrées à une longueur d'onde différente de la longueur d'onde par défaut] ;
- pour les impuretés A, B et C, calculez le rapport entre la surface du pic correspondant et la somme des surfaces des pics dus aux impuretés A, B, C et au brivaracétam dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;
- calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'impureté A et la somme des surfaces des pics dus au montelukast et à l'impureté A.

Les limites de teneur en impuretés spécifiées sont indiquées par ordre décroissant de pourcentage.

Limites / Limite :

- *impureté B* : au maximum 0,3 pour cent / au maximum 0,30 pour cent,
- *impureté A* : au maximum 0,2 pour cent pour la somme des 2 épimères,
- *impuretés C, D à 254 nm* : au maximum 0,15 pour cent [quand la solution à examiner est enregistrée à une

- *correction factor / factors*: multiply the peak area of the impurity by its correction factor: impurity A = 0.6; impurity B = 0.2; impurity D = 1.2;
- for each impurity, use the concentration of ... in reference solution (c) [full name of the substance, counter-ion and hydrate included];
- for impurity B, use the concentration of impurity B in reference solution (c);
- for impurity C, use the concentration of impurity H in reference solution (d) taking into account the assigned content of impurity H in ... *CRS*;
- for impurities E, B and K, use the concentration of ... in reference solution (b) [full name of the substance, counter-ion and hydrate included];
- for ethanol, 2-methylbut-2-ene, impurities A and B, use the concentration of each substance in reference solution (b);
- for impurities other than B and C, use the concentration of ... in reference solution (a) [full name of the substance, counter-ion and hydrate included];
- for impurity J, use the concentration of ... in reference solution (a) and the peak areas recorded at 210 nm [for technical reasons, both the test solution and the reference solution are recorded at a wavelength different from the default wavelength];
- for impurities A, B and C, calculate the ratio of the area of the corresponding peak to the sum of the areas of the peaks due to impurities A, B, C and brivaracetam from the chromatogram obtained with the test solution;
- calculate the ratio of the area of the peak due to impurity A to the sum of the areas of the peaks due to montelukast and impurity A.

The specified impurity limits are shown in order of decreasing percentage.

Limits / Limit:

- *impurity B*: maximum 0.3 per cent / maximum 0.30 per cent;
- *impurity A*: maximum 0.2 per cent for the sum of the 2 epimers;
- *impurities C, D at 254 nm*: maximum 0.15 per cent [when the test solution is recorded at a different wavelength but

longueur d'onde différente, mais la solution témoin est enregistrée à la longueur d'onde par défaut],

– *impureté G* : au maximum 0,01 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 / (en excluant les impuretés B et C) /* : au maximum 0,6 pour cent / (solution témoin (b)),

– *seuil de déclaration* : 0,05 pour cent ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide malique / l'impureté B / ne tenez pas compte d'un pic ayant une rétention relative d'environ 3,4 par rapport à ... (impureté F) / à l'exception de l'impureté G [la limite de l'impureté G est inférieure au seuil de déclaration].

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas. [Si possible, la raison est indiquée dans la base de données [Knowledge](#).]

Expression comparative des critères d'acceptation

Le style comparatif suivant sera maintenu dans les monographies existantes dans l'attente d'une révision majeure.

Il est admis que, par défaut, les solutions à examiner et témoins sont enregistrées à la même longueur d'onde. Les impuretés non spécifiées et la somme des autres impuretés (style comparatif) sont enregistrées à la longueur d'onde par défaut.

Les limites en impuretés spécifiées sont indiquées par ordre décroissant de pourcentage, puis, pour un même pourcentage, dans l'ordre alphabétique.

Limites :

– *facteur / facteurs de correction* : multipliez la surface du pic de l'impureté par son facteur de correction : impureté B = 0,5 ; impureté D = 0,2 ; impureté F = 0,2 ; [Les impuretés sont listées dans l'ordre alphabétique.]

– *impureté E* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),

– *impureté C à 254 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent), [Quand la solution à examiner est enregistrée à une longueur d'onde différente,

the reference solution is recorded at the default wavelength];

– *impurity G*: maximum 0.01 per cent;

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

– *sum of impurities other than H*: maximum 0.8 per cent;

– *total / (excluding impurities B and C) /* : maximum 0.6 per cent / (reference solution (b));

– *reporting threshold*: 0.05 per cent; disregard the peak due to malic acid / impurity B / disregard any peak with a relative retention with reference to ... of about 3.4 (impurity F) / except for impurity G [the limit for impurity G is below the reporting threshold].

The thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* do not apply. [if possible, the reason is given in the [Knowledge](#) database]

Comparative expression of acceptance criteria

The following comparative style will be maintained in existing monographs until they undergo a major revision.

It is understood that by default, the test and the reference solutions are recorded at the same wavelength. Unspecified impurities and sum of other impurities (comparative style) are recorded at this default wavelength.

The specified impurity limits are shown in order of decreasing percentage, and where the percentage is the same, in alphabetical order.

Limits:

– *correction factor / factors*: multiply the peak area of the impurity by its correction factor: impurity B = 0.5; impurity D = 0.2; impurity F = 0.2; [impurities are listed in alphabetical order]

– *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);

– *impurity C at 254 nm*: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.3 per cent) [when the test solution is

mais que la solution témoin est enregistrée à la longueur d'onde par défaut.]

– *impureté J à 210 nm* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 210 nm (0,3 pour cent), [Quand, pour des raisons techniques, la solution à examiner et la solution témoin sont enregistrées à une longueur d'onde différente de la longueur d'onde par défaut.]

– *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 A, B, 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 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* : au maximum 0,2 pour cent pour la somme des surfaces des 2 pics,

– *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),

– *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),

– *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 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 général [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] ; n'excluez pas le pic dû à l'impureté A [la limite de l'impureté A est inférieure à la limite d'exclusion].

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale [Substances pour usage pharmaceutique \(2034\)](#) ne s'appliquent pas. [Si possible, la raison est indiquée dans la base de données [Knowledge](#).]

recorded at a different wavelength but the reference solution is recorded at the default wavelength];

– *impurity J at 210 nm*: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) at 210 nm (0.3 per cent) [when, for technical reasons, both the test solution and the reference solution are recorded at a wavelength different from the default wavelength];

– *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 A, B, 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);

– *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*: not more than 0.2 per cent for the sum of the areas of the 2 peaks;

– *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);

– *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);

– *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 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 [general 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]; do not disregard the peak due to impurity A [the limit for impurity A is below the disregard limit].

The thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in general monograph [Substances for pharmaceutical use \(2034\)](#) do not apply. [if possible, the reason is given in the [Knowledge](#) database]

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 d'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 :

- *facteur de correction* : ... ,
- *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 d'exclusion

Une présentation semblable à celle indiquée pour la chromatographie liquide est également appliquée à la chromatographie d'exclusion.

Normalisation procedure

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:

- *correction factor*: ... ;
- *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.

Size-exclusion chromatography

The style given for liquid chromatography is also used for size-exclusion chromatography.

Électrophorèse

Électrophorèse sur support ou électrophorèse de zone

Substances apparentées. Électrophorèse de zone (2.2.31).

Utilisez comme support des bandelettes de gel d'acétate de cellulose approprié et comme solution d'électrolyte de la ...

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec ... de façon à obtenir une concentration en protéines de ...

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon de ... **SCR** / ... **PBR** avec ... de façon à obtenir une concentration en protéines de ...

Déposez du côté anodique / cathodique / au centre de la bande 5 µL de chaque solution. / Déposez sur une bandelette 4,0 µL de solution à examiner en une bande de 10 mm ou, si la bandelette utilisée est plus étroite, déposez 0,4 µL par millimètre. Sur une autre bandelette, déposez dans les mêmes conditions le même volume de solution témoin. 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.

Conformité du système : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin, la proportion de protéines contenues dans la bande principale est comprise dans les limites indiquées sur la notice jointe à la préparation de référence.

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. / dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner, au maximum 5 pour cent des protéines ont une mobilité différente de celle de la bande principale.

Électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE)

Substances apparentées. Électrophorèse sur gel de polyacrylamide (2.2.31).

Dimensions du gel : 1 mm d'épaisseur.

Gel de séparation : 12 pour cent d'acrylamide.

Electrophoresis

Zone electrophoresis using a supporting medium

Related substances. Zone electrophoresis (2.2.31).

Use strips of suitable cellulose acetate gel as the supporting medium and ... as the electrolyte solution.

Test solution. Dilute the preparation to be examined with ... to obtain a protein concentration of ...

Reference solution. Dissolve the contents of a vial of ... **CRS** / ... **BRP** with ... to obtain a protein concentration of ...

Apply 5 µL of each solution to the anodic / cathodic side / centre of the strip. / To a strip, apply 4.0 µL of the test solution as a 10 mm band or apply 0.4 µL per millimetre if a narrower strip is used. To another strip, apply in the same manner the same volume of the reference 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.

System suitability: in the electropherogram obtained with the reference solution, the proportion of protein in the principal band is within the limits stated in the leaflet accompanying the reference preparation.

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. / in the electropherogram obtained with the test solution, not more than 5 per cent of the protein has a mobility different from that of the principal band.

Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)

Related substances. Polyacrylamide gel electrophoresis (2.2.31).

Gel dimensions: 1 mm thick.

Resolving gel: 12 per cent 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 ...mg/mL. À 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de ... *SCR* / ... *PBR* dans ... mL d'*eau R*. À 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon 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. À 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons. / Solution à 0,01 mg/mL d'*albumine bovine R* dans...

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon 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. À 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons. / Mélangez 1 volume de solution témoin (b) avec 5 volumes de...

Solution témoin (d). Solution de marqueurs de masse moléculaire appropriée à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur l'intervalle de masse moléculaire 10-70 kDa.

Traitement des échantillons : faites bouillir pendant 2 min / chauffez à 70-76 °C pendant 10 min et déposez sur le gel dans les 15 min qui suivent.

Dépôt : 20 µL.

Détection : coloration au Coomassie / à l'argent.

Identification des bandes : [Conditions réductrices] ... [Conditions non réductrices] ...

Conformité du système :

- un fond clair est obtenu après décoloration,
- aucune bande n'est visible dans les pistes utilisées pour le blanc,

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 ... 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. / 0.01 mg/mL solution of *bovine albumin R* in...

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. / Mix 1 volume of reference solution (b) and 5 volumes of ...

Reference solution (d). A solution of molecular mass markers suitable for calibrating SDS-polyacrylamide gels in the range of 10-70 kDa.

Sample treatment: boil for 2 min / heat at 70-76 °C for 10 min and load onto the gel within 15 min.

Application: 20 µL.

Detection: by Coomassie staining / by silver staining.

Identification of bands: [Reducing conditions] ... [Non-reducing conditions] ...

System suitability:

- a clear background is obtained after destaining;
- no band is visible in the blank lanes;

– les électrophorégrammes obtenus avec les solutions témoins (a), (b) et (c) présentent des bandes nettement visibles,

– solution témoin (d) : toutes les bandes attendues dans l'électrophorégramme sont visibles et nettement séparées / les critères de validation sont satisfaits (2.2.31).

Résultats :

– l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner est semblable à l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a),

– l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner ne présente aucune bande supplémentaire d'intensité supérieure à celle de la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (d). / 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 3 de ces bandes au maximum peuvent être plus intenses que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Électrophorèse capillaire

Substances apparentées. Électrophorèse capillaire (2.2.47).

Solution à examiner. Voir chromatographie liquide.

Solution témoin (a). Voir chromatographie liquide.

Solution témoin (b). Utilisez le ... *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, \emptyset = 50 μ m.

Température : 35 °C.

Tampon ECZ : voir chromatographie liquide (phase mobile).

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

– the bands in the electropherogram obtained with reference solutions (a), (b) and (c) are clearly visible;

– reference solution (d): all expected bands in the electropherogram are visible and clearly separated / the validation criteria are met (2.2.31).

Results:

– the electropherogram obtained with the test solution is similar to the electropherogram obtained with reference solution (a);

– the electropherogram obtained with the test solution shows no additional band that is more intense than that of the band in the electropherogram obtained with reference solution (d). / 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, \emptyset = 50 μ m.

Temperature: 35 °C.

CZE buffer: see liquid chromatography (mobile phase).

Detection: spectrophotometer at 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 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 \rightarrow 75
0,17 - 15	75 \rightarrow 130
15 - 40	130
40 - 60	130 \rightarrow 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 général 2.2.47. *Électrophorèse 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 5,0 entre les pics dus au ... et à l'impureté C / dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) ;

– *répétabilité* : au maximum 2,0 pour cent pour l'écart type relatif du temps de migration du ... (substance à examiner) déterminé sur 4 injections de la solution témoin (b) ;

– *rapport pic/vallée* : au minimum 7,0, 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

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: 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 \rightarrow 75
0.17 - 15	75 \rightarrow 130
15 - 40	130
40 - 60	130 \rightarrow 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 general 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 5.0 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 2.0 per cent determined on 4 injections of reference solution (b);

– *peak-to-valley ratio*: minimum 7.0, 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

bas du tracé entre ce pic et celui dû au ... / dans l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin (b) ;

– *distribution des pics* : l'électrophorogramme obtenu est qualitativement et quantitativement semblable à l'électrophorogramme fourni avec la ... **PBR** ;

– *hauteur du pic le plus haut / du pic principal* : au minimum 50 fois celle du bruit de fond / dans l'électrophorogramme 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

Impuretés de charge différente de celle du... / Variants chargés. Focalisation isoélectrique (2.2.54).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec ... de façon à obtenir une concentration de ...

