



DIX-SEPTIEME RAPPORT

Sommaire

	<u>Page</u>
INTRODUCTION .....	2
1. Revision des spécifications de la Pharmacopée internationale .....	4
2. Spécifications relatives aux réactifs .....	9
3. Classification des préparations pharmaceutiques .....	10
4. Travaux futurs concernant la préparation de spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques .....	11
5. Substances chimiques de référence .....	12
6. Programme de recherches .....	13
7. Emploi des spécifications .....	16
8. Centres de contrôle des toxiques .....	17
9. Dénominations communes internationales .....	17
10. Documents de travail non publiés .....	18
Annexe 1. Renseignements d'ordre général : Projets de textes pour la deuxième édition de la Pharmacopée internationale .....	20
Annexe 2. Liste provisoire d'additions et de suppressions .....	28
Annexe 3. Résolution de l'Organisation internationale de Normalisa- tion concernant les radio-isotopes .....	29
Annexe 4. Exemples de spécifications relatives aux réactifs utilisés dans la Pharmacopée internationale .....	30
Annexe 5. Liste de substances à étudier en vue de leur conservation par le Centre de substances chimiques de référence .....	36
Annexe 6. Liste de monographies révisées .....	37

## INTRODUCTION

Le Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques s'est réuni à Genève du 9 au 14 novembre 1959.

### Participants

#### Membres

Professeur A. Calo, Inspecteur général (Chimie), Istituto Superiore di Sanità, Rome; Membre de la Commission de la Pharmacopée italienne

Dr T. Canbäck, Directeur des Recherches chimiques, Laboratoire de Contrôle pharmaceutique, Stockholm; Vice-Président de la Commission de la Pharmacopée suédoise; Membre du Conseil de la Pharmacopée scandinave (Président)

M. T. C. Denston, Secrétaire de la Commission de la Pharmacopée britannique, Londres (Rapporteur)

\* Professeur J. A. Gautier, Professeur de chimie organique, Faculté de Pharmacie, Université de Paris; Membre de la Commission de la Pharmacopée française

Dr T. Itai, Chef de la Division des Médicaments non officinaux, National Institute of Hygiene, Tokyo; Membre de la Commission de la Pharmacopée japonaise

Mr F. A. Maurina, Director, Analytical Laboratories, Messrs Parke, Davis & Co, Détroit; Membre de la Commission de révision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique

Dr L. C. Miller, Directeur des travaux de révision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique, New York (Rapporteur)

Dr J. L. Powers, Chairman of the Committee on National Formulary, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.; Membre de la Commission de révision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (Vice-Président)

Professeur P. Senov, Professeur de chimie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Premier Institut médical, Moscou; Président de la Commission de la Pharmacopée de l'Union soviétique

---

\* N'a pas pu participer à la réunion.

Secrétariat

M. P. Blanc (Secrétaire), Chef du Service de Pharmacie, OMS

M. G. R. Brown, Department of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres (Consultant)

Professeur R. Hazard, Professeur honoraire de Pharmacologie et de Matière médicale, Faculté de Médecine de l'Université de Paris; Membre de la Commission de la Pharmacopée française (Consultant)

Mr O. Wallén, Pharmacien, Service de Pharmacie, OMS

Le Directeur général adjoint a souhaité la bienvenue aux membres du Comité d'experts et a souligné l'importance du travail accompli en collaboration par les membres du tableau d'experts et par divers autres spécialistes, qui ont préparé des spécifications recommandées utilisables pour contrôler la qualité des préparations pharmaceutiques dans chacun des 87 Etats Membres et des 3 Etats Membres associés de l'OMS. Un supplément à la première édition de la Pharmacopée internationale, renfermant les spécifications recommandées pour 94 substances et préparations pharmaceutiques, a été publié; la tâche principale de la présente session sera donc de réviser, en prévision de la deuxième édition, certaines spécifications et certains textes des volumes I et II et de ce supplément.

Compte tenu de suggestions formulées lors de sessions antérieures, le titre du Comité d'experts a été modifié de manière à indiquer plus clairement que la tâche du Comité s'étend à la rédaction, sous des formes autres que le texte imprimé de la Pharmacopée internationale, de projets de spécifications qui soient utilisables dans de nombreux pays pour contrôler la qualité des multiples médicaments nouveaux préparés localement ou importés.

Les spécifications relatives aux réactifs utilisables pour exécuter les épreuves et les essais mentionnés dans la première édition de la Pharmacopée internationale ont maintenant été préparées et il y a lieu d'espérer qu'à la suite de leur étude au cours de la présente session, elles pourront être achevées et publiées. La collection OMS de substances chimiques de référence s'avère utile et il conviendra d'en envisager l'extension aux substances nécessaires à la détermination du point

de fusion et à l'application des méthodes spectrophotométriques. Il faudra aussi étudier la possibilité d'obtenir des renseignements sur les nouvelles préparations pharmaceutiques, afin d'être en mesure d'envoyer sans tarder, de préférence annuellement, aux autorités nationales dans le monde entier, les projets de spécifications correspondantes.

#### 1. Revision des spécifications de la Pharmacopée internationale

Le Comité d'experts a étudié les progrès réalisés dans la revision de la première édition de la Pharmacopée internationale et a préparé des projets de textes pour quelques monographies ainsi que pour certains des appendices et des renseignements d'ordre général.

#### Renseignements d'ordre général

Après avoir étudié en détail le texte des "Renseignements d'ordre général", compte tenu des recommandations formulées lors des précédentes sessions et des rapports présentés par ses membres, le Comité a rédigé un projet de texte qui figure en annexe au présent rapport.<sup>1</sup> La section relative à la nomenclature a été révisée de manière à indiquer que les dénominations communes internationales sont employées de façon générale et il a été décidé que certains textes concernant les préparations galéniques devraient être transférés dans les monographies générales consacrées à diverses formes pharmaceutiques. Il a été noté que le texte relatif au compte-gouttes étalon vise les compte-gouttes utilisés pour mesurer des médicaments, et qu'il n'est pas applicable aux instruments d'analyse. Le Comité a estimé que la section intitulée "Erreurs dans les essais biologiques" devrait être révisée et qu'il serait préférable d'en faire un appendice. Il a jugé en outre qu'en revisant la préface il conviendrait d'y insérer les règles suivies en ce qui concerne les dénominations systématiques tant des animaux et des micro-organismes que des plantes et des substances chimiques, dans la première édition.

#### Conservation et récipients

Le Comité, ayant discuté de la revision du paragraphe intitulé "Conservation" dans les "Renseignements d'ordre général" de la première édition de la Pharmacopée

<sup>1</sup> Annexe 1

internationale, a estimé qu'il conviendrait de donner séparément d'une part les renseignements relatifs aux récipients et d'autre part les informations concernant les conditions de conservation.

La première édition ne définit pas les températures de conservation, bien que le texte de certaines monographies comporte à ce sujet des indications telles que "tenir au frais". Le Comité a donc recommandé que la deuxième édition donne de telles indications mais qu'elle définisse des termes descriptifs à utiliser pour les températures comprises entre 0 et 15°C (par exemple "réfrigérateur", "endroit frais").

La "température ordinaire du laboratoire" varie beaucoup d'une région du monde à l'autre; il conviendrait donc, autant que possible, d'éviter cette expression.

La protection des substances contre des températures excessives devrait être prévue par l'insertion, dans les monographies, des restrictions à observer. A cet effet, il y aurait lieu d'indiquer la température maximum à laquelle le produit peut être exposé pendant son transport et sa conservation.

En examinant brièvement les dispositions des pharmacopées nationales relatives aux récipients, on s'aperçoit qu'elles donnent des renseignements portant soit sur la nature, soit sur la fonction des récipients. En raison des différences entre les matériaux disponibles, il semble préférable de n'indiquer dans la Pharmacopée internationale que la fonction des récipients. Il conviendrait donc de conserver le premier paragraphe de la section consacrée à la conservation mais de l'intituler "Récipients". Il y aurait lieu, toutefois, d'envisager le cas particulier des récipients pour solutés injectables, car la question de leur fermeture pose des problèmes spéciaux. Le mieux serait, semble-t-il, de souligner dans la section consacrée aux "Renseignements d'ordre général" que la fermeture fait partie intégrante du récipient.

#### Caractère des spécifications de la Pharmacopée internationale

Le Comité a recommandé que ce texte important soit séparé du reste des renseignements d'ordre général et imprimé, de préférence, sur une page distincte - où pourrait toutefois figurer également la "Note relative aux brevets et marques déposés". Le texte suivant a été proposé :

"NOTE

Les spécifications proposées dans le présent volume sont destinées à servir de recommandations applicables pour établir des spécifications sur le plan national. Il est prévu qu'elles ne pourront avoir de caractère légal dans aucun pays tant qu'elles n'auront pas été adoptées par l'autorité nationale compétente."

Il conviendrait en outre d'exposer la situation dans la préface.

Réactions d'identité

Les réactions d'identité proposées par un groupe de travail lors de la session antérieure ont été adoptées sous réserve de quelques modifications mineures.

Détermination de l'intervalle de fusion et de la température de fusion

Après avoir examiné un rapport sur cette question,<sup>1</sup> le Comité a préparé un projet de texte pour la deuxième édition. Il a décidé de spécifier que l'intervalle de fusion est l'intervalle compris entre la température corrigée à laquelle la substance commence à s'affaisser, ou à former des gouttelettes sur les parois du tube capillaire, et la température corrigée à laquelle elle est complètement fondue correspondant à la disparition de la phase solide. Le terme "température de fusion" a été retenu pour servir de moyen d'identification et il a été suggéré de l'appliquer à la température à laquelle la substance est complètement fondue dans les mêmes conditions que pour la détermination de "l'intervalle de fusion". Le Comité a décidé de recommander pour le bain de chauffage l'emploi de silicones liquides. La méthode de détermination de la température de fusion des corps gras et des cires a également été révisée. Les membres du Comité ont décidé de faire rapport sur la méthode de la barre chaude de Kofler et sur l'emploi de mélanges eutectiques comme moyens auxiliaires d'identification. Ils ont adopté une méthode révisée de détermination du point d'ébullition et ont différé l'étude de la méthode de détermination de l'intervalle d'ébullition en attendant de savoir si l'Organisation internationale de Normalisation a travaillé à la standardisation de l'appareil.

<sup>1</sup> Voir par. 10 ; documents de travail non publiés, No 8.

L'essai limite pour les sulfates a été modifié de manière à englober l'emploi d'une suspension de sulfate de baryum provoquant une précipitation rapide, afin d'obtenir une épreuve plus sensible et plus facile à reproduire que celle qui figure dans la première édition. La méthode proposée pour déterminer les cendres après sulfatation<sup>1</sup> a été modifiée de manière à indiquer l'addition de carbonate d'ammonium avant l'incinération finale.

### Monographies

Le Comité d'experts a noté qu'un groupe de travail avait révisé les monographies des drogues et préparations appartenant aux groupes des barbituriques, des sulfamides, des antihistaminiques, de l'adrénaline et des substances apparentées, en vue d'établir une corrélation entre les spécifications. Le Comité d'experts a examiné les textes révisés et a loué l'oeuvre accomplie par le groupe. La liste des monographies révisées est annexée au présent rapport.<sup>2</sup>

### Liste des substances

De nouvelles suggestions lui ayant été communiquées, le Comité d'experts a proposé un certain nombre de nouvelles additions et suppressions à effectuer dans la liste des substances, notamment de certaines drogues végétales et substances médicinales de synthèse, pour lesquelles sera entreprise la rédaction de monographies à insérer, éventuellement, dans la deuxième édition.

### Doses

Le Comité d'experts a confirmé la proposition faite lors de la session précédente et selon laquelle il conviendrait, pour la commodité des utilisateurs de la deuxième édition, de faire figurer les doses utiles à la fin de chaque monographie et de les résumer dans l'appendice sous forme de tableau. Le tableau des doses pour l'adulte et le tableau des doses pour l'enfant devraient l'un et l'autre comporter une colonne réservée aux observations, comme le tableau des doses pour l'enfant qui figure dans le Supplément à la Pharmacopée internationale. Les tableaux comportant la posologie révisée des médicaments repris de la première édition et la posologie proposée des nouveaux médicaments devraient être soumis

---

<sup>1</sup> Voir par. 10 : documents de travail non publiés, No 7.  
<sup>2</sup> Annexe 6

à des spécialistes et ensuite, pour observations, à l'Association médicale mondiale. Le Comité a examiné la méthode d'expression des doses, compte tenu des possibilités d'erreurs de lecture. Il a estimé qu'il convient de conserver dans la Pharmacopée internationale le système actuel d'expression des doses en grammes ou en microgrammes.

### Terminologie métrique

Le Comité a noté que lors de la rédaction de la première édition, les abréviations des unités de poids et mesures ont été adoptées sur le conseil du Bureau international des poids et mesures. Cette adoption a eu pour effet d'inciter à utiliser ces symboles et ces abréviations dans certaines pharmacopées nationales ainsi que dans d'autres ouvrages de référence, favorisant ainsi l'uniformisation.

L'attention du Comité a été attirée sur les possibilités de confusion et les dangers résultant de la diversité des abréviations encore utilisées pour les unités métriques, non seulement dans les pharmacopées nationales mais aussi dans les règlements et lois relatifs à la santé publique. Le Comité a reconnu que le problème de l'uniformisation de la terminologie des unités métriques dans les questions de santé publique dépasse de beaucoup le champ des spécifications relatives au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. Aussi a-t-il attesté la nécessité d'accorder à cette question toute l'attention possible au sein de l'OMS.

Le Comité a donc suggéré que le Secrétariat étudie les dispositions possibles pour réussir à uniformiser les abréviations et symboles des unités métriques dans les spécifications et règlements ayant trait à la santé publique.

### Classification pharmacologique

Le Comité d'experts a rappelé que, lors de sa session précédente, l'opinion avait été exprimée qu'il y aurait intérêt à indiquer à la fin de la monographie générale à quel groupe pharmacologique appartiennent les préparations de la Pharmacopée internationale. Après avoir examiné des documents<sup>1</sup> dans lesquels les monographies de la première édition ont été classées par groupes pharmacologiques, le Comité a décidé que ces documents seraient révisés et utilisés comme base des travaux futurs.

---

<sup>1</sup> Voir par. 10 : documents de travail non publiés, No 14.

### Isotopes radioactifs utilisés en pharmacie

Le Comité a été assuré que les renseignements fondamentaux nécessaires à la rédaction de monographies des formes thérapeutiques d'isotopes radioactifs de l'or, du chromate de sodium, de l'iodure de sodium et du phosphate de sodium figurent dans les monographies de certaines pharmacopées nationales. Des monographies analogues existent concernant la cyanocobalamine radioactive et la séroalbumine humaine radioactive.

Le Comité d'experts, ayant pris note d'une résolution de l'Organisation internationale de Normalisation<sup>1</sup> concernant les radio-isotopes, a estimé que les spécifications devraient être communiquées à cette organisation, pour observations.

### Vérification finale des monographies

Le Comité a estimé nécessaire une vérification finale de certaines monographies, notamment des plus récentes, et il a recommandé l'exécution d'une enquête concernant les spécifications à vérifier par des essais en laboratoire. Il a jugé que l'étude complète, dans le cadre d'un travail exécuté en collaboration par plusieurs laboratoires, de toutes les spécifications proposées, serait une tâche trop vaste et ne pourrait être réalisée dans des délais raisonnables. Toutefois, la sélection minutieuse des points à étudier devrait permettre d'obtenir la plupart des renseignements nécessaires.

## 2. Spécifications relatives aux réactifs

Le Comité d'experts a noté les progrès considérables réalisés par le groupe de travail chargé de préparer les spécifications relatives aux réactifs nécessaires à l'exécution des épreuves décrites dans les volumes I et II et dans le Supplément de la première édition de la Pharmacopée internationale. Ce groupe a établi des spécifications décrivant les produits et le matériel nécessaires aux travaux de laboratoire en général, et précisant les épreuves pour l'exécution desquelles ces produits et ce matériel sont prévus dans la Pharmacopée internationale. Les spécifications ayant été diffusées, des observations les concernant ont été formulées. Le groupe de travail les a étudiées et a adopté un schéma de révision. Nombre des épreuves seraient effectuées conformément aux méthodes générales de la

<sup>1</sup> Annexe 3

Pharmacopée internationale. L'emploi d'une méthode simplifiée serait recommandée pour la détermination de l'intervalle d'ébullition. Des méthodes instrumentales telles que la photométrie de flamme ont été agréées à titre de techniques utilisables au lieu des procédés classiques pour la détermination de traces de potassium et de sodium; des indications détaillées sur la photométrie de flamme seraient données dans un appendice. Il a été décidé de ne faire figurer aucune méthode polarographique pour la détermination des traces de plomb, de nickel, de zinc ou de cuivre, car beaucoup de laboratoires ne disposent pas de l'appareillage nécessaire et manquent d'expérience dans ce domaine.

Le Comité d'experts a remercié les membres du groupe de travail et plus spécialement M. W. C. Johnson et le Dr J. L. Powers, d'avoir mené à bien ces travaux; il a estimé que ces spécifications devraient être complétées et publiées en un volume. Sous réserve qu'une note soit insérée dans un prochain numéro de la Chronique de l'OMS invitant les personnes intéressées à demander des exemplaires des projets révisés, il semble inutile de soumettre ces projets à tous les Etats Membres de l'OMS pour nouveau contrôle avant publication. Des dispositions ont toutefois été prises qui permettront leur examen après révision. Les observations qui seraient alors faites par les autorités nationales et les fabricants seront prises en considération avant la révision finale. Un index a été préparé indiquant les monographies de la Pharmacopée internationale pour lesquelles les réactifs qui font l'objet des spécifications sont nécessaires. Il a été décidé que cet index devrait être mis à jour et que des exemplaires en seraient offerts à tous les usagers des spécifications qui pourraient en avoir besoin. Le Comité a examiné les projets révisés, dont quatre spécimens ont été insérés dans le présent rapport.<sup>1</sup>

### 3. Classification des préparations pharmaceutiques

Le Comité a noté que dans leurs rapports les membres du tableau d'experts et divers autres spécialistes avaient suggéré quelques principes qu'il conviendrait d'observer dans la classification de certaines substances très actives utilisées

<sup>1</sup> Annexe 4

à la fois à des fins thérapeutiques et techniques, et dont l'application permettrait de restreindre la vente et la distribution desdites substances, dans l'intérêt de la santé publique. Il a reconnu que le problème est complexe en raison de la pénurie de personnel médical et pharmaceutique dans certains pays et des divergences importantes entre les méthodes de distribution des préparations pharmaceutiques d'un pays à un autre. Il a toutefois jugé que des principes généraux pourraient être établis et il a recommandé que l'étude du problème soit poursuivie, ainsi qu'il est demandé dans une résolution de la Fédération internationale pharmaceutique.<sup>1</sup>

4. Travaux futurs concernant la préparation de spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques

Le Comité a envisagé les moyens d'établir et de publier des spécifications qui seraient utiles aux autorités nationales qui en ont besoin pour contrôler les préparations pharmaceutiques dans l'intérêt de la santé publique. Il a reconnu que la diffusion rapide de renseignements, lors de la distribution d'un nouveau médicament, peut être extrêmement précieuse. La nature des données qui pourraient être nécessaires a déjà fait l'objet d'études lors de sessions précédentes du Comité d'experts, mais il reste encore à savoir comment l'OMS pourrait se procurer rapidement ces données.

Les membres ont signalé que l'on pourrait obtenir des projets de monographies en s'adressant aux commissions de la pharmacopée des pays dans lesquels les médicaments ont été découverts et mis, pour la première fois, en circulation. Ces projets seraient alors communiqués aux membres du tableau, pour observations, en vue de la préparation des spécifications provisoires. La publication annuelle par l'OMS de telles spécifications serait extrêmement utile à certaines autorités nationales. Il y aurait lieu de transmettre rapidement des exemplaires de ces spécifications aux gouvernements et aux diverses commissions nationales de la Pharmacopée, aux membres du tableau d'experts et aux laboratoires nationaux chargés du contrôle de la qualité des médicaments; on pourrait en outre insérer dans la Chronique de l'OMS une note proposant l'envoi, sur demande, d'exemplaires aux

<sup>1</sup> Voir par. 10 ; documents de travail non publiés, No 11.

autres intéressés. Ces spécifications provisoires pourraient être publiées sur feuilles volantes ou en documents ronéographiés.

Les utilisateurs de ces spécifications provisoires seraient invités à communiquer leurs observations et celles-ci seraient prises en considération pour préparer les monographies à publier dans les futures éditions de la Pharmacopée internationale.

Ainsi, en orientant les efforts vers la publication de divers types de renseignements ; 1) données préliminaires; 2) spécifications provisoires et 3) spécifications de la Pharmacopée internationale, on aiderait au maximum à l'établissement de spécifications sur une base nationale.

#### 5. Substances chimiques de référence

Après avoir examiné le rapport du Centre OMS de substances chimiques de référence, Stockholm, les membres du Comité ont exprimé leur satisfaction du travail accompli par le Centre. Celui-ci continue à s'occuper des demandes d'échantillons de référence et prend des dispositions pour se réapprovisionner en chlorure de tubocurarine dont sa réserve sera bientôt épuisée. Le nombre de demandes reçues augmente régulièrement. Le degré de pureté des réserves de digitoxoside du Centre est de l'ordre de 97 %; la possibilité d'obtenir maintenant une préparation plus pure a été signalée. Il a toutefois été décidé de continuer à utiliser les réserves actuelles - dont le degré de pureté est déjà bien supérieur à celui de la plupart des produits du commerce utilisés en médecine - et de remettre à plus tard l'étude de leur remplacement.

Le Centre a proposé de fournir une série de substances à utiliser pour normaliser les techniques de détermination du point de fusion. Le Comité a estimé que le Centre devrait être invité à se procurer des échantillons appropriés, à les soumettre à des essais en collaboration et à en conserver des réserves aux fins de distribution en tant que substances chimiques de référence. Les membres du Comité ont décidé de proposer une liste de laboratoires susceptibles de collaborer aux essais.

Le Comité d'experts a recommandé que soient poursuivis les travaux de mise au point d'une série de substances chimiques à utiliser comme produits de référence tant pour les essais spectrophotométriques dans l'infrarouge et dans l'ultra-violet que pour les essais d'identité. Les membres ont dressé une liste provisoire<sup>1</sup> de substances à englober dès que possible dans la collection des substances de référence. Il a été recommandé que soient communiqués au Centre OMS les noms de ces substances, ainsi que de tous les autres produits qui ont été demandés, afin que le Centre puisse s'en procurer des échantillons, procéder à leur examen en collaboration avec d'autres laboratoires et conserver des réserves à distribuer. Il a été suggéré en outre que l'OMS demande à diverses autorités, notamment à celles de la Pharmacopée des Etats-Unis, si elles pourraient fournir certaines de ces substances.

## 6. Programme de recherche

Le Comité a étudié divers aspects de la recherche pour lesquels l'OMS pourrait fournir utilement assistance après une étude effectuée par un comité consultatif de la recherche médicale. Il a jugé possible d'établir des programmes satisfaisants en ce qui concerne les sujets suivants :

### 6.1 Formation professionnelle du personnel chargé de l'analyse des préparations pharmaceutiques

Il est essentiel que tout laboratoire de contrôle des médicaments dispose d'un personnel convenablement formé. Le Comité d'experts a constaté l'existence d'une grande pénurie de personnel capable de procéder à l'analyse des préparations pharmaceutiques conformément aux techniques actuellement en usage. Cette pénurie semble être due, dans une large mesure, à certaines insuffisances dans la formation professionnelle des techniciens chargés des analyses pharmaceutiques. Le Comité en a conclu que si l'on remédiait à ces déficiences et si l'on mettait ainsi les institutions gouvernementales et les établissements producteurs en mesure de contrôler la qualité des médicaments, on travaillerait pour le plus grand intérêt de la santé publique en général, dans tous les pays, qu'ils soient développés ou en voie de développement.

<sup>1</sup> Annexe 5

Le Comité a reconnu que l'on pourrait grandement améliorer la situation en offrant des avis aux centres de formation tels que les universités, les collèges et instituts, afin que les candidats analystes puissent recevoir le genre de formation le meilleur, compte tenu des besoins actuels.

L'étude du problème semble révéler, plutôt qu'une grave pénurie de moyens généraux dans les établissements d'enseignement, un défaut d'évaluation des besoins véritables. Il se pourrait toutefois que cette étude mette en évidence qu'une assistance financière restreinte augmenterait considérablement l'effectif des chimistes et des pharmaciens convenablement formés aux méthodes d'analyse pharmaceutique.

Le Comité a estimé que, compte tenu de la situation, il serait justifié que l'OMS examine les besoins actuels en analystes qualifiés et étudie les moyens les plus efficaces et les plus économiques de donner aux candidats analystes la formation requise.

## 6.2 Analyse de spécialités complexes

L'analyse de spécialités pharmaceutiques complexes pose maints problèmes délicats. On dispose toutefois de techniques modernes telles que la chromatographie en tube ou sur papier et l'électrophorèse; la mise en oeuvre d'un programme de recherches pourrait donner des résultats précieux en fournissant des méthodes qui permettent de contrôler la qualité des spécialités pharmaceutiques complexes.

## 6.3 Drogues végétales

Le Comité a estimé que l'on pourrait utilement adopter trois méthodes, fondées sur l'étude chimio-taxonomique du règne végétal, pour suivre le développement de groupes chimiques utiles dans l'évolution des familles de plantes. Les renseignements que permettrait d'obtenir cette étude fourniraient un point de départ précieux pour des recherches plus précises. On pourrait étudier la flore de certaines zones choisies et déterminer quelles sont les plantes qui fournissent des éléments intéressant la médecine; on pourrait aussi étudier les "simples" utilisés en médecine populaire dans certains pays et s'efforcer d'en

isoler les principes actifs d'action pharmacologique utile. L'OMS pourrait confier à des spécialistes le soin d'aider à la récolte de plantes en vue de recherches pharmacologiques ou d'appliquer certaines techniques spéciales. On pourrait accorder une assistance aux établissements qu'intéresse ce type de recherches. Le Comité a estimé que l'organisation d'une enquête chimio-taxonomique constituerait un type de recherche fondamentale utile à entreprendre sous l'égide de l'OMS. Il a été proposé de réunir trois spécialistes qui prépareraient un tel programme à soumettre au Comité consultatif de la Recherche médicale (OMS).

On pourrait en outre poursuivre les recherches dans les directions suivantes :

- a) étant donné que l'on ne dispose pas de méthodes d'essai satisfaisantes pour un certain nombre d'importants médicaments d'origine végétale, l'OMS pourrait aider également à la mise au point de nouvelles méthodes analytiques en vue d'étudier la composition des plantes médicinales;
- b) dans certains cas, le rendement en principes actifs de la drogue peut être considérablement amélioré par le choix de souches appropriées et des conditions optimums de récolte, de conservation et de dessiccation des plantes; la recherche de ces facteurs offre d'autres possibilités d'études auxquelles l'OMS pourrait participer.

#### 6.4 Stabilité des drogues et des préparations

Le Comité d'experts a estimé que l'OMS pourrait organiser des travaux concernant l'effet de facteurs tels que la chaleur, la lumière, l'humidité et le pH sur de nouvelles substances, leurs solutions ou préparations, notamment peut-être concernant l'effet de la chaleur au cours des opérations de stérilisation et l'emploi d'agents de conservation et d'emballage. Les problèmes de transport et de conservation des produits pharmaceutiques sous les tropiques pourraient tout particulièrement retenir l'attention.

#### 6.5 Mise au point de nouvelles préparations pharmaceutiques

Le Comité d'experts a suggéré l'exécution d'une enquête visant à déterminer s'il y a lieu d'entreprendre, en complément des études que poursuivent actuellement

certaines laboratoires de recherches nationaux ou industriels, la mise au point, pour lutter contre des maladies déterminées, de nouveaux médicaments prophylactiques et curatifs. Les résultats obtenus indiqueraient peut-être qu'il convient d'organiser la mise au point de nouveaux médicaments à des fins particulières. Toutefois, le fait que les travaux en cours dans ce domaine sont nombreux limite considérablement les possibilités.

#### 6.6 Méthodes d'identification

L'augmentation incessante du nombre des substances chimiques utilisées en médecine accroît les difficultés d'identification; dans bien des cas, les méthodes classiques ne suffisent plus pour identifier un produit. Il faudrait donc disposer de techniques largement applicables et l'OMS pourrait prendre l'initiative de recherches dans ce sens, en organisant l'étude d'un système fondé sur la détermination des points de fusion et des points d'eutexie; peut-être pourrait-on commencer par examiner deux mille composés environ et soumettre les résultats à une analyse statistique de manière à établir la valeur de ces méthodes pour vérifier l'identité des composés utilisés en pharmacie.

#### 6.7 Réactions fâcheuses possibles

Le Comité a estimé qu'il conviendrait de diffuser largement des renseignements sur les réactions fâcheuses éventuellement provoquées par des médicaments et il a jugé que l'OMS pourrait aider à rassembler ces renseignements. La plupart d'entre eux seraient obtenus en s'adressant aux médecins praticiens et aux hôpitaux; ils pourraient être recueillis par l'intermédiaire des pharmacies d'hôpitaux, puis compilés aux fins d'examen, de mise en tableaux et d'analyse, d'abord à l'échelon national puis sur le plan international.

#### 7. Emploi des spécifications

Le Comité d'experts a noté que la première édition de la Pharmacopée internationale est consultée par les autorités qui préparent des spécifications de préparations pharmaceutiques dans divers pays, lorsqu'elles veulent utiliser les spécifications recommandées comme base d'établissement de leurs propres monographies.

L'OMS a publié les volumes I et II en anglais, en français et en espagnol; le Supplément, qui a été présenté en septembre 1959 au XIXème Congrès international des Sciences pharmaceutiques de la Fédération internationale pharmaceutique, à Zurich, a été édité en anglais et en français. Il existe également des traductions du volume I en allemand, en japonais et en coréen, et du volume II en allemand et en japonais. L'OMS travaille actuellement à une édition espagnole du Supplément et une maison d'édition entreprend la préparation d'une traduction en allemand sous la direction d'un membre du Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques.

#### 8. Centres de contrôle des toxiques

Le Comité d'experts a noté avec satisfaction que la création se poursuit, notamment au Canada et aux Etats-Unis d'Amérique, de centres prêts à fournir rapidement des renseignements sur les toxiques et le traitement des intoxications. Il a exprimé l'espoir que ces centres se multiplieront car, en cas d'urgence, ils rendent aux médecins les plus grands services.

#### 9. Dénominations communes internationales

Le Comité d'experts a examiné le neuvième rapport présenté par le Président du Sous-Comité des Dénominations communes.<sup>1</sup> Il a noté que ce Sous-Comité a choisi 108 dénominations communes internationales proposées et qu'il a examiné les principes appliqués dans divers pays pour établir des dénominations. Le Comité a exprimé sa satisfaction du travail accompli par les membres du Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques chargés de la sélection des dénominations et il a noté que les dénominations choisies sont de plus en plus fréquemment utilisées dans les règlements, les pharmacopées et les autres ouvrages de spécifications, ce qui contribue à éviter la confusion résultant de l'emploi de plusieurs dénominations communes pour désigner une même préparation. Il a noté en outre qu'une liste récapitulative de toutes les dénominations proposées ou recommandées jusqu'à présent par l'OMS pour les préparations pharmaceutiques est en préparation.

---

<sup>1</sup> WHO/Pharm/372

10. Documents de travail non publiés

- No 1 Canbäck, T. Collaborative testing of the monographs of the Second Edition of the International Pharmacopoeia (WHO/Pharm/Ed.Sec./78)
- Nos 2 à 5 Canbäck, T. Monographs, Revision (WHO/Pharm/Ed.Sec./73 et  
Denston, T. C. Add. 1, 2, 3)  
Miller, L. C.  
et Secrétariat
- No 6 Denston, T. C. Weights and Measures - abbreviations (WHO/Pharm/374)
- No 7 Denston, T. C. et Détermination de la cendre sulfatée  
Janot, M. M. (WHO/Pharm/Ed.Sec./46)
- No 8 Diding, N. Report on Appendix 6 in volume I of the First Edition of the International Pharmacopoeia (melting-point determinations) (WHO/Pharm/Ed.Sec./63 Add.1)
- No 9 Diding N. Rapport sur les travaux du Apotekens Kontrol-laboratorium au sujet des substances standard de référence pour la détermination des points de fusion (WHO/Pharm/371)
- No 10 Diding N. Report on the work in 1959 of the Centre for Authentic Chemical Substances (WHO/Pharm/375)
- No 11 Fédération internationale Résolutions adoptées par la XVIIème Assemblée  
internationale générale de la Fédération internationale phar-  
maceutique, Bruxelles, 8-13 septembre 1958  
(WHO/Pharm/357)
- No 12 Maurina, F. A. Possible applications of non-aqueous, electro-metric and spectrophotometric assay methods in monographs in the Second Edition of the International Pharmacopoeia (WHO/Pharm/Ed.Sec./69 et Add.1)
- No 13 Osol, A. Spectrophotometry (WHO/Pharm/Ed.Sec./74)

- No 14            Secrétariat            Supplément à la première édition de la Pharmacopée internationale - Liste ordonnée des matières (Pharm. S.153)
- No 15            Senov, P. L.            The organization of quality control of pharmaceutical preparations in pharmaceutical establishments in the USSR (WHO/Pharm/Exa/5)
- No 16            Senov, P. L.            Style and arrangements of monographs (WHO/Pharm/Ed.Sec./53 Add.9)
- No 17            Stevens, C. C.            Classification (WHO/Pharm/365)

## RENSEIGNEMENTS D'ORDRE GENERAL

Projets de textes pour la deuxième édition de la Pharmacopée internationaleNomenclature

Sauf indication contraire, le titre de la monographie est constitué par la forme latine de la dénomination commune internationale, au singulier. Les noms latins des éléments chimiques correspondent aux symboles chimiques donnés dans la Table internationale des poids atomiques. La dénomination latine des sels et des esters est composée de la dénomination de la base ou de l'alcool, au génitif, suivie du nom du radical acide au nominatif; certains autres titres binaires sont formés de la même façon. Exceptionnellement, pour les sels dont l'action pharmacologique principale est due au radical acide, ce radical constitue le premier mot du titre (au nominatif).

Dans les titres latins des médicaments formés d'organes végétaux, le nom de l'organe est précédé du nom de la plante.

Lorsqu'une deuxième dénomination est d'usage général, elle est donnée comme synonyme.

Pour les préparations, la première partie du titre indique la nature de la préparation. Dans le texte des monographies des éditions anglaise, espagnole et française de la Pharmacopée internationale, les titres utilisés sont les équivalents appropriés des titres latins.

Normes relatives aux drogues et préparations

Tous les textes des monographies, à l'exception de ceux qui sont indiqués ci-après, constituent des normes pour les substances inscrites à la Pharmacopée. Une substance donnée n'est pas de la qualité reconnue par la Pharmacopée si elle ne satisfait pas à toutes les spécifications indