

Commentaires sur les textes révisés publiés dans le Supplément 9.3

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 2016 et publiés dans le Supplément 9.3.

Les révisions techniques sont indiquées par des traits, horizontaux ou verticaux, dans la marge du supplément. 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 ».

TEXTES GÉNÉRAUX

2.1.6. Tubes détecteurs de gaz

La valeur minimale indiquée pour les tubes détecteurs de sulfure d'hydrogène a été modifiée et la description des tubes détecteurs de gaz à utiliser pour l'arsine et la phosphine a été ajoutée.

2.2.37. Spectrométrie de fluorescence X

Ce chapitre général a fait l'objet d'une révision générale et a été complètement réécrit pour le mettre à jour de l'évolution des équipements et des applications actuelles de la spectrométrie de fluorescence X. Des paramètres de contrôle des performances ont également été ajoutés.

2.2.49. Méthodes du viscosimètre à chute de bille et du viscosimètre automatique à bille roulante

Ce chapitre général a été révisé pour inclure la description du viscosimètre automatique à bille roulante.

2.4.20. Dosage des impuretés élémentaires

Des modifications ont été effectuées dans ce chapitre général pour l'aligner sur la terminologie du guideline ICH Q3D relatif aux impuretés élémentaires.

2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes

Ce chapitre général a été révisé pour indiquer qu'il a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées et pour introduire une référence au chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain

Conformément à la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, ce chapitre général a été révisé conformément à la révision du chapitre général 5.2.3. *Substrats cellulaires utilisés pour la*

production de vaccins pour usage humain et à la lueur des arguments scientifiques énoncés dans l'article de J. Gombold, S. Kavakasisidis et int. et de R.L. Sheets « Systematic evaluation of *in vitro* and *in vivo* adventitious virus assays for the detection of viral contamination of cell banks and biological products », *Vaccine* 32 (24) (2014) p. 2916-2926. Ce chapitre général a été intégralement révisé et réécrit par souci de clarté ; il comprend désormais des paragraphes décrivant les essais à effectuer et non plus les différentes étapes de la production.

En résumé, les principaux éléments révisés sont les suivants :

- un paragraphe pour introduire, lors de l'élaboration de la stratégie de contrôle, une évaluation des risques fondée sur un ensemble complet d'essais appropriés et renvoyant au chapitre général 5.1.7. *Sécurité virale* a été introduit ;
- un tableau regroupe désormais les recommandations quant aux essais à effectuer aux différentes étapes ;
- les essais sur souris adultes et sur cobayes sont supprimés car ils font double emploi avec d'autres essais visant à la réduction des risques ;
- des essais sur souriceaux et sur œufs embryonnés sont utilisés si l'évaluation des risques indique qu'ils contribuent à réduire les risques, en tenant compte de l'ensemble du panel d'essais pratiqués ;
- Essai sur souriceaux : l'étape de subinoculation a été supprimée pour réduire l'utilisation d'animaux et par souci d'alignement sur les recommandations de l'article de J. Gombold ; la période d'observation a été alignée sur celle prescrite dans la série de rapports techniques de l'OMS n° 978 (annexe 3) et dans le chapitre général 5.2.3 ;
- l'essai des mycobactéries a été modifié : introduction de techniques d'amplification des acides nucléiques et modification du volume de l'échantillon à examiner, par souci d'alignement avec le chapitre général 2.6.2. *Mycobactéries* (et avec la série de rapports techniques de l'OMS N° 978 pour les substrats cellulaires) ;
- l'essai des spiroplasmés a été révisé conformément au chapitre général 5.2.3 ;
- l'essai des agents étrangers sur cultures cellulaires a été révisé pour introduire des lignées cellulaires permissives autres que VERO et MRC5 (par ex. HeLa, MDCK, A549, BT, RK13, CHO, CEF), selon le procédé de fabrication utilisé pour le produit, la source de la souche virale, les substrats cellulaires et les matières premières et la température d'incubation pour la multiplication de virus particuliers ;
- des méthodes de biologie moléculaire pour des agents étrangers spécifiques ont été introduites ;
- des méthodes moléculaires à large spectre (comme le séquençage à haut débit) offrant un large spectre de détection pour tous les virus ont été introduites ;
- l'essai du virus de la leucose aviaire est désormais plus détaillé et renvoie au chapitre général 2.6.24. *Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence*.

2.6.17. Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline

Le nom de la PBR *immunoglobuline humaine (AAC et taille moléculaire) PBR* a été modifié en *immunoglobuline humaine pour l'activité anticomplémentaire PBR* afin de restreindre son

utilisation à l'essai décrit dans ce chapitre général, en raison des difficultés de production de lots capables de répondre aux exigences des 2 essais.

2.7.9. Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline

Le nom de la PBR *immunoglobuline humaine (fonction Fc et taille moléculaire) PBR* a été modifié en *immunoglobuline humaine pour la fonction Fc PBR* afin de restreindre son utilisation à l'essai décrit dans ce chapitre général, en raison des difficultés de production de lots capables de répondre aux exigences des 2 essais.

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

La révision vise à aligner les sections suivantes sur le chapitre général 2.6.16. *Essai des agents étrangers* dans les vaccins viraux pour usage humain qui a été révisé en parallèle.

Essais sur animaux : l'essai sur la souris adulte a été supprimé et le titre de l'essai a été modifié en conséquence (Essais sur souris) ; une phrase a été ajoutée pour introduire une évaluation du risque préalable à l'établissement d'une stratégie d'essais.

Essais sur oeufs : une phrase a été ajoutée pour introduire une évaluation du risque préalable à l'établissement d'une stratégie d'essais.

Recherche de virus spécifiques : les parties mentionnant les techniques d'amplification des acides nucléiques et les méthodes moléculaires à large spectre ont été reformulées pour les aligner sur l'énoncé figurant dans le chapitre général 2.6.16.

La phrase « La capacité du procédé à supprimer/inactiver des virus spécifiques doit tenir compte de l'origine et de l'historique de la culture de la lignée cellulaire » est une phrase d'ordre général sur la marche à suivre, elle a été déplacée dans la section Agents étrangers infectieux.

Recherche de virus au moyen de méthodes moléculaires à large spectre : la phrase concernant l'enquête de suivi à effectuer en cas de « résultats positifs obtenus soit avec des méthodes moléculaires à large spectre, soit avec des essais utilisant des techniques d'amplification des acides nucléiques » n'est qu'une précision quant à la manière de réaliser l'essai, elle a été déplacée de la section « Agents étrangers infectieux » à la section « Recherche de virus au moyen de méthodes moléculaires à large spectre ».

Le tableau 5.2.3.-1 a été corrigé en conséquence.

5.8. Harmonisation des pharmacopées

Les informations ont été modifiées pour plusieurs excipients et 1 chapitre général (2.6.1), et ont été ajoutées pour 2 excipients et 1 chapitre général (2.6.14).

5.20. Impuretés élémentaires

Ce chapitre général a été révisé afin de remplacer la référence à la note explicative de l'EMA sur les limites de teneur en résidus de catalyseurs ou en réactifs métalliques par les principes de base (introduction et champ d'application) du guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires. Il précise également le champ d'application du guideline dans le contexte de la Pharmacopée Européenne.

Le guideline ICH Q3D et les modules supplémentaires élaborés par le groupe de travail sur la mise en œuvre du guideline ICH Q3D sont disponibles sur le site internet de l'ICH, source d'informations cohérente et complète.

5.22. Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise

La liste a été mise à jour pour inclure la nouvelle monographie publiée dans le supplément 9.3.

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

Préparations pharmaceutiques (2619)

Impuretés élémentaires. Suite à l'adoption du guideline ICH Q3D, une référence au chapitre général 5.20 (qui reprend les principes du guideline) a été introduite dans la monographie, rendant le guideline d'application obligatoire pour toutes les préparations pharmaceutiques qui entrent dans son champ d'application.

Une phrase a également été ajoutée pour rappeler que, selon l'approche réglementaire commune (par exemple bonnes pratiques de fabrication), le fabricant de la préparation pharmaceutique est responsable de la qualité du produit, que celui-ci entre ou non dans le champ d'application du guideline ICH Q3D. L'addition de cette phrase a pour but d'éviter les malentendus qui pourraient résulter de la suppression de certains essais portant sur les impuretés élémentaires dans les monographies couvrant les substances pour usage pharmaceutique.

Substances pour usage pharmaceutique (2034)

Le guideline ICH Q3D introduit un changement de paradigme pour le contrôle des impuretés élémentaires : il définit en effet pour ces impuretés des critères toxicologiques (exposition journalière admissible, EJA) qui s'appliquent au médicament final. Dans le cadre de la Pharmacopée Européenne, la première étape de la mise en application du guideline ICH Q3D a consisté à supprimer les essais des métaux lourds dans les monographies spécifiques portant sur des substances pour usage pharmaceutique, à l'exception de celles à usage exclusivement vétérinaire. Les étapes suivantes comprennent la révision de cette monographie générale pour y clarifier les dispositions concernant les impuretés élémentaires.

Production. Cette section a été complétée étant donné que seuls les fabricants de substances pour usage pharmaceutique savent quelles impuretés élémentaires ont été potentiellement introduites en tant que catalyseurs et réactifs, et nécessitent d'être contrôlées. Le contrôle, dans ce contexte, s'entend comme une approche globale s'appuyant sur les principes de management du risque et pouvant comprendre, s'il y a lieu, des contrôles analytiques.

Impuretés élémentaires. Cette nouvelle sous-section a été introduite pour expliquer l'absence des essais dans les monographies de substances pour usage pharmaceutique (sauf exigence contraire).

FORMES PHARMACEUTIQUES

Capsules (0016)

Définitions : les sections ont été alignées sur les définitions des termes normalisés.

Essai : les énoncés ont été clarifiés dans l'essai de dissolution.

Capsules à libération modifiée : la section Production a été supprimée, car la libération satisfaisante de la substance active est considérée comme démontrée par un essai de dissolution approprié dans la section générale Essai.

Capsules gastrorésistantes : l'essai de dissolution a été supprimé, car il figure dans la section générale Essai. La section Production a été supprimée, car la libération satisfaisante de la substance active est considérée comme démontrée par un essai de dissolution approprié dans la section générale Essai.

Cachets : la section Etiquetage a été supprimée.

Comprimés (0478)

Sécabilité des comprimés : les barres de cassure doivent être fonctionnelles et leur efficacité doit être évaluée en déterminant l'uniformité de masse des fractions de comprimé, dans les cas où il est nécessaire de fractionner les comprimés pour administrer la dose prévue indiquée sur l'étiquette.

Essai : l'énoncé de l'essai de dissolution a été clarifié.

Comprimés gastrorésistants : l'essai de dissolution a été supprimé, car il figure déjà dans la section générale Essai. La définition a été modifiée. La section Production a été supprimée car les informations figurent déjà dans l'essai de dissolution de la section générale Essai.

Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : cette section a été supprimée, car ces comprimés sont couverts par la monographie *Préparations buccales (1807)*.

Comprimés à libération modifiée : la section Production a été supprimée car les informations figurent déjà dans l'essai de dissolution de la section générale Essai.

Lyophilisats oraux : la définition a été modifiée.

Gommes à mâcher médicamenteuses (1239)

Dissolution : les exigences ont été déplacées de la section Production à la section Essai.

Préparations buccales (1807)

Préparations liquides pour pulvérisation buccale ou sublinguale en récipients doseurs : l'essai d'uniformité des préparations unidoses a été supprimé pour les suspensions et les émulsions, l'essai d'uniformité de la dose délivrée étant jugé plus approprié et suffisant pour ce type de préparations.

Comprimés à sucer, Comprimés sublinguaux et comprimés buccogingivaux, Préparations muco-adhésives, Films orodispersibles : une référence au chapitre général 2.9.3 a été introduite dans l'essai de dissolution (harmonisation avec les monographies *Capsules (0016)* et *Comprimés (0478)*).

Préparations liquides pour usage oral (0672)

Essai : les émulsions conditionnées en récipients unidoses doivent faire l'objet d'un essai d'uniformité de teneur et non d'un essai d'uniformité de masse ; le texte a été clarifié pour l'essai Dose et uniformité de dose des gouttes buvables.

Définition (Poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables, Poudres pour gouttes buvables, Poudres et granulés pour sirops) : les références aux monographies *Poudres orales (1165)* et *Granulés (0499)* ont été supprimées parce que jugées sans utilité du point de vue de l'information apportée.

Préparations vétérinaires liquides pour application cutanée (1808)

Préparations pour trempage des trayons, Préparations pour pulvérisation des trayons, Préparations pour lavage mammaire : des substances autres que des désinfectants peuvent être utilisées.

Systèmes de libération intraruminaux (1228)

Titre : le terme « systèmes de libération intraruminaux » est jugé plus approprié pour cette forme pharmaceutique, le terme « dispositif » faisant plutôt référence à des dispositifs médicaux.

Essai : le terme « comprimé » a été remplacé par « unité de prise ».

PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES ET MATIÈRES PREMIÈRES POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

Pentétate (calcium) de sodium pour préparations radiopharmaceutiques (2353)

Métaux lourds (2.4.8) : l'essai a été supprimé car les exigences applicables en ce qui concerne le contrôle des résidus de catalyseurs et de réactifs métalliques sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques (2902)*.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : l'essai a été supprimé car les exigences applicables en ce qui concerne les endotoxines bactériennes sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques (2902)*.

Étiquetage : la section a été supprimée car les exigences applicables en ce qui concerne l'étiquetage sont celles figurant dans la monographie générale *Précurseurs chimiques pour préparations radiopharmaceutiques (2902)*.

DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES

Angelica dahurica (racine d') (2556)

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.

Angelica pubescens (racine d') (2557)

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.

Clematis armandii (tige de) (2463)

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.

Lyciet de Barbarie (fruit de) (2612)

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.

Uncaria rhynchophylla (rameau d') avec épines (2729)

Dosage : l'instruction d'utiliser des solutions récemment préparées et un échantillonneur automatique réfrigérant a été introduite.

MONOGRAPHIES

Acéclofénac (1281)

Substances apparentées : la description de la solution témoin utilisée pour identifier et quantifier l'impureté I a été modifiée du fait du changement de nom de SCR : l'*impureté A de diclofénac SCR*, qui n'est plus utilisée dans les monographies du diclofénac sodique ou du diclofénac potassique, est devenue *impureté I d'acéclofénac SCR*. En outre, la section consacrée à l'identification des impuretés a été reformulée et améliorée.

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

Définition : le tableau spécifiant le rapport des teneurs Al/Mg et la viscosité des différents types de substance a été ajouté.

Identification : la diffraction X est indiquée comme alternative aux identifications A, B et C qui ont été améliorées.

Viscosité : cet essai a été introduit.

Dosage : les méthodes de dosage de l'aluminium et du magnésium ont été révisées.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) : la section a été ajoutée.

Alvérine (citrate d') (2156)

Substances apparentées : la description de la solution témoin (c) a été modifiée.

Aspartique (acide) (0797)

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

Pureté énantiomérique : l'énantiomère D pouvant se former en cours de synthèse et être présent, un essai de pureté énantiomérique a été ajouté.

Autres acides dicarboxyliques : une CL a été introduite pour couvrir les acides dicarboxyliques autres que l'acide aspartique, non détecté par cette méthode.

Substances décelables par la ninhydrine, Ammonium : les précédentes méthodes ont été remplacées par une CL par analyseur d'acides aminés.

Dosage : la détermination du point de fin de titrage est désormais effectuée par potentiométrie.

Azithromycine (1649)

Substances apparentées : une impureté supplémentaire (impureté Q) a été ajoutée à la liste des impuretés spécifiées. Du fait d'une coélution avec les impuretés D et J, l'impureté Q est spécifiée via la somme des impuretés D, J et Q.

Impuretés : l'impureté Q a été ajoutée.

Bétaméthasone (dipropionate de) (0809)

Substances apparentées : une nouvelle impureté spécifiée, contrôlée par la méthode de CL actuelle, a été introduite ; le critère de conformité du système a été modifié en conséquence.

Ceftazidime pentahydraté (1405)

Substances apparentées, Dosage : la SCR pour identification des pics étant produite par lyophilisation, la préparation des solutions témoins correspondantes est désormais effectuée en dissolvant le contenu du flacon de SCR, sans pesée.

Ceftazidime pentahydraté avec du carbonate de sodium pour préparations injectables (2344)

Substances apparentées, Dosage : la SCR pour identification des pics étant produite par lyophilisation, la préparation des solutions témoins correspondantes est désormais effectuée en dissolvant le contenu du flacon de SCR, sans pesée.

Chlorhexidine (diacétate de) (0657)

Substances apparentées : la description de la solution témoin (a) a été modifiée.

Chlorhexidine (dichlorhydrate de) (0659)

Substances apparentées : la description de la solution témoin (a) a été modifiée.

Chlorhexidine (digluconate de), solution de (0658)

Substances apparentées : la description de la solution témoin (a) a été modifiée.

Clindamycine (chlorhydrate de) (0582)

Teneur : afin de prendre en compte la limite pour les impuretés totales, la limite inférieure de la teneur a été augmentée.

Caractères : la section a été mise à jour pour indiquer que la substance est faiblement hygroscopique.

Identification B : il est désormais précisé d'utiliser la couche supérieure de la phase mobile.

Substances apparentées : la description de la phase stationnaire a été mise à jour ; des critères de résolution ont été introduits pour la conformité du système ; la limite fixée pour « toute autre impureté » a été réduite à 0,5 pour cent sur la base des données de lots de fabricants.

Impuretés : les structures de 3 impuretés supplémentaires ont été ajoutées.

Déféroxamine (mésilate de) (0896)

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

pH : les limites ont été révisées sur la base des résultats de lots.

Essai A des substances apparentées : la méthode a été révisée pour mieux contrôler les impuretés et les limites ont été mises à jour.

Essai B des substances apparentées : la méthode a été ajoutée pour couvrir la substance d'origine synthétique.

Endotoxines bactériennes : en raison de l'effet inhibiteur de la déféroxamine sur les endotoxines bactériennes, la méthode par activation de monocytes (2.6.30) peut être une alternative.

Dosage : la référence à une électrode au calomel est supprimée.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Facteur IX de coagulation humain (ADNr), solution concentrée de (2522)

Impuretés de masse moléculaire différente de celle du facteur IX de coagulation humain (ADNr) : le texte a été mis à jour pour tenir compte de la révision du chapitre général 2.2.31. *Electrophorèse*, qui comprend, depuis le Supplément 8.7, une nouvelle section portant sur les gels à gradient de concentration pour SDS-PAGE. Par conséquent :

– la composition détaillée des solutions d'acrylamide à 3 pour cent et 15 pour cent utilisées pour préparer le gel à gradient (gel de séparation) a été supprimée,

– la préparation du gel de tassement est exposée en détail.

Géfitinib (2866)

Eau : en raison de problèmes de solubilité, l'échantillon est désormais introduit directement dans la cuve à réaction.

Héparine calcique (0332)

Substances apparentées : le texte précédent ne spécifiait pas de limite quantitative pour “ toute autre impureté ” et la conformité au critère d’acceptation dépendait de la sensibilité de la méthode. Une limite d’exclusion a donc été introduite, en accord avec les principes de la méthode générale 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*.

Héparine sodique (0333)

Substances apparentées : le texte ne spécifiait pas de limite quantitative pour “ toute autre impureté ” et la conformité au critère d’acceptation dépendait de la sensibilité de la méthode. Une limite d’exclusion a donc été introduite, en accord avec les principes de la méthode générale 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*.

Hydroxyéthylcellulose (0336)

Définition : la possibilité d’ajouter des stabilisants de pH est indiquée ; les limites relatives à la teneur ont été ajoutées.

Identification : la section a été divisée en 2 séries ; l’identification par IR a été ajoutée.

Glyoxal : le titre a été modifié en Aldéhydes car la méthode n’est pas spécifique du glyoxal ; le résultat est exprimé en glyoxal.

Cendres sulfuriques : une limite plus stricte a été ajoutée pour les qualités dont la viscosité est supérieure à 1000 mPa·s.

Dosage : la substitution molaire est déterminée par CPG avec une colonne semi-capillaire.

Étiquetage : l’indication de l’éventuel stabilisant de pH a été ajoutée.

Caractéristiques liées à la fonctionnalité : des renvois à l’essai de viscosité et au dosage ont été ajoutés.

Lactose (1061)

Des informations sur le degré d’harmonisation ont été ajoutées.

Lactose monohydraté (0187)

Des informations sur le degré d’harmonisation ont été ajoutées.

Lactulose (1230)

Substances apparentées : les volumes de solvants ont été modifiés pour obtenir un mélange à volumes égaux d’eau R et d’acétonitrile R dans les solutions témoins (a) et (c).

Magnésium (aspartate de) dihydraté (1445)

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

Pureté énantiomérique : l’énantiomère D pouvant se former en cours de synthèse et être présent, un essai de pureté énantiomérique a été ajouté.

Autres acides dicarboxyliques : une CL a été introduite pour couvrir les acides dicarboxyliques autres que l’acide aspartique, non détecté par cette méthode.

Substances décelables par la ninhydrine, Ammonium : les précédentes méthodes ont été remplacées par une CL par analyseur d'acides aminés.

Naloxone (chlorhydrate de) dihydraté (0729)

Substances apparentées : la solution témoin (a) a été révisée pour correspondre à la nouvelle préparation de la *naxolone pour identification des pics SCR*.

Nortriptyline (chlorhydrate de) (0941)

Identification : la 2^{de} série d'identification est supprimée car la substance n'est pas utilisée en pharmacie pour des préparations extemporanées. La réaction (a) de l'essai des chlorures a été modifiée pour éviter l'utilisation du dichromate de potassium qui est un réactif proscrit par le règlement REACH.

Substances apparentées : la description de la phase stationnaire a été corrigée.

Olive (huile d') raffinée (1456)

Identification : il est désormais fait référence à l'essai de composition en acides gras qui est plus spécifique que l'identification des huiles grasses par CCM ; cette dernière est maintenue en 2^{de} identification.

Composition en acides gras : la mention « et isomère » a été ajoutée pour la limite relative à l'acide oléique.

Olive (huile d') vierge (0518)

Identification : il est désormais fait référence à l'essai de composition en acides gras qui est plus spécifique que l'identification des huiles grasses par CCM ; cette dernière est maintenue en 2^{de} identification.

Composition en acides gras : la mention « et isomère » a été ajoutée pour la limite relative à l'acide oléique.

Prednisone (0354)

Teneur : la limite supérieure a été mise à jour pour refléter le changement de méthode de dosage.

Identification : dans la 1^{re} série d'identification, la CCM a été remplacée par un renvoi au dosage ; la 2^{de} série d'identification comporte désormais la CCM de l'essai B et l'essai D.

Pouvoir rotatoire spécifique : le dioxane a été remplacé par un solvant moins toxique, l'éthanol à 96 pour cent ; les limites ont été modifiées en conséquence.

Substances apparentées : la précédente CL a été remplacée par une CL plus performante permettant de contrôler des impuretés supplémentaires ; les limites ont été mises à jour en fonction de la qualité actuelle des produits sur le marché européen ; la limite de l'impureté génotoxique C a été établie à 0,10 pour cent conformément à la réglementation du guideline ICH M7.

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

Impuretés : la section a été ajoutée.

Soja (huile de) raffinée (1473)

Identification : il est désormais fait référence à l'essai de composition en acides gras qui est plus spécifique que l'identification des huiles grasses par CCM ; cette dernière est maintenue en 2^{de} identification.

Composition en acides gras : la mention « et isomère » a été ajoutée pour la limite relative à l'acide oléique.

Conservation, Etiquetage : les sections ont été mises à jour.

Tiotropium (bromure de) monohydraté (2420)

Substances apparentées : les limites ont été mises à jour sur la base d'un nouveau procédé de synthèse, et de données de lots actuelles.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Tylosine (phosphate de) pour usage vétérinaire, solution en vrac de (1661)

Définition : la production est limitée à l'utilisation de certaines souches de *Streptomyces fradiae* ; la teneur a été révisée pour rendre compte de la qualité observée sur le marché.

Identification : les précédentes identifications A et B ont été supprimées et l'identification par IR a été introduite.

Composition, Substances apparentées : une méthode améliorée permettant la séparation de plusieurs impuretés, et des limites pour les impuretés spécifiées et le total des impuretés ont été introduites.

Etiquetage : la section a été supprimée.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Tylosine pour usage vétérinaire (1273)

Définition : la production est limitée à l'utilisation de certaines souches de *Streptomyces fradiae*.

Caractères : la solubilité a été mise à jour sur la base de données actuelles.

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

Aspect de la solution : l'essai a été ajouté pour contrôler l'usage parentéral.

Composition, Substances apparentées : une méthode améliorée permettant la séparation de plusieurs impuretés, et des limites pour les impuretés spécifiées et le total des impuretés ont été introduites.

Perte à la dessiccation, Cendres sulfuriques : la limite a été abaissée pour refléter la qualité observée sur le marché.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Tylosine (tartrate de) pour usage vétérinaire (1274)

Définition : la production est limitée à l'utilisation de certaines souches de *Streptomyces fradiae* ; la teneur a été révisée pour rendre compte de la qualité observée sur le marché.

Caractères : la solubilité a été mise à jour sur la base de données actuelles.

Identification : le *tartrate de tylosine SCR* est désormais utilisé pour l'identification par IR ; la précédente identification B a été supprimée.

Aspect de la solution : l'essai a été ajouté pour contrôler l'usage parentéral.

Composition, Substances apparentées : une méthode améliorée permettant la séparation de plusieurs impuretés, et des limites pour les impuretés spécifiées et le total des impuretés ont été introduites.

Conservation : la section a été mise à jour.

Impuretés : la section a été mise à jour.

Vindésine (sulfate de) (1276)

Substances apparentées : les spécifications ont été revues sur la base de résultats de lots récents.

Acétonitrile : l'essai est supprimé.

Eau : le microdosage de l'eau associé à la technique d'évaporation remplace la méthode par thermogravimétrie.

Conservation : le polypropylène est remplacé par du polyéthylène.

Vitamine A synthétique (concentrat de), forme huileuse (0219)

Dosage (procédé B) : la préparation de la solution témoin (b) a été modifiée afin de tenir compte des différences de concentration en acétate de rétinol entre les lots de SCR.

Vitamine A synthétique (concentrat de), forme pulvérulente (0218)

Dosage : la préparation de la solution témoin (b) a été modifiée afin de tenir compte des différences de concentration en acétate de rétinol entre les lots de SCR.

Vitamine A synthétique (concentrat de), solubilisat/émulsion (0220)

Dosage : la préparation de la solution témoin (b) a été modifiée afin de tenir compte des différences de concentration en acétate de rétinol entre les lots de SCR.