Solution témoin (a). Diluez le contenu d'un flacon de ... **CRS** avec ... / Dissolvez le contenu d'un flacon de ... **CRS** dans ... de façon à obtenir une concentration de ...

Solution témoin (b). À ...µL de solution témoin (a), ajoutez ... µL de ... de façon à obtenir une concentration de ...

Si le critère d'acceptation repose sur un étalon établi en interne :

Solution témoin (c). Utilisez un étalon de référence approprié de ..., établi en interne et représentatif des lots testés cliniquement, ainsi que des lots utilisés pour démontrer la reproductibilité de la production. Diluez avec ... de façon à obtenir une concentration de ...

Solution témoin (d). Utilisez une solution d'étalonnage du point isoélectrique (pI) sur un intervalle de pI de ..., préparée suivant les instructions du fabricant.

Focalisation :

– *gradient de pH* : ... [intervalle],

– *catholyte* : solution à ... g/L de ...,

– *anolyte* : solution à ... g/L de ...,

curve separating this peak from the peak due to ... / in the electropherogram obtained with reference solution (b);

– *peak distribution*: the electropherogram obtained is qualitatively and quantitatively similar to the electropherogram supplied with ... **BRP**;

– *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

Impurities with charges differing from that of .../ Charged variants. Isoelectric focusing (2.2.54).

Test solution. Dilute the preparation to be examined with ... to obtain a concentration of ...

Reference solution (a). Dilute the contents of a vial of ... **CRS** with ... / Dissolve the contents of a vial of ... **CRS** in ... to obtain a concentration of ...

Reference solution (b). To ...µL of reference solution (a), add ... µL of ... to obtain a concentration of ...

If acceptance criterion relies on in-house standard:

Reference solution (c). Use a suitable ... in-house reference preparation shown to be representative of batches tested clinically and batches used to demonstrate consistency of production. Dilute with ... to obtain a concentration of ...

Reference solution (d). Use an isoelectric point (pI) calibration solution, in the pI range of ..., prepared according to the manufacturer's instructions.

Focusing:

– *pH gradient*: ... [a range is given];

– *catholyte*: ... g/L solution of ...;

– *anolyte*: ... g/L solution of ...;

– dépôt : ... µL.

Détection : selon les indications du chapitre général 2.2.54 / selon les indications du chapitre général 2.2.54, avec les modifications suivantes.

Il est également possible de donner une description détaillée de la détection.

Solution injectable de filgrastim (2848) :

Conformité de système :

- dans l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin (d), les marqueurs isoélectriques appropriés sont répartis sur toute la longueur du gel,
- dans l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin (b), / la bande principale est nettement visible. / ... [nombre de bandes] bandes / (4 principales et 3 secondaires) / dans l'intervalle de pI ... sont clairement visibles.

Limites [si les critères d'acceptation sont exprimés par des limites numériques] :

- au maximum ... bande(s) d'intensité comprise entre celle de la bande principale de l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin ... (... pour cent) et celle de la bande principale de l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin ... (... pour cent) [nécessite plusieurs dilutions de la SCR comme solutions témoins],
- aucune bande d'intensité supérieure à celle de la bande principale de l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin ... (... pour cent).

Résultats [si les critères d'acceptation sont exprimés par des paramètres qualitatifs] :

- l'électrophorogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable à l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin Portez sur un graphique la distance de migration des marqueurs isoélectriques appropriés en fonction de leur point isoélectrique et déterminez graphiquement le pI des principaux composants de la solution à examiner / et de la solution témoin Les valeurs obtenues ne diffèrent pas de plus de 0,05 unité pI,
- l'électrophorogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande absente de l'électrophorogramme obtenu avec la solution témoin [en référence à l'étalon établi en interne].

– application: ... µL.

Detection: as described in general chapter 2.2.54 / as described in general chapter 2.2.54, with the following modifications.

Alternatively, detailed description of detection is given.

Filgrastim injection (2848):

System suitability:

- in the electropherogram obtained with reference solution (d), the relevant isoelectric point markers are distributed along the entire length of the gel;
- in the electropherogram obtained with reference solution (b), / the principal band is clearly visible /... [number of bands] bands / (4 major and 3 minor) / in the pI region ... are clearly visible.

Limits [if the acceptance criteria are expressed as numerical limits]:

- maximum ... band(s) of an intensity between that of the principal band in the electropherogram obtained with reference solution ... (... per cent) and that of the principal band in the electropherogram obtained with reference solution ... (... per cent) are present [This requires several dilutions of CRS as reference solutions];
- no band of intensity greater than that of the principal band in the electropherogram obtained with reference solution ... (... per cent).

Results [if the acceptance criteria are expressed as qualitative parameters]:

- the electropherogram obtained with the test solution is similar to the electropherogram obtained with reference solution ... Plot the migration distances of the relevant pI markers versus their pI and determine the isoelectric points of the principal components of the / each of the test solution and reference solution ...; they do not differ by more than 0.05 pI units;
- no additional bands are observed in the electropherogram obtained with the test solution in comparison to the electropherogram obtained with the reference solution [used in reference to in-house standard].

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Les monographies [Lauromacrogol 400 \(2046\)](#) et [Amidon hydroxypropylé \(2165\)](#) présentent un exemple.

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. Dans 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.

Nuclear magnetic resonance spectrometry

See monographs [Lauromacrogol 400 \(2046\)](#) and [Hydroxypropyl starch \(2165\)](#) as examples.

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.

Anions, cations, métaux

Les anions sont listés en premier, puis les cations et les métaux, dans l'ordre alphabétique du texte anglais.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S. [Le chapitre général 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. / Préparez le témoin avec 1 mL de solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R complété à 15 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 à 10,3 g/L d'acide chlorhydrique R, ajoutez 5,0 mL de solution à 1 ppm de fluorure (F) R et complétez à 50,0 mL avec une solution à 10,3 g/L d'acide chlorhydrique R. À 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 à 82 g/L d'acétate de sodium anhydre R. 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. À 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.

Électrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Électrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Tenez compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner pour le calcul.

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 phthaléine 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.

Anions, cations, metals

Anions are listed first, then cations, then metals, in alphabetical order.

Chlorides (2.4.4): maximum 10 ppm, determined on solution S [general chapter 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. / Prepare the standard using 1 mL of chloride standard solution (5 ppm Cl) R diluted to 15 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-strength-adjustment 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.

Sulfate: 27.0 per cent to 31.0 per cent (dried substance).

Dissolve 0.250 g in 100 mL of water R and adjust 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 de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO₄.

Ammonium (2.4.1/, Procédé B) : 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 (NH₄) 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 11 R*. / 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.

Après la mise en application du *guideline ICH Q3D*, un libellé plus général a été introduit pour les essais d'impuretés élémentaires :

Impuretés élémentaires. L'utilisation de toute procédure analytique satisfaisant aux exigences décrites dans le chapitre général *2.4.20. Dosage des impuretés élémentaires* est admise.

Élément	Teneur maximale (ppm)
Cadmium	5
Plomb	10
Thallium	5

1 mL of *0.1 M barium chloride* is equivalent to 9.606 mg of SO₄.

Ammonium (2.4.1 /, Method B): 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 NH₄) 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.

After the implementation of ICH Q3D, more general wording has been introduced for tests for elemental impurities:

Elemental impurities. Any analytical procedure that fulfils the requirements of general chapter *2.4.20. Determination of elemental impurities* may be used.

Element	Maximum content (ppm)
Cadmium	5
Lead	10
Thallium	5

Spectrométrie d'absorption atomique

Le sous-titre de l'essai est constitué du 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 du nom de l'élément à rechercher.

Potassium : au maximum 1 ppm / 50 ppm / 0,1 pour cent / 0,10 pour cent / 1,0 pour cent.

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 K 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.

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.

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.

Autres essais

Substances oxydantes (2.5.30) : au maximum 20 ppm, calculé en H₂O₂.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Évaporez 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.

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.

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 / sous vide / sous vide à 105 °C / sous vide à 60 °C / à l'étuve à 105 °C / sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa / pendant 4 h / sur 1,000 g / 0,100 g / de ... (*substance à examiner*).

[La prise d'essai est indiquée avec 4 chiffres significatifs (si ≥ 1 g) ou 3 chiffres significatifs (< 1g.)]

[Si la température est supérieure à 105 °C, un intervalle doit être indiqué, par exemple 120 ± 5 °C ou ± 10 °C, car les étuves sont plus instables à des températures plus élevées.]

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.

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*)⁽¹⁾. [Le chapitre général 2.5.12 précise d'utiliser le Procédé A, sauf indication contraire.] Utilisez du *méthanol R* comme solvant. / Utilisez comme solvant un mélange de ...

(1) L'Hydranal Composite 5 convient comme titrant et l'Hydranal Methanol Dry comme solvant.

Eau (2.5.12, Procédé B) : 5,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de ... (*substance à examiner*).

Eau (2.5.32) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g de ... (*substance à examiner*) par la technique d'évaporation à 100-110 °C.

Des informations sur le gaz vecteur et sur son débit (80-100 mL/min, par exemple) figurent dans une note de bas de page ; la durée de chauffage peut également être indiquée, selon l'instrument utilisé. La note de bas de page est supprimée lors de la préparation de la version définitive du

Other tests

Oxidising substances (2.5.30): maximum 20 ppm, calculated as H₂O₂.

Residue on evaporation: maximum 0.05 per 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.

Volatile matter: maximum 0.3 per cent, determined on 1.000 g by heating in an oven at 150 °C for 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 / *in vacuo* / *in vacuo* at 105 °C / *in vacuo* at 60 °C / in an oven at 105 °C / at a pressure not exceeding 0.7 kPa / for 4 hours.

[The sample size is indicated with 4 significant figures (if ≥ 1 g) or 3 significant figures (< 1g.)]

[if the temperature is above 105 °C, a range must be provided, for example 120 ± 5 °C or ± 10 °C because at higher temperatures the ovens are more unstable].

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.

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⁽¹⁾ [general chapter 2.5.12 states that, unless otherwise prescribed, Method A is used]. Use *methanol R* as the solvent. / Use as the solvent, a mixture of ...

(1) Hydranal Composite 5 as the titrant and Hydranal Methanol Dry as the solvent are suitable.

Water (2.5.12, Method B): 5.0 per cent to 13.0 per cent, determined on 0.100 g.

Water (2.5.32): maximum 0.1 per cent, determined on 1.00 g using the evaporation technique at 100-110 °C.

Information on the carrier gas and the gas flow rate (for example 80-100 mL/min) is given in a footnote to the monograph; the heating time may also be indicated depending on the instrument used. The footnote is deleted when the definitive version of the text is prepared. This

texte, mais reste disponible dans la base de données [Knowledge](#) de l'EDQM.

Eau (2.5.32) : au maximum 5,0 pour cent.

Dissolvez 50,0 mg de ... (*substance à examiner*) dans du *méthanol anhydre R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Injectez 1,0 mL de la solution à travers la membrane.

Pour les huiles essentielles et autres solutions non aqueuses :

Eau (2.5.32) : au maximum 5,0 pour cent.

Injectez 1,00 g de ... (*substance à examiner*), à travers la membrane, dans une cuve à réaction contenant un mélange de 40 mL de *décanol R* et de 60 mL de *réactif électrolytique pour microdosage de l'eau R*.

L'introduction directe d'un échantillon non solubilisé est à limiter aux cas strictement nécessaires et doit être indiquée comme suit :

Eau (2.5.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,100 g de ... (*substance à examiner*) par introduction directe de l'échantillon.

La durée d'agitation est précisée seulement si elle est supérieure à 30 s (qui est la durée indiquée dans le chapitre général [2.5.32](#)).

Des informations sur les réactifs électrolytiques figurent dans une note de bas de page, qui est supprimée lors de la préparation de la version définitive du texte, mais qui reste disponible sur la base de données [Knowledge](#) de l'EDQM.

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*).

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent /, déterminé sur 1,0 g de ... (*substance à examiner*) / (substance desséchée) / sur la substance desséchée obtenue 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 de 1,00 g) / au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g de ... (*substance à examiner*).

information remains available in the EDQM [Knowledge](#) database.

Water (2.5.32): maximum 5.0 per cent.

Dissolve 50.0 mg in *anhydrous methanol R* and dilute to 5.0 mL with the same solvent. Inject 1.0 mL of the solution through the septum.

For essential oils and other non-aqueous solutions:

Water (2.5.32): maximum 0.5 per cent.

Inject 1.00 g through the septum into the reaction cell containing a mixture of 40 mL of *decanol R* and 60 mL of *electrolyte reagent for the micro determination of water R*.

Direct introduction of a non-solubilised sample is limited to cases where it is strictly necessary and is indicated as follows:

Water (2.5.32): maximum 0.5 per cent, determined on 0.100 g by direct sample introduction.

Stirring is indicated only where it is to be carried out for longer than 30 s (i.e. the time stated in general chapter [2.5.32](#)).

Electrolyte reagents are given in a footnote to the monograph; the footnote is deleted when the definitive text is prepared. This information remains available in the EDQM [Knowledge](#) database.

Loss on ignition: maximum 8.0 per cent, determined on 1.000 g by ignition / to constant mass / at 900 ± 25 °C.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent /, determined on 1.0 g / (dried substance) / on the dried substance 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.

Essais biologiques

Contamination microbiologique

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 / par dose humaine unitaire.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de $175/V$ UI/mL, V étant la dose maximale recommandée en millilitres.

Pyrogénicité. La solution / La préparation à examiner satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13.

La solution / La préparation à examiner contient moins de / au maximum / 0,05 équivalent-endotoxine par millilitre / par UI de ... / par milligramme de ...

Lorsque l'essai des endotoxines bactériennes est sélectionné, la limite est exprimée en UI d'endotoxines par millilitre / milligramme ... /

Pyrogénicité. Le / La (...) satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Si la monographie concerne une substance qui n'est pas soumise dans tous les cas à ces contrôles (antibiotique, par exemple), les essais sont rédigés de la manière suivante :

Contamination microbiologique

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),

Biological tests

Microbiological 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 / per single human dose.

Bacterial endotoxins (2.6.14): less than $175/V$ IU/mL, V being the maximum recommended dose in millilitres.

Pyrogenicity. It complies with a suitable test for pyrogenicity. Guidance for the selection of a test is given in general chapter 5.1.13.

The solution / The preparation to be examined contains less than / not more than / 0.05 endotoxin equivalents per millilitre / per IU of ... / per milligram of

Where the test for bacterial endotoxins is selected, this limit is expressed in IU of endotoxin per millilitre / milligram ... /

Pyrogenicity. It complies with a suitable test for pyrogenicity. Guidance for the selection of a test is given in general chapter 5.1.13. The limit is approved by the competent authority.

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:

Microbiological 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 de salmonelles (2.6.13).

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,

– 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.

Pyrogénicité. S'il est destiné à la fabrication de préparations parentérales / administrées en grands volumes / sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes, le (...) satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection ...

– absence of *Salmonella* (2.6.13).

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*);

– less than 2.5 IU/g for parenteral preparations having a concentration of 100 g/L or more of ... (*substance to be examined*).

Pyrogenicity. If intended for use in the manufacture of / large-volume / parenteral preparations without a further appropriate procedure for the removal of pyrogens, it complies with a suitable test for pyrogenicity. Guidance for the selection ...

Qualités spéciales d'un produit

Si un essai s'applique 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 de référence. 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. À 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 de référence. 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 ...

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 ...

DOSAGE/TITRAGE

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.

Dans la description des procédures 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.

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'au virage / de l'indicateur / 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, telle que définie sous Teneur*).

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. / Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ajouté au 2^d point d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,63 mg de ... (*formule brute de la substance, telle que définie sous Teneur*).

ASSAY

The accuracy with which the quantity 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 are then rounded off to the required number of significant figures.

A mathematical expression used to calculate the result is sometimes given.

When titrimetric procedures 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.

Acidimetry and alkalimetry

Dissolve 0.200 g / without heating / in 20 mL of ... *R*. Add 0.1 mL of ... *solution R* / as 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, as indicated under Content*).

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. / Read the volume added at the 2nd point of inflexion.

1 mL of *0.1 M sodium hydroxide* is equivalent to 33.63 mg of ... (*molecular formula of the substance, as indicated under Content*).

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, telle que définie sous Teneur*).

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'au virage / de l'indicateur / 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, telle que définie sous Teneur*).

Dosage par complexométrie

Dissolvez 0,200 g de ... (*substance à examiner*) dans 50 mL de ... *R*. Effectuez le titrage 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* / CaCl₂·2H₂O).

Dosage par absorption en lumière ultraviolette

- ▶ 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 [décrire le liquide de compensation uniquement si le solvant utilisé diffère de celui qui a servi à préparer les solutions].

- ▶ Sans substance chimique de référence

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, as indicated under Content*).

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, as indicated under Content*).

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* / CaCl₂·2H₂O).

Assay by UV absorption

- ▶ 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 described if it is different from the solvent used to prepare the solutions].

- ▶ Without a chemical reference substance

... 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.

Titration of antibiotics

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (2.7.2).

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (2.7.2). Utilisez le ... *SCR* comme substance chimique de référence.

Liquid chromatography

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 modification suivante / les modifications suivantes.

Généralement, 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, seuls sont précisés les volumes injectés et les critères de conformité du système requis pour le dosage (le chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* indique que, sauf indication contraire dans la monographie, les exigences de répétabilité figurant dans ce chapitre doivent être satisfaites).

Dans tous les cas, l'essai de conformité du système (SST) fait partie de la procédure analytique du dosage. Ainsi, la solution témoin préparée pour tester la sélectivité dans l'analyse de la pureté (çàd la résolution ou le rapport pic/vallée) doit être analysée dans le dosage, même si elle n'est pas expressément mentionnée sous le titre « DOSAGE ». A partir du numéro 13.1, le nom de la solution témoin à injecter pour tester la sélectivité du dosage, en plus de toute solution nécessaire au dosage, sera indiquée. De même, le critère de sélectivité (résolution ou rapport pic/vallée) sera indiqué.

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] :

... 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).

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).

Usually, 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 (general chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques* states that unless otherwise indicated in an individual monograph, the repeatability requirements provided in this chapter must be satisfied).

In any case, the system suitability test (SST) of the Assay is part of the analytical procedure. Therefore, the reference solution prepared for the selectivity test (i.e. resolution or peak-to-valley ratio), as part of the purity test, must be analysed in the assay even if it isn't expressly mentioned under the heading 'ASSAY'. As from issue 13.1, the name of the reference solution to be injected for the selectivity test described in the purity test, in addition to the other relevant solutions for the assay, will be indicated. Also, the selectivity criterion (resolution or peak-to-valley ratio) will be indicated.

Expression of system suitability conditions may be specific for assays:

Injection: test solution and reference solution (b).

System suitability: / reference solution (a) [to be indicated here when all the suitability criteria are evaluated using the same solution]:

- *résolution* : au minimum 1,5 entre le pic dû à ... (1^{er} pic) et le pic dû à ... (2^e pic),
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à ... ,
- *répétabilité* : solution témoin (a) / au maximum 1,0 pour cent pour l'écart type relatif / de la surface du pic dû à / déterminé sur 6 injections / de la solution témoin (a).

/ Calculez les teneurs pour cent en ..., en ... et en ... à l'aide des expressions suivantes : ... / en tenant compte de la teneur assignée du ... *SCR* / et en appliquant un 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) [spécifier le chromatogramme seulement quand plusieurs solutions témoins sont utilisées dans le dosage.] / et en tenant compte de la teneur assignée de la *céfalotine sodique SCR*.

Calculez la teneur pour cent 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

La description des solutions et du système chromatographique reprend 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 modification suivante / les modifications suivantes.

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 les volumes injectés et les critères de conformité du système requis pour le dosage (le chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique* indique que, sauf indication contraire dans la monographie, les exigences de répétabilité figurant dans ce chapitre doivent être satisfaites).

Injection : 1 μ L. / 1 μ L de solution à examiner et de solution témoin (b).

Calculez la teneur en ... (*formule brute*) de la substance à examiner.

- *resolution*: minimum 1.5 between the peak due to ... (1st peak) and the peak due to ... (2nd peak);

– *symmetry factor*: maximum 2.0 for the peak due to ...;

– *repeatability*: reference solution (a) / maximum relative standard deviation of 1.0 per cent / for the area of the peak due to / determined on 6 injections / of reference solution (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) [the chromatogram should only be specified where more than one reference solution is used in the assay] / and taking into account the assigned content of *cefalotin sodium CRS*.

Calculate the percentage 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 (general chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques* states that unless otherwise indicated in an individual monograph, the repeatability requirements provided in this chapter must be satisfied).

Injection: 1 μ L. / 1 μ L of the test solution and reference solution (b).

Calculate the content of ... (*molecular formula*) in the substance to be examined.

Titrages 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 70 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 section 1.5.1.10 des *Prescriptions générales*). Les monographies générales applicables à une monographie spécifique peuvent contenir des informations sur la conservation. Toute information supplémentaire nécessaire à 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

non métallique / en plastique / de verre

en récipient / flacon / 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 qualité stérile et non stérile :

En récipient étanche. Si la substance est stérile, le récipient est, de plus, stérile et à fermeture inviolable.

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 section 1.5.1.10 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 specified in the individual monograph.

Under nitrogen / under vacuum / under an inert gas

in a well-filled

airtight / sealed

dust-proof

tamper-evident

single-dose / multidose

non-metallic / plastic / glass

container / vial / 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, the container is also sterile and tamper-evident.

ÉTIQUETAGE

Voir section 1.5.1.11 des *Prescriptions générales*.

Les monographies générales applicables à une monographie spécifique peuvent contenir des informations sur l'étiquetage. Toute information complémentaire nécessaire à l'interprétation des exigences est précisée dans la monographie spécifique.

Dans le cas de substances où l'application d'un essai d'innocuité (ou d'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.

LABELLING

See section 1.5.1.11 of *General Notices*.

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 safety test (or 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.

IMPURETÉS

Chaque fois que possible, les monographies contiennent des informations sur les impuretés (connues ou potentielles) dont on sait qu'elles sont contrôlées par les essais prescrits. La section Impuretés indique, si possible, les mentions (titres invariables, même si une seule impureté est listée) : *Impuretés spécifiées* et *Autres impuretés décelables* (voir notamment la section 1.5.1.12 des *Prescriptions générales* et les textes *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*).

La section IMPURETÉS peut aussi comporter une subdivision selon la procédure analytique de recherche des impuretés : Essai A des substances apparentées / Essai B des substances apparentées (voir monographie *Ifosfamide (1529)*) ou Essai des substances apparentées / Essai des amines aliphatiques (voir monographie *Potassium (clavulanate de) (1140)*).

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.

/ *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].

Impuretés spécifiées : C, D, FP-A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie) : A, B, FP-C [pour les monographies de médicaments].

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 impurity listed): *Specified impurities* and *Other detectable impurities* (see in particular section 1.5.1.12 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 analytical procedure for impurities: Test A for related substances / Test B for related substances (see monograph *Ifosfamide (1529)*) or Test for related substances / Test for aliphatic amines (see monograph *Potassium clavulanate (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.

/ *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].

Specified impurities: C, D, FP-A.

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): A, B, FP-C [for medicinal product monographs].

Dans le cas où plusieurs essais (A et B) constituent l'essai des substances apparentées, la présentation suivante est utilisée :

IMPURETÉS

Essai A des substances apparentées : A, B, C, D, E, F, H, O, P, Q, R.

Essai B des substances apparentées : G, I, J, K, L, M, N.

Chaque liste indique les impuretés quantifiées par chaque méthode.

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, 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.*

Lorsque des essais ou des ensembles d'essais différents sont utilisés selon l'origine de la substance (naturelle ou synthétique) et que cette indication figure dans la monographie sous Définition et Essai (voir [Paclitaxel \(1794\)](#)), la présentation suivante est utilisée :

Essai A des substances apparentées : A, B, C, D, E, F, H, O, P, Q, R.

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.*

Essai B des substances apparentées : A, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

Impuretés spécifiées : A, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

When the test for related substances comprises more than one test (A and B), the following presentation is used:

IMPURITIES

Test A for related substances: A, B, C, D, E, F, H, O, P, Q, R.

Test B for related substances: G, I, J, K, L, M, N.

Each list indicates the impurities that are quantified by each method.

Specified impurities: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, 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.*

When different (sets of) tests are used depending on the origin of the substance (natural/synthetic routes) and this is stated in the monograph under Definition and Tests (see [Paclitaxel \(1794\)](#)), the following presentation is used :

Test A for related substances: A, B, C, D, E, F, H, O, P, Q, R.

Specified impurities: A, B, C, D, E, F, O, P, Q, R.

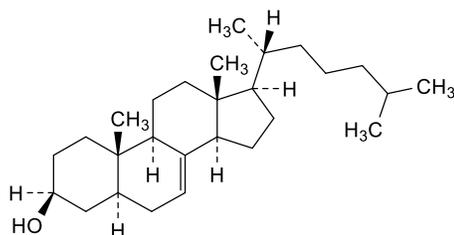
*Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph [Substances for pharmaceutical 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.*

Test B for related substances: A, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

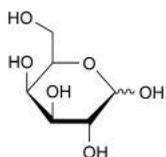
Specified impurities: A, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

Pour l'intitulé des impuretés, voir « Intitulé des impuretés », dans la section Généralités.

Pour chaque impureté, les informations fournies 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.



A. cholest-7-én-3β-ol (lathostérol),



C. D-galactopyranose (galactose),

D. structure inconnue,

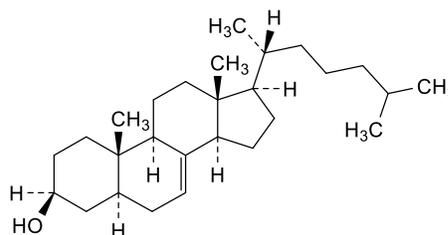


F. méthanol.

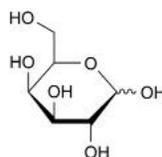
Lorsqu'une impureté est supprimée de la section Impuretés d'une monographie déjà publiée dans la Ph. Eur. ou d'un projet de monographie qui n'a pas encore publié dans la Ph. Eur., la classification par lettre des impuretés restantes reste inchangée.

For naming of impurities, see 'Name of impurities' under the General Notes 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 included, 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 represented individually with complete graphic formulae.



A. cholest-7-en-3β-ol (lathosterol),



C. D-galactopyranose (galactose),

D. unknown structure,



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.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

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 obligatoire 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 reproductibilité 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 [excipients solides ou semi-solides et excipients liquides] ou désagrégant.

Distribution de la taille des particules (2.9.31 ou 2.9.38).

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour les macrogols utilisés comme base dans les suppositoires et dans les pommades hydrophiles.

Masse volumique vrac des poudres (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.

Viscosité (voir Essai).

FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS

FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS

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 [for liquid excipients] / filler [for solid and semi-solid excipients] or disintegrant.

Particle-size distribution (2.9.31 or 2.9.38).

The following characteristics may be relevant for macrogols used as suppository base and for macrogols used in hydrophilic ointments.

Bulk density of powders (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.

Viscosity (see Tests).

CHROMATOGRAMMES

Lorsqu'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 faire apparaître ces chromatogrammes dans la version définitive de la monographie publiée dans la Ph. Eur. Ceci permet d'aider les utilisateurs à évaluer les procédures analytiques proposées et les critères d'acceptation, notamment quand des substances chimiques de référence ne sont pas encore disponibles.

Les impuretés spécifiées doivent figurer sur ces chromatogrammes, ainsi que les impuretés non spécifiées (si les informations correspondantes sont disponibles).

Les pics ne doivent pas être nommés. Ils doivent être numérotés (numéros indiqués au-dessus des pics ; sinon, à droite des pics) et leur signification doit être indiquée en légende (nom des impuretés en minuscules uniquement, etc.). La figure est nommée (XXXX = numéro de la monographie), numérotée et centrée.

S'il est prévu de ne pas publier un chromatogramme dans la Ph. Eur., celui-ci est précédé de l'avertissement suivant :

Le chromatogramme suivant est présenté pour information mais ne sera pas publié dans la Pharmacopée Européenne.

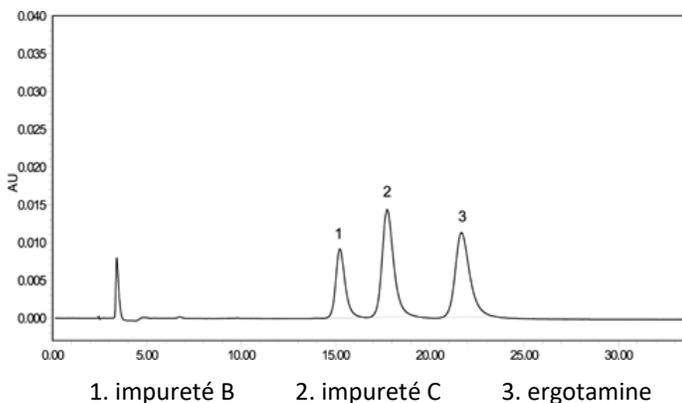


Figure XXXX.-1. – Chromatogramme pour l'essai des substances apparentées / du ... (substance / préparation à examiner) : solution de ... dopée / à 0,25 pour cent / avec les impuretés A, C et D / A à J / solution témoin (a) / solution à blanc

/ Figure 0465.-2. – Chromatogramme pour l'essai de l'impureté E de ... (substance / préparation à examiner) : solution témoin (d)

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 analytical procedures and acceptance criteria, particularly where chemical reference substances are not yet available.

Specified impurities are indicated on chromatograms and, if the corresponding information is available, unspecified impurities are also indicated.

There should be no 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 in lower case, etc.). The figure is named (XXXX = monograph number), numbered and centered.

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.

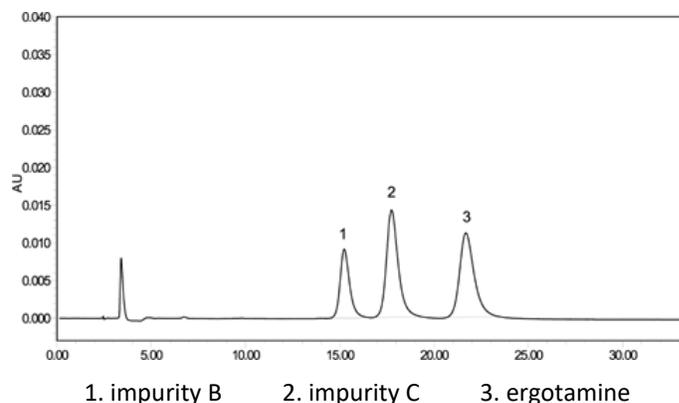


Figure XXXX.-1. – Chromatogram for the test for related substances / of ... (the substance / preparation to be examined): solution of ... spiked / with 0.25 per cent of / with impurities A, C and D / A to J / reference solution (a) / blank solution

/ Figure 0465.-2. – Chromatogram for the test for impurity E of ... (the substance / preparation to be examined): reference solution (d)

/ Figure 1215.-1. – Chromatogramme pour l'essai des substances apparentées : solution de galactose dopée à 0,3 pour cent avec les impuretés A à E

Il est recommandé d'indiquer le type de solution utilisée pour obtenir le chromatogramme : solution à examiner dopée avec les impuretés ... , solution à ... g/L d'un échantillon commercial de la substance.

Dans certains cas exceptionnels, 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 alors pas figurer dans le texte.

Conformité du système :

– les 15 acides gras à examiner sont convenablement identifiés à partir du chromatogramme de la figure 1192.-1.

/ Figure 1215.-1. – Chromatogram for the test for related substances: solution of galactose spiked with 0.3 per cent of impurities A to E

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 exceptional 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.

RÉACTIFS

Les réactifs utilisés sont généralement de qualité analytique. Il suffit, dans ce cas, d'indiquer le nom du réactif, son numéro CAS et sa formule. Lorsque la qualité d'un réactif est critique pour l'usage auquel il est destiné, il importe de bien définir la qualité requise, en prescrivant des essais permettant de démontrer que le réactif est de qualité adéquate (teneur minimale, par exemple).

Les réactifs en solution aqueuse du chapitre général 4.1 de la Ph. Eur. sont préparés avec de l'eau R. Lorsque le nom du solvant n'est pas mentionné, il s'agit d'une solution aqueuse.

La concentration des solutions titrées (voir chapitre général 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 ; elles n'ont, par conséquent, pas besoin d'être définies.

Anéthole. C₁₀H₁₂O. (*M_r* 148,2). 1006900. [4180-23-8].
1-Méthoxy-4-(propén-1-yl)benzène.

Masse blanche ou sensiblement blanche cristalline jusqu'à 20-21 °C, liquide au-dessus de 23 °C, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, soluble dans l'acétate d'éthyle et dans l'éther de pétrole.

*n*_D²⁵ : environ 1,56.

Éb : environ 230 °C.

L'anéthole 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. L'anéthole à examiner.

Teneur : au minimum 99,0 pour cent de *trans-anéthole* (temps de rétention = environ 41 min), calculé par le procédé de normalisation.

REAGENTS

Analytical grade reagents are generally used; in this case, it is sufficient to give the name of the reagent, the CAS number and its formula. When the quality of a reagent substance is critical for its intended use it must be carefully defined by prescribing appropriate tests to demonstrate its suitability (e.g. minimum content).

Reagents in aqueous solution in general chapter 4.1 of the Ph. Eur. are prepared using water R. Where the name of the solvent is not stated, an aqueous solution is implied.

The concentration of volumetric solutions (see general 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.

Anethole. C₁₀H₁₂O. (*M_r* 148.2). 1006900. [4180-23-8]. 1-Methoxy-4-(propen-1-yl)benzene.

White or almost white, crystalline mass up to 20 °C to 21 °C, liquid above 23 °C, practically insoluble in water, freely soluble in anhydrous ethanol, soluble in ethyl acetate and in light petroleum.

*n*_D²⁵: about 1.56.

bp: about 230 °C.

Anethole 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.

Content: minimum 99.0 per cent of *trans-anethole* (retention time: about 41 min), calculated by the normalisation procedure.

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 immédiatement avant l'emploi.

Calcium (carbonate de). 1014500. [471-34-1].

Voir *Carbonate de calcium (0014)*.

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.
C₅H₁₁NaO₃S·H₂O. (*M_r* 192,2). 1132100. [207605-40-1].

Solide blanc ou sensiblement blanc cristallin, soluble dans l'eau.

Sodium (pentanesulfonate de) monohydraté R1.
C₅H₁₁NaO₃S·H₂O. (*M_r* 192,2). 1172500. [207605-40-1].

Teneur : au minimum 99 pour cent de C₅H₁₁NaO₃S·H₂O.

Phosphorique (acide). 1065100. [7664-38-2].

Voir *Acide phosphorique concentré (0004)*.

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.

Calcium carbonate. 1014500. [471-34-1].

See *Calcium carbonate (0014)*.

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. C₅H₁₁NaO₃S·H₂O.
(*M_r* 192.2). 1132100. [207605-40-1].

White or almost white, crystalline solid, soluble in water.

Sodium pentanesulfonate monohydrate R1.
C₅H₁₁NaO₃S·H₂O. (*M_r* 192.2). 1172500. [207605-40-1].

Content: minimum 99 per cent of C₅H₁₁NaO₃S·H₂O.

Phosphoric acid. 1065100. [7664-38-2].

See *Concentrated phosphoric acid (0004)*.

Terme retenu pour la Ph. Eur.	Terme à éviter	Term used in Ph. Eur.	Term to avoid
Appareils et verrerie		Apparatus and glassware	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ échantillonneur automatique ▶ bécher ▶ tube à centrifuger ▶ fiole conique ▶ cristalliseur ▶ hotte ▶ brûleur à gaz ▶ matras à minéralisation ▶ agitateur magnétique ▶ ballon piriforme ▶ ampoule à décanter ▶ pipette de verre effilée ▶ mélangeur de type vortex ▶ entonnoir pour filtration sous vide ▶ récipient de verre ambré ▶ microplaque ▶ flacon ▶ ballon à fond rond 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ erlenmeyer ▶ bec Bunsen ▶ ballon de Kjeldahl ▶ pipette Pasteur ▶ entonnoir Büchner ▶ ampoule 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ autosampler ▶ beaker ▶ centrifuge tube ▶ conical flask ▶ evaporating dish ▶ fume-cupboard ▶ gas burner ▶ long-necked combustion flask ▶ magnetic stirrer ▶ pear-shaped flask ▶ separating funnel ▶ tapered glass pipette ▶ vortex mixer ▶ vacuum filtration funnel ▶ amber glass container ▶ microplate ▶ vial ▶ round-bottomed flask 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Erlenmeyer flask ▶ Bunsen burner ▶ Kjeldahl flask ▶ Pasteur pipette ▶ Büchner funnel ▶ ampoule
Termes généraux		General wording	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ biocharge ▶ reproductibilité ▶ étalonnage ▶ système de management de la qualité ▶ Groupe de discussion des pharmacopées (GDP) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ charge microbienne ▶ calibration 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ bioburden ▶ consistency ▶ calibration ▶ quality management system ▶ Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) 	

Procédures analytiques	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique ▶ semi-microdosage de l'eau 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ procédure de Kjeldahl ▶ titrage/méthode Karl-Fischer
Réactifs	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ solution d'iodobismuthate de potassium ▶ acide phosphorique ▶ polytétrafluoroéthylène 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ réactif de Dragendorff ▶ acide phosphorique concentré ▶ téflon

Analytical procedures	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ determination of nitrogen by sulfuric acid digestion ▶ semi-micro determination of water 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kjeldahl procedure ▶ Karl Fischer titration
Reagents	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ potassium iodobismuthate solution ▶ phosphoric acid ▶ polytetrafluoroethylene 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dragendorff reagent ▶ concentrated phosphoric acid ▶ Teflon