

Commentaires sur les textes révisés publiés dans la 9^e Edition (9.0)

Les informations suivantes détaillent les modifications techniques qui ont été effectuées sur les textes révisés adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée à la session de novembre 2015 et publiés dans la 9^e Edition (9.0).

Les révisions techniques sont indiquées par des traits, horizontaux ou verticaux, dans la marge de la présente édition. Les informations données ci-après complètent cette indication mais ne sont pas nécessairement exhaustives.

Ces informations peuvent également être consultées dans la [base de données Knowledge](#), sous « View history ».

Par ailleurs, 753 monographies ont été révisées pour supprimer l'essai des métaux lourds, elles sont listées [ici](#).

TEXTES GÉNÉRAUX

2.4.24. Identification et contrôle des solvants résiduels

Deux nouveaux solvants de classe 2 (tétrahydrofurane et cumène) ont été introduits, conformément à la version la plus récente du guideline ICH Q3C(R5). Le mode de préparation de la solution de solvants (b) a par ailleurs été corrigé en raison de problèmes de solubilité dans l'eau.

2.5.28. Teneur en eau dans les gaz

Le texte a été révisé afin d'introduire des d'informations relatives à l'étalonnage des régulateurs de débit massique utilisés avec les hygromètres électrolytiques, lorsque cet étalonnage est réalisé avec un gaz autre que l'azote.

2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses

La mention des formes pharmaceutiques spécifiques a été supprimée car l'information est donnée dans les monographies spécifiques relatives aux formes pharmaceutiques.

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

En vue d'harmoniser avec les recommandations de l'OMS et de rester au plus près des meilleures stratégies de contrôle actuellement mises en œuvre par les fabricants, le chapitre général a été révisé en profondeur, à la lumière du TRS 978, Annexe 3 de l'OMS « Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks ».

La révision générale du texte couvre les éléments suivants :

1) dans la section générale d'introduction :

- il est tenu compte des risques théoriques perçus associés à l'utilisation de lignées cellulaires continues (en particulier les lignées de cellules tumorigènes) du fait de l'activité biologique de l'ADN cellulaire résiduel ;
- une plus grande souplesse est permise dans le choix de la banque de cellules à utiliser - entre banque de cellules primaire et banque de cellules de travail - pour les essais des agents infectieux étrangers, en se basant sur une évaluation des risques ; le tableau 5.2.3.-1 a été mis à jour en conséquence, et les méthodes moléculaires sont désormais prises en considération ;
- la tumorigénicité et le concept d'oncogénicité sont définis ;
- un nouveau paragraphe concernant l'ADN cellulaire résiduel mentionne : un niveau acceptable fondé sur une analyse des risques (comprenant les substrats cellulaires et les paramètres du procédé de production, la teneur et la taille de l'ADN cellulaire résiduel et la sélection des méthodes d'analyse) ; une quantité comme valeur cible de la performance du procédé ; l'omission de la surveillance de l'ADN cellulaire résiduel en routine après validation du processus et démonstration de la réduction de l'ADN cellulaire résiduel et de sa reproductibilité.

2) sous « Méthodes d'essai applicables aux cultures cellulaires » :

- l'essai des mycobactéries a été introduit, car elles ne sont pas détectées par l'essai de stérilité et elles peuvent se multiplier dans certaines cellules utilisées pour la production de vaccins ;
- l'essai des spiroplasmés a été révisé pour prendre en compte l'origine des cellules et des matières premières ;
- les essais des agents étrangers sur cultures cellulaires ont été révisés : une plus grande souplesse est permise en ce qui concerne la nature du dosage, les 3 essais séparés ont été fusionnés en un seul et les méthodes de détection ont été détaillées ;
- une stratégie différente a été mise en place pour l'essai des rétrovirus selon que la lignée cellulaire soit connue ou non pour produire des particules rétrovirales : dans le cas d'une lignée cellulaire produisant des particules rétrovirales, un essai d'infectiosité supplémentaire est exigé ;
- des détails techniques supplémentaires sont fournis pour les essais sur animaux, sur oeufs (uniquement pour les substrats cellulaires aviaires) et pour la tumorigénicité *in vivo* ;
- un nouveau paragraphe traite des essais de virus spécifiques, soulignant l'évaluation des risques d'introduction de virus due à l'utilisation de matières premières d'origine animale, le processus de suppression des virus lors de la fabrication du produit et la sélection de l'essai en fonction des virus contaminants suspectés ;
- les essais de tumorigénicité *in vitro* ont été supprimés car la tumorigénicité est une caractéristique *in vivo* et les méthodes *in vitro*, dont la corrélation avec le titrage *in vivo* est imparfaite, sont considérées, dans les dispositions générales, comme des éléments de caractérisation optionnels.

5.8. Harmonisation des pharmacopées

Des informations ont été ajoutées pour 5 monographies d'excipients et modifiées pour 1 monographie d'excipient.

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Produits allergènes (1063)

La monographie générale a été révisée pour tenir compte de la publication de monographies spécifiques de matières premières pour produits allergènes portant sur les fragments d'épithélium et phanères d'animaux (2621), les venins d'hyménoptères (2623), les acariens (2625), les moisissures (2626) et les pollens (2627), également publiées dans la 9^e édition. Des informations supplémentaires sur la contamination microbienne des matières premières ont été ajoutées.

Vaccins pour usage humain (0153)

Protéines vectrices : cette section a été introduite en faisant référence au chapitre général 5.2.11. *Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain*, publié dans le Supplément 8.3.

Vaccins pour usage vétérinaire (0062)

La structure de cette monographie générale a été réorganisée afin de rendre le texte plus logique et de faciliter la lecture et la compréhension des exigences applicables à tous les vaccins vétérinaires (même ceux qui ne disposent d'aucune monographie spécifique).

Certaines des modifications suivantes vont contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Production (section 2). Le concept de reproductibilité de la production, après avoir été introduit dans les Prescriptions générales dans le contexte des 3R (Supplément 8.2), figure également dans la monographie générale.

Substrat de production (section 2-1-1). L'introduction d'une référence au chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, qui fixe des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers en amont de la production des vaccins inactivés, rendra obsolète l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés effectué sur chaque lot de produit final. Par conséquent, l'essai des agents étrangers spécifiés a été supprimé des monographies spécifiques concernées, également publiées dans la 9^e Edition (*Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) (0870)* ; *Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire (0959)* ; *Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire (0960)* ; *Vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés (1202)* ; *Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la dinde (1392)* ; *Vaccin inactivé de la grippe équine (0249)* ; *Vaccin inactivé de la grippe porcine (0963)* ; *Vaccin inactivé de la chlamydie du chat (2324)*).

Milieux utilisés pour la préparation des cultures d'ensemencement et pour la production (section 2-1-2). Il est fait référence à une « formulation normalisée », dans le contexte de la reproductibilité de la production. De plus, outre la composition qualitative, la composition quantitative des milieux utilisés doit être enregistrée.

Essai d'inactivation. Pour les vaccins inactivés, l'exigence du 1^{er} essai d'inactivation a été déplacée de l'ancienne section 2-1-4 « Inactivation vers la section » 2-3-1 « Multiplication et récolte des antigènes bactériens et viraux ». Les conditions à remplir pour pouvoir ne pas effectuer le 2^e essai d'inactivation ont été indiquées dans la section 3-10 « Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) et/ou essai de détoxication ». Des précisions ont été données sur la

validation de l'essai d'inactivation et la détermination du titre maximal avant inactivation. En conséquence, cette exigence a été modifiée dans les monographies spécifiques également publiées dans la 9^e Edition.

Choix de la composition vaccinale et choix de la souche vaccinale (section 2-2). Pour faciliter la lecture de la monographie générale, 2 sous-sections ont été ajoutées :
2-2-1 « Etudes d'innocuité et d'efficacité réalisées en cours de développement » et
2-2-1-2 « Informations liées à la réalisation des études d'innocuité et d'efficacité ».

Stabilité (section 2-2-3) et **Stabilité en cours de production** (section 2-5). Des précisions quant à la manière d'utiliser les études de stabilité, sur les attentes en matière de stabilité des intermédiaires, et sur la définition des paramètres appropriés de formulation et de libération ont été ajoutées.

Formulation (section 2-2-4). Pour les vaccins vivants, une précision quant au titre en virus ou nombre de bactéries à la libération a été ajoutée. De plus, les exigences relatives aux vaccins inactivés ont été ajoutées.

Préparation du vaccin (section 2-3). La reproductibilité de la production dans le contexte des 3R a été ajoutée.

Teneur en antigène (section 2-4-1). Cette exigence liée à la reproductibilité a été introduite.

Activité du lot. L'ancienne section 2-3-2 a été supprimée et son contenu déplacé pour l'essentiel vers la section 3 « Essais effectués sur chaque lot ».

Essais effectués sur chaque lot (section 3). Cette section comprend le paragraphe sur les circonstances particulières, la reproductibilité de la production est expliquée et une liste non exhaustive de contrôles est fournie.

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, et pour tous les vaccins inactivés, l'essai d'identification du vaccin par induction de la production d'anticorps chez les animaux a été supprimé ce qui permet à l'utilisateur d'identifier le ou les antigène(s), selon toute méthode appropriée comme les *techniques d'amplification des acides nucléiques* (2.6.21). D'une part, cette modification permettra aux fabricants d'abandonner l'essai sur animaux et de passer à des essais *in vitro* pour identifier le vaccin (dans les cas appropriés) et, d'autre part, elle renforce l'idée que cet essai peut être combiné avec l'essai d'activité du lot (intéressant si les 2 essais utilisent des animaux). En conséquence, cette modification a été faite dans les monographies spécifiques également publiées dans la 9^e Edition.

Contamination bactérienne et fongique (section 3-8). Ce titre, également utilisé dans les monographies spécifiques des vaccins, remplace le précédent intitulé « Stérilité ».

Agents étrangers (section 3-9). L'exigence relative aux vaccins vivants de mammifères a été déplacée des monographies spécifiques à la monographie générale pour 2 raisons : elle est également applicable aux vaccins vivants pour mammifères pour lesquels aucune monographie spécifique ne figure dans la Pharmacopée Européenne et il n'est pas nécessaire de répéter cette exigence dans chaque monographie spécifique.

Bactérie/virus vivant(e) résiduel(le) et/ou essai de détoxication (section 3-10). Les conditions de dispense du 2nd essai d'inactivation ont été ajoutées. En conséquence, le 2nd essai d'inactivation prescrit dans les monographies spécifiques (également publiées dans la 9^e Edition) peut ne pas être effectué.

Etiquetage (section 5). La mention de la concentration en conservateur antimicrobien a été supprimée de la section « Etiquetage » car elle n'est pas nécessaire pour établir la conformité ou non-conformité aux exigences de la monographie.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Poudres pour application cutanée (1166)

Étiquetage : la mention « que la préparation est destinée à un usage externe » a été supprimée.

Tampons médicamenteux (1155)

Définition : cette section a été modifiée.

VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire (0959)

Substrat de multiplication du virus/Oeufs de poules embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Essais effectués sur chaque lot/Agents étrangers spécifiés (ancienne section 3-4). Avec le nouveau renvoi au chapitre général 5.2.13, qui assure un contrôle approprié de la matière première, cet essai effectué sur le produit final n'a plus lieu d'être et il est donc supprimé.

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire (0960)

Substrat de multiplication du virus/Oeufs de poule embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Essais effectués sur chaque lot/Agents étrangers spécifiés (ancienne section 3-4). Avec le nouveau renvoi au chapitre général 5.2.13, qui assure un contrôle approprié de la matière première, cet essai effectué sur le produit final n'a plus lieu d'être et il est donc supprimé.

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la calicivirose du chat (1101)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la chlamyidiose du chat (2324)

Préparation du vaccin (section 2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Chlamydomphila vivantes résiduelles (sections 2-3-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la colibacillose néonatale des porcelets (0962)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la colibacillose néonatale des ruminants (0961)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de l'adénovirose canine (1298)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la diarrhée virale bovine (1952)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la fièvre aphteuse pour ruminants (0063)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la grippe équine (0249)

Substrats de multiplication du virus/Oeufs de poule embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète - va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la grippe porcine (0963)

Substrat de multiplication du virus/Oeufs de poules embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit

final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Essais effectués sur chaque lot/Agents étrangers spécifiés (ancienne section 3-4). Avec le nouveau renvoi au chapitre général 5.2.13, qui assure un contrôle approprié de la matière première, cet essai effectué sur le produit final n'a plus lieu d'être et il est donc supprimé.

Virus vivant résiduel (section 3- 3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la leptospirose bovine (1939)

Activité du lot (section 2-3-2, anciennement 2-3-1). Suite à l'atelier EDQM des 26-27 janvier 2012 sur les alternatives au titrage d'activité des lots de vaccins de la leptospirose, cette monographie a été révisée pour introduire la possibilité d'utiliser des méthodes alternatives à la méthode sur cobayes, comme celle reposant sur la quantification du lipopolysaccharide (LPS), contribuant ainsi au bien-être des animaux (3R). Les fabricants sont encouragés à développer des méthodes alternatives *in vitro* (1^{re} option choisie) pouvant se substituer à l'essai sur animaux pour la libération des lots, au moyen d'outils appropriés comme le concept fondé sur la reproductibilité de la production et la quantification d'antigènes appropriés.

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Bactéries vivantes résiduelles (sections 2-3-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la leptospirose canine (0447)

Activité du lot (section 2-3-2, anciennement 2-3-1). Suite à l'atelier EDQM des 26-27 janvier 2012 sur les alternatives au titrage d'activité des lots de vaccins de la leptospirose, cette monographie a été révisée pour qu'une méthode alternative *in vitro* puisse aussi être utilisée pour les vaccins avec adjuvants. En outre, il a été convenu par les participants à cet atelier qu'une unique méthode alternative universelle ne peut être développée en raison de la complexité des vaccins. Cependant, l'atelier a montré qu'une méthode alternative à la méthode sur hamster avait déjà été appliquée avec succès en Europe, et approuvée par une autorité compétente, et qu'un autre exemple existait aux Etats-Unis. Ces méthodes, qui reposent sur la quantification du lipopolysaccharide (LPS), sont mentionnées dans la monographie comme méthode alternative, contribuant ainsi au bien-être des animaux (3R). Les fabricants sont encouragés à développer des méthodes alternatives *in vitro* (1^{re} option choisie) pouvant se substituer à l'essai sur animaux pour la libération des lots, au moyen d'outils appropriés comme le concept fondé sur la reproductibilité de la production et la quantification d'antigènes appropriés.

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet à l'utilisateur d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Bactéries vivantes résiduelles (sections 2-3-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la leucose féline (1321)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc (0744)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés (1202)

Substrat de multiplication du virus/Oeufs de poule ou de cane embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Essais effectués sur chaque lot/Agents étrangers spécifiés (ancienne section 3-4). Avec le nouveau renvoi au chapitre général 5.2.13, qui assure un contrôle approprié de la matière première, cet essai effectué sur le produit final n'a plus lieu d'être et il est donc supprimé.

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin (2325)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix.

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Ces modifications vont contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la mannheimiose bovine (1944)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la mannheimiose des moutons (1946)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la panleucopénie infectieuse du chat (0794)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (sections 2-4-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la parvovirose canine (0795)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (sections 2-4-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la parvovirose porcine (0965)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la pasteurellose des moutons (2072)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la pneumonie enzootique porcine (2448)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Mycoplasmes vivants résiduels (sections 2-3-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) (0870)

Substrat de multiplication du virus/Oeufs de poules embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Essais effectués sur chaque lot/Agents étrangers spécifiés (ancienne section 3-4). Avec le nouveau renvoi au chapitre général 5.2.13, qui assure un contrôle approprié de la matière première, cet essai effectué sur le produit final n'a plus lieu d'être et il est donc supprimé.

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la rhinotrachéite virale du chat (1207)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de la salmonellose à *Salmonella Enteritidis* pour le poulet (1947)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la salmonellose à *Salmonella Typhimurium* pour le poulet (2361)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

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

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la vibriose pour salmonidés (1581)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de la yersiniose pour salmonidés (1950)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé de l'herpèsvirus équin (1613)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé de *Mycoplasma gallisepticum* (1942)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Mycoplasmes vivants résiduels (sections 2-3-1 et 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux (1953)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux (1954)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé du choléra aviaire (1945)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 pour la dinde (1392)

Substrat de multiplication du virus/Oeufs de poules embryonnés (section 2-2-1). L'introduction d'une référence au nouveau chapitre général 5.2.13. *Elevages sains de poulets pour la production de vaccins inactivés pour usage vétérinaire*, également publié dans la 9^e Edition, - afin de fixer des exigences de qualité relatives aux contaminations par des agents étrangers, rendant ainsi l'essai de recherche des agents étrangers spécifiés sur le produit final obsolète -, va contribuer de façon significative à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Essais effectués sur chaque lot/Agents étrangers spécifiés (ancienne section 3-4). Avec le nouveau renvoi au chapitre général 5.2.13, qui assure un contrôle approprié de la matière première, cet essai effectué sur le produit final n'a plus lieu d'être et il est donc supprimé.

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin inactivé du rouget du porc (0064)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la furonculose pour salmonidés (1521)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire (0451)

Identification (section 3-1). Pour le bien-être des animaux, la référence à l'essai d'induction de la production d'anticorps a été supprimée, ce qui permet d'utiliser la méthode appropriée de son choix. Cela va contribuer à la réduction du nombre d'animaux utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires (3R).

Virus vivant résiduel (section 3-3). Les conditions permettant de ne pas effectuer le deuxième essai d'inactivation ont été ajoutées, en lien avec la monographie générale *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)* révisée, également publiée dans la 9^e Edition.

Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet (2038)

Innocuité (section 2-4-1). Il est clarifié dans le texte que la période d'observation de 21 jours débute après vaccination.

Immunisation passive des poulets (section 2-4-3-1) et Prévention de l'excrétion du virus (section 2-4-3-2). Les 2 essais nécessitent un isolement de longue durée des poules pondeuses et des jeunes poulets, ce qui va à l'encontre du comportement naturel des poules qui vivent normalement en petits groupes pouvant atteindre 20 individus. Selon la Directive 2010/63/UE, Annexe 3, section 3.3 « Hébergement », les animaux, à l'exception de ceux qui sont naturellement solitaires, doivent être logés en groupes sociaux stables formés d'individus compatibles. Etant donné qu'il est actuellement scientifiquement reconnu que les titres en anticorps sont identiques chez les poules pondeuses, les poussins éclos ou dans les œufs, l'obtention de données individuelles n'est pas nécessaire pour ces essais. L'immunité passive peut donc être contrôlée sur un groupe de poulets hébergés ensemble.

DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

Aloès du Cap (0258)

Définition : la définition a été restreinte à *Aloe ferox* Mill.

Identification : la section a été révisée pour éviter l'utilisation du tétraborate de disodium (REACH) ; les identifications B et C, non spécifiques, ont été supprimées et remplacées par la méthode de CCM/CCMHP améliorée.

Aloès des Barbades : une méthode de CCM/CCMHP améliorée a été introduite.

Bouleau (feuille de) (1174)

Identification : la CCM a été remplacée par une CCMHP se référant au chapitre général 2.8.25. *Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales.*

Brunelle commune (épi fructifère de) (2439)

Identification B : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

Camomille romaine (fleur de) (0380)

Identification : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin ; la CCM de l'identification C a été remplacée par une CCMHP se référant au chapitre général 2.8.25. *Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales.*

Cascara (extrait sec titré de) (1844)

Dosage : le solvant utilisé pour l'extraction des cascarosides a été modifié afin d'éviter des problèmes de transfert et de déperdition des cascarosides.

Mastic (1876)

Définition : la dénomination binomiale a été corrigée, afin de prendre en compte la classification actuelle et d'harmoniser le texte avec le projet de monographie du comité des médicaments à base de plantes (HMPC).

Millepertuis (1438)

Identification : la CCM a été remplacée par une CCMHP se référant au chapitre général 2.8.25. *Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales.*

Millepertuis (extrait sec quantifié de) (1874)

Identification : la CCM a été remplacée par une CCMHP se référant au chapitre général 2.8.25. *Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales.*

Petit houx (1847)

Dosage : “évaporateur rotatif” est remplacé par “évaporez sous pression réduite”.

PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Préparations homéopathiques (1038)

Formes pharmaceutiques : une référence à la monographie *Granules homéopathiques enrobés* (2786) a été ajoutée.

Teintures mères pour préparations homéopathiques (2029)

2-Propanol : il est précisé qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer un essai du 2-propanol sur la teinture mère si la chaîne d'approvisionnement de l'éthanol est connue, garantissant ainsi que l'éthanol est de qualité Ph. Eur. (comme exigé par la monographie générale *Préparations homéopathiques* (1038)). Dans le cas où la chaîne d'approvisionnement de l'éthanol est insuffisamment connue, ne permettant pas de garantir pleinement la qualité Ph. Eur. de l'éthanol, un essai du 2-propanol est nécessaire. La même approche a été prise pour la monographie *Extraits de drogues végétales* (0765).

Pesticides, Métaux lourds : il convient de vérifier dans les deux essais que la limite de quantification est inférieure à la valeur à mesurer.

Aflatoxine B₁ : cet essai a été ajouté permettant de contrôler, sous réserve de justification, l'aflatoxine B₁ sur la teinture mère plutôt que sur la drogue végétale. Comme pour les autres contaminants (pesticides et métaux lourds, par exemple), des détails sont fournis quant à la façon de fixer les limites.

Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)

Méthodes 1.1.12 à 1.2.17 : de nouvelles méthodes de fabrication homéopathiques ont été introduites pour les macérats aqueux, les digestions aqueuses, les décoctions aqueuses, les infusions aqueuses, les digestions éthanoliqes, les décoctions éthanoliqes et les infusions éthanoliqes. Ces méthodes ont été adaptées de la Pharmacopée homéopathique allemande (Homöopathisches Arzneibuch, HAB) ; par souci de commodité, la référence au numéro et au titre de la méthode du HAB est indiquée.

Température de macération : la température maximale de macération est de 25 °C (définition de la température ambiante selon la Ph. Eur. : 15-25 °C). Toutes les références à une température maximale de 20 °C ont été supprimées.

Méthodes 3.2.1, 3.2.2, 4.1.1 : il est désormais précisé comment préparer des dilutions plus élevées.

Changement de numérotation et de titres : ce changement vise à améliorer la structure de la monographie générale.

Concentrations en éthanol exprimées en m/m : leur indication a été supprimée.

Méthodes 1.1.5, 1.1.6, 1.1.7, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.9, 1.2.10, 1.2.11 : les concentrations approximatives en éthanol ont été corrigées.

Granules pour préparations homéopathiques (2153)

Uniformité de l'imprégnation : l'essai a été ajouté.

Agaricus bulbosus pour préparations homéopathiques (2290)

Dosage : une nouvelle méthode est proposée.

Ignatia amara pour préparations homéopathiques (2513)

Production (méthode 1.1.10) : la mention du tamis est supprimée.

Nux-vomica pour préparations homéopathiques (2514)

Production (méthode 1.1.10) : la mention du tamis est supprimée.

MONOGRAPHIES

Acéclofénac (1281)

Substances apparentées : la limite d'exclusion a été mise à jour afin de tenir compte de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Amidons hydroxyéthylés (1785)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Ammonium (bicarbonate d') (1390)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Ampicilline (0167)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Ascorbate sodique (1791)

Impuretés : les structures et nomenclatures des impuretés C et D ont été corrigées.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Ascorbique (acide) (0253)

Impuretés : les structures et nomenclatures des impuretés C et D ont été corrigées.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Béclométasone (dipropionate de) (0654)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Caféine (0267)

Solution S : elle a été corrigée.

Substances apparentées : la résolution entre les pics dus aux impuretés C et D a été modifiée.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Caféine monohydratée (0268)

Solution S : elle a été corrigée.

Substances apparentées : la résolution entre les pics dus aux impuretés C et D a été modifiée.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Calcipotriol (2011)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Calcium (acétate de) (2128)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Calcium (hydrogénophosphate de) (0981)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Calcium (lactate de) (2118)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Carmellose (2360)

Cette monographie a été révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

En outre, la modification suivante a été apportée.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Cellulose en poudre (0315)

Cette monographie a été révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

En outre, les modifications suivantes ont été apportées.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

CLF : l'introduction a été mise à jour.

Cellulose microcristalline (0316)

Cette monographie a été révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

En outre, les modifications suivantes ont été apportées.

Caractères : la substance est légèrement hygroscopique.

Substances solubles dans l'éther : le libellé a été modifié pour être conforme au texte harmonisé.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

CLF : l'introduction a été mise à jour.

Chlorobutanol (0382)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Cholécalférol (concentrat de), forme hydrodispersible (0598)

Dosage : suite à la révision du chapitre général 2.2.4. *pH approximatif des solutions*, le libellé « neutres à la phénolphtaléine » a été remplacé.

Cholécalférol (concentrat de), forme pulvérulente (0574)

Dosage : suite à la révision du chapitre général 2.2.4. *pH approximatif des solutions*, le libellé « neutre à la phénolphtaléine » a été remplacé.

Citrique (acide) (0455)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Croscarmellose sodique (0985)

Cette monographie est révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

En outre, les modifications suivantes ont été apportées.

Caractères : la substance est hygroscopique.

Identification C : la préparation est décrite intégralement suite à la suppression de l'essai des métaux lourds.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Cendres sulfuriques : afin d'être en accord avec le texte harmonisé, la procédure d'essai usuelle a été indiquée.

CLF : l'introduction a été mise à jour.

Degré de substitution : le volume de l'indicateur a été augmenté.

Cuivre (sulfate de) (0893)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Cystine (0998)

Identification : la CCM utilisée dans l'essai des substances positives à la ninhydrine est désormais uniquement utilisée pour l'identification C.

Substances décelables par la ninhydrine : la CCM a été remplacée par une chromatographie par analyseur d'acides aminés ; cette CL est également utilisée pour la quantification de l'ammonium.

Chlorures : la méthode est remplacée par une autre plus sensible.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Impuretés : la liste de transparence a été ajoutée.

Dexaméthasone (acétate de) (0548)

Teneur : les limites ont été mises à jour pour refléter le changement de la méthode de dosage.

Identification : la CCM figurant dans la 1^{ère} série d'identification a été remplacée par un renvoi au dosage.

Substances apparentées : une nouvelle impureté spécifiée a été introduite.

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

Dosage : le dosage par absorbance UV a été remplacé par la CL modifiée de l'essai des substances apparentées.

Diméthylsulfoxyde (0763)

Indice de réfraction : la limite supérieure a été modifiée.

Diosmine (1611)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dobutamine (chlorhydrate de) (1200)

Identification : la 2^{de} série d'identification est supprimée car la substance n'est pas utilisée en pharmacie pour des préparations extemporanées.

Angle de rotation optique : l'essai a été supprimé car l'énantiomère seul n'est pas disponible sur le marché.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Docétaxel (2593)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dutastéride (2641)

Essai B des substances apparentées. L'exigence de résolution entre les pics dus aux impuretés H et I a été abaissée à un minimum de 1,5. Ceci assure toutefois une séparation appropriée de ces 2 impuretés qui éluent tardivement.

Énalapril (maléate d') (1420)

Substances apparentées : une étape isocratique a été introduite dans le gradient ; un facteur de correction a été introduit pour l'impureté H et les limites relatives aux impuretés

ont été révisées au vu de la qualité des produits actuellement approuvés sur le marché ; le facteur de correction de l'impureté G étant très élevé (environ 25), celle-ci est désormais quantifiée au moyen d'un étalon externe et en utilisant une solution à examiner plus concentrée.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Éphédrine (0488)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Ergocalciférol (0082)

Substances apparentées : l'exigence pour le rapport pic/vallée pour la séparation entre l'impureté A et le pré-ergocalciférol a été abaissée à 1,2.

Ergotamine (tartrate d') (0224)

Identification C : la CCM n'est pas nécessaire pour la première identification, la spectrophotométrie dans l'infrarouge étant suffisamment spécifique.

Pouvoir rotatoire spécifique : l'essai est supprimé car la méthode utilisée pour extraire la base nécessite d'utiliser du chloroforme et car les impuretés sont couvertes par la nouvelle CL.

Substances apparentées : la CCM est remplacée par une CL, une liste des impuretés est ajoutée à la monographie ; la CCM est désormais seulement utilisée pour la seconde identification.

Aspect de la solution : l'essai est supprimé.

Érythromycine (0179)

Le présent texte est le fruit des propositions de révision publiées dans les numéros 21.3, 24.2 et 26.2 de Pharmedropa.

Identification : l'essai d'identification B a été mis à jour (plaque de CCM), les essais C et D ont été supprimés.

Pouvoir rotatoire spécifique : l'essai a été supprimé, l'essai des substances apparentées assurant un contrôle adéquat de la qualité de la substance.

Substances apparentées, Dosage : une méthode de CL améliorée a été introduite, avec de nouvelles limites d'impuretés et de teneur.

En ce qui concerne la note explicative EMA sur la fixation des spécifications relatives aux substances apparentées dans les antibiotiques (EMA/CHMP/CMV/QWP/199250/2009), les limites prescrites dans la monographie ont été révisées, en essayant de respecter un format aussi pratique que possible vis-à-vis de la note explicative et en tenant compte de la complexité des profils d'impuretés et de la faisabilité de la méthode analytique.

Un changement important par rapport à la version précédente de la monographie concerne la limite maximale fixée pour « toute autre impureté », qui passe de 3,0 pour cent à 0,4 pour cent.

Plusieurs impuretés individuelles sont désormais spécifiées avec une limite maximale allant de 0,4 à 3,0 pour cent. Une nouvelle *érythromycine pour conformité du système SCR* est utilisée et une autre *érythromycine pour identification de l'impureté M SCR* est fournie. Toutes les autres impuretés sont couvertes par la limite maximale de 0,4 pour cent.

Les critères d'acceptation relatifs aux substances apparentées sont désormais exprimés de manière quantitative.

Impuretés : de nouvelles impuretés relatives à l'essai des substances apparentées ont été ajoutées.

Érythromycine (estolate d') (0552)

Le présent texte est le fruit des propositions de révision publiées dans les numéros 21.3, 24.2 et 26.2 de Pharmeuropa.

Teneur : la limite inférieure de teneur a été augmentée.

Substances apparentées, Dosage : une méthode de CL améliorée a été introduite, avec de nouvelles limites d'impuretés et de teneur.

En ce qui concerne la note explicative EMA sur la fixation des spécifications relatives aux substances apparentées dans les antibiotiques (EMA/CHMP/CMV/QWP/199250/2009), les limites prescrites dans la monographie ont été révisées, en essayant de respecter un format aussi pratique que possible vis-à-vis de la note explicative et en tenant compte de la complexité des profils d'impuretés et de la faisabilité de la méthode analytique.

Un changement important par rapport à la version précédente de la monographie concerne la limite maximale fixée pour « toute autre impureté », qui passe de 0,2 pour cent à 0,4 pour cent.

Plusieurs impuretés individuelles sont désormais spécifiées avec une limite maximale allant de 0,4 à 3,0 pour cent. Une nouvelle *érythromycine pour conformité du système SCR* est utilisée. Toutes les autres impuretés sont couvertes par la limite maximale de 0,4 pour cent.

Les critères d'acceptation relatifs aux substances apparentées sont désormais exprimés de manière quantitative.

Érythromycine libre : les détails de l'essai ont été harmonisés.

Impuretés : de nouvelles impuretés relatives à l'essai des substances apparentées ont été ajoutées.

Érythromycine (éthylsuccinate d') (0274)

Le présent texte est le fruit des propositions de révision publiées dans les numéros 21.3, 24.2 et 26.2 de Pharmeuropa.

Teneur : la limite inférieure de la teneur a été augmentée.

Pouvoir rotatoire spécifique : l'essai a été supprimé, l'essai des substances apparentées assurant un contrôle adéquat de la qualité de la substance.

Substances apparentées, Dosage : une méthode de CL améliorée a été introduite, avec de nouvelles limites d'impuretés et de teneur.

En ce qui concerne la note explicative EMA sur la fixation des spécifications relatives aux substances apparentées dans les antibiotiques (EMA/CHMP/CMV/QWP/199250/2009), les limites prescrites dans la monographie ont été révisées, en essayant de respecter un

format aussi pratique que possible vis-à-vis de la note explicative et en tenant compte de la complexité des profils d'impuretés et de la faisabilité de la méthode analytique.

Un changement important par rapport à la version précédente de la monographie concerne la limite maximale fixée pour « toute autre impureté », qui passe de 3,0 pour cent à 0,4 pour cent.

Plusieurs impuretés individuelles (dont une de structure inconnue) sont désormais spécifiées avec une limite maximale allant de 0,4 à 3,0 pour cent. Une nouvelle *érythromycine pour conformité du système SCR* est utilisée et un autre éthylsuccinate d'*érythromycine pour identification de l'impureté P SCR* est fourni. Toutes les autres impuretés sont couvertes par la limite maximale de 0,4 pour cent.

Les critères d'acceptation relatifs aux substances apparentées sont désormais exprimés de manière quantitative.

Érythromycine libre : la description de l'essai a été harmonisée.

Impuretés : de nouvelles impuretés relatives à l'essai des substances apparentées ont été ajoutées.

Érythromycine (lactobionate d') (1098)

Le présent texte est le fruit des propositions de révision publiées dans les numéros 21.3, 24.2 et 26.2 de Pharmedropa.

Identification : les essais d'identification A, B et C ont été remplacés par une spectrophotométrie infrarouge utilisant une SCR.

Substances apparentées, Dosage : une méthode de CL améliorée a été introduite, avec de nouvelles limites d'impuretés et de teneur.

En ce qui concerne la note explicative EMA sur la fixation des spécifications relatives aux substances apparentées dans les antibiotiques (EMA/CHMP/CMV/QWP/199250/2009), les limites prescrites dans la monographie ont été révisées, en essayant de respecter un format aussi pratique que possible vis-à-vis de la note explicative et en tenant compte de la complexité des profils d'impuretés et de la faisabilité de la méthode analytique.

Un changement important par rapport à la version précédente de la monographie concerne la limite maximale fixée pour « toute autre impureté », qui passe de 0,2 pour cent à 0,4 pour cent.

Plusieurs impuretés individuelles sont désormais spécifiées avec une limite maximale allant de 0,4 à 3,0 pour cent. Une nouvelle *érythromycine pour conformité du système SCR* est utilisée. Toutes les autres impuretés sont couvertes par la limite maximale de 0,4 pour cent.

Les critères d'acceptation relatifs aux substances apparentées sont désormais exprimés de manière quantitative.

Endotoxines bactériennes : l'essai a été supprimé.

Impuretés : de nouvelles impuretés relatives à l'essai des substances apparentées ont été ajoutées.

Érythromycine (stéarate d') (0490)

Le présent texte est le fruit des propositions de révision publiées dans les numéros 21.3, 24.2 et 26.2 de Pharmedropa.

Teneur : la limite inférieure de la teneur été augmentée.

Identification : la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge étant jugée suffisante, l'identification par CCM a été supprimée.

Pouvoir rotatoire spécifique : l'essai a été supprimé, l'essai des substances apparentées assurant un contrôle adéquat de la qualité de la substance.

Substances apparentées, Dosage : une méthode de CL améliorée a été introduite, avec de nouvelles limites d'impuretés et de teneur.

En ce qui concerne la note explicative EMA sur la fixation des spécifications relatives aux substances apparentées dans les antibiotiques (EMA/CHMP/CMV/QWP/199250/2009), les limites prescrites dans la monographie ont été révisées, en essayant de respecter un format aussi pratique que possible vis-à-vis de la note explicative et en tenant compte de la complexité des profils d'impuretés et de la faisabilité de la méthode analytique.

Un changement important par rapport à la version précédente de la monographie concerne la limite maximale fixée pour « toute autre impureté », qui passe de 3,0 pour cent à 0,4 pour cent.

Plusieurs impuretés individuelles (dont une de structure inconnue) sont désormais spécifiées avec une limite maximale allant de 0,4 à 3,0 pour cent. Une nouvelle *érythromycine pour conformité du système SCR* est utilisée et une autre *stéarate d'érythromycine pour identification de l'impureté S SCR* est fournie. Toutes les autres impuretés sont couvertes par la limite maximale de 0,4 pour cent.

Les critères d'acceptation relatifs aux substances apparentées sont désormais exprimés de manière quantitative.

Impuretés : de nouvelles impuretés relatives à l'essai des substances apparentées ont été ajoutées.

Étodolac (1422)

Substances apparentées : la préparation de la solution témoin (c) a été modifiée car l'*étodolac pour identification des pics SCR* est désormais produite par évaporation.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Fénofibrate (1322)

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

Substances apparentées : la limite des impuretés A et B et la limite d'exclusion ont été mises à jour afin de tenir compte de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Fluconazole (2287)

Substances apparentées : le calcul du total des impuretés a été rectifié car les impuretés B et C sont quantifiées par des étalons externes.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Flupentixol (dichlorhydrate de) (1693)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Gliclazide (1524)

Identification : la méthode de préparation des échantillons n'est plus spécifiée.

Substances apparentées : la limite de l'impureté F et la limite d'exclusion ont été mises à jour afin de tenir compte de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique* (2034).

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Glucose (0177)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Glycérol (monolinoléate de) (1429)

Dosage : les formules de calcul ont été modifiées pour prendre en compte la teneur en eau et en glycérol libre dans le calcul de la teneur en monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols. Les acides gras libres sont coélués avec les monoacylglycérols et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées. Le calcul de la teneur en chaque glycéride est maintenant basé sur la somme de la surface des pics dus aux monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols.

Glycérol (mono-oléate de) (1430)

Dosage : les formules de calcul ont été modifiées pour prendre en compte la teneur en eau et en glycérol libre dans le calcul de la teneur en monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols. Les acides gras libres sont coélués avec les monoacylglycérols et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées. Le calcul de la teneur en chaque glycéride est maintenant basé sur la somme de la surface des pics dus aux monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols.

Glycérol (monostéarate de) 40-55 (0495)

Dosage : les formules de calcul ont été modifiées pour prendre en compte la teneur en eau et en glycérol libre dans le calcul de la teneur en monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols. Les acides gras libres sont coélués avec les monoacylglycérols et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées. Le calcul de la teneur en chaque glycéride est maintenant basé sur la somme de la surface des pics dus aux monoacylglycérols, diacylglycérols et triacylglycérols.

Indapamide (1108)

Impureté C : une CL a été ajoutée pour contrôler l'impureté 1-amino-2-méthyl indoline. Cette impureté étant génotoxique, une limite de 600 ppm a été fixée ; cette valeur est basée sur le seuil de risque toxicologique (SRT) et une posologie journalière de 2,5 mg.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Indométacine (0092)

Définition : les limites de teneur ont été modifiées, un dosage par CL étant désormais prescrit.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : le titrage volumétrique a été remplacé par une CL.

Lactose (1061)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Lithium (carbonate de) (0228)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Lufénurone pour usage vétérinaire (2177)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Magnésium (citrate de) (2339)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Névirapine (2255)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Niclosamide (0679)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Noréthistérone (acétate de) (0850)

Teneur : les limites ont été mises à jour pour refléter le changement de la méthode de dosage.

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

Oxytétracycline (chlorhydrate d') (0198)

Identification : la CL de l'essai des substances apparentées a été introduite comme alternative à la CCM à des fins d'identification.

Absorbance spécifique : l'essai a été supprimé car l'essai par CL désormais présent est suffisant.

Substances apparentées, Dosage : une méthode améliorée, offrant une meilleure séparation, avec une meilleure ligne de base, compatible avec la SM et permettant d'identifier d'autres impuretés a été introduite ; les limites relatives aux impuretés ont été adaptées en fonction des résultats d'analyse de lots.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Cendres sulfuriques : les limites ont été resserrées sur la base de résultats d'analyse de lots.

Impuretés : ajout de la liste des impuretés spécifiées et non spécifiées.

Oxytétracycline dihydratée (0199)

Identification : la CL de l'essai des substances apparentées a été introduite comme alternative à la CCM à des fins d'identification.

Absorbance spécifique : l'essai a été supprimé car l'essai par CL désormais présent est suffisant.

Substances apparentées, Dosage : une méthode améliorée, offrant une meilleure séparation, avec une meilleure ligne de base, compatible avec la SM et permettant d'identifier d'autres impuretés a été introduite ; les limites relatives aux impuretés ont été adaptées en fonction des résultats d'analyse de lots.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Cendres sulfuriques : les limites ont été resserrées sur la base de résultats d'analyse de lots.

Impuretés : la section a été mise à jour pour inclure des impuretés supplémentaires.

Paroxétine (chlorhydrate de) (2283)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Phloroglucinol (2301)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Phosphate disodique (1509)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Potassium (bicarbonate de) (1141)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Povidone (0685)

Cette monographie a été révisée pour en indiquer le statut dans le contexte de l'Harmonisation Internationale, résultat d'une collaboration entre la Pharmacopée Japonaise, la Pharmacopée des Etats-Unis et la Pharmacopée Européenne. Une note de bas de page renvoyant au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées* a été ajoutée au texte.

En outre, les modifications suivantes ont été apportées.

Définition : un intervalle de valeurs nominales de la constante K est ajouté.

Identification A : la prise d'essai a été supprimée.

Identification B : cette identification a été supprimée en raison de l'usage d'un réactif figurant sur la liste de l'annexe XIV du règlement REACH.

Viscosité, exprimée en constante K : pour éviter toute erreur d'interprétation, le symbole η , qui correspond à la viscosité dynamique, a été remplacé par v_{rel} . La notion d'intervalle de valeur nominale a été supprimée.

Acide formique : les paramètres CL suivants ont été modifiés : dimensions de la colonne, granulométrie, température, phase mobile, débit. L'approche quantitative est utilisée à la place de l'essai limite.

Impureté A : les paramètres CL suivants ont été modifiés : solution de référence, dimensions de la colonne, débit. L'approche quantitative est utilisée à la place de l'essai limite. L'information relative au rinçage de la colonne a été maintenue par souci de clarté.

Impureté B : les paramètres CL suivants ont été modifiés : solution à examiner, solution témoin, dimensions de la colonne, température, phase mobile, débit. L'approche quantitative

est utilisée à la place de l'essai limite. L'information relative au rinçage de la colonne a été maintenue par souci de clarté.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

En outre des modifications rédactionnelles ont été apportées.

Propylèneglycol (monolaurate de) (1915)

Dosage : les formules de calcul ont été modifiées pour prendre en compte la teneur en eau dans le calcul de la teneur en monoesters et diesters. Les acides gras libres sont coélués avec les monoesters et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées.

Risédrone sodique 2,5-hydraté (2572)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Rosuvastatine calcique (2631)

Pureté énantiomérique : l'impureté G SCR étant désormais produite par évaporation, le libellé des solutions de référence (b) et (c) a été mis à jour en conséquence.

Saccharose (monopalmitate de) (2319)

Dosage : le calcul de la teneur en chaque glycéride est maintenant basé sur la somme de la surface des pics dus aux monoesters, diesters et triesters. Les acides gras libres sont coélués avec les monoesters et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées.

Saccharose (stéarate de) (2318)

Dosage : le calcul de la teneur en chaque ester est maintenant basé sur la somme de la surface des pics dus aux monoesters, diesters and triesters. Les acides gras libres sont coélués avec les monoesters et ceci est maintenant reflété dans les formules de calcul modifiées.

Salicylique (acide) (0366)

Substances apparentées : la limite d'exclusion a été mise à jour afin de tenir compte de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Sodium (bicarbonate de) (0195)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Sodium (carbonate de) (0773)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Sodium (carbonate de) décahydraté (0191)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Sodium (carbonate de) monohydraté (0192)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Dosage : l'indicateur coloré a été remplacé par la détermination du point de fin de titrage par potentiométrie.

Sodium (sulfite de) (0775)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Sumatriptan (succinate de) (1573)

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

Impureté A et H : la solution témoin (b) a été légèrement modifiée.

Substances apparentées : la limite de l'impureté E a été mise à jour afin de tenir compte de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Tartrique (acide) (0460)

Définition : lorsque la monographie a été élaborée seul l'acide tartrique d'origine naturelle existait. Cette information a été introduite dans la définition étant donné que la monographie ne couvre pas l'acide tartrique synthétique.

Acide oxalique : la limite exacte est de 360 ppm.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Théophylline-éthylènediamine (0300)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Ticlopidine (chlorhydrate de) (1050)

Identification B : la méthode de préparation des échantillons n'est plus spécifiée.

Substances apparentées : la limite des impuretés non spécifiées et la limite d'exclusion ont été mises à jour afin de tenir compte de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* (dose journalière maximale inférieure à 2 g/jour). Du *méthanol R1* est utilisé pour la phase mobile.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Tilidine (chlorhydrate de) hémihydraté (1767)

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Timolol (maléate de) (0572)

Substances apparentées : la préparation de la solution témoin (b) a été révisée pour utiliser une SCR individuelle pour l'impureté F.

Torasémide (2132)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Triamcinolone (hexacétonide de) (0867)

Teneur : les limites supérieures ont été modifiées en raison du changement de la méthode de dosage.

Caractères : la solubilité dans un solvant lipophile a été introduite.

Identification : la CCM a été remplacée par un renvoi à la CL du dosage.

Pouvoir rotatoire spécifique : les limites ont été mises à jour au vu des données de lots récents.

Substances apparentées : deux impuretés supplémentaires ont été introduites ; les limites ont été mises à jour au vu des données de lots récents ; un critère d'acceptation explicite a été introduit pour les impuretés non spécifiées, conformément à la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*.

Dosage : le dosage par absorbance UV a été remplacé par la CL de l'essai des substances apparentées.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Triglycérides à chaîne moyenne (0868)

Caractères : la densité et l'indice de réfraction ont été transférés de la section Essai à la section Caractères.

Identification : les 1^{re} et 2^{de} séries d'identification ont été réorganisées. L'identification A a été remplacée par la détermination de l'indice d'iode. L'identification D a été remplacée par un renvoi à l'essai de viscosité.

Indice d'iode, Indice de saponification : ces essais ont été supprimés et transférés à la section Identification, la monographie comprenant déjà un essai de composition en acides gras.

Insaponifiable : l'essai a été supprimé, car le procédé de fabrication rend la teneur en insaponifiable négligeable.

Composition en acides gras : il est désormais spécifié d'utiliser le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-2. Une limite a été introduite pour la teneur en acides gras de longueur de chaîne supérieure à C₁₆ ; elle permet de s'assurer que la substance est obtenue à partir d'huile de coco ou d'huile de palmiste par distillation fractionnée suivie d'une estérification par le glycérol.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.

Eau : le semi-microdosage a été remplacé par un microdosage.

Cendres totales : l'essai a été remplacé par un essai des cendres sulfuriques, mieux adapté à cette substance (l'essai des cendres totales est habituellement utilisé pour les plantes).

Valaciclovir (chlorhydrate de) (1768)

Titre : « anhydre » a été supprimé suite à la mise en application de la nouvelle politique sur les hydrates.

Métaux lourds : l'essai a été supprimé conformément à la stratégie de la Ph. Eur. sur les impuretés élémentaires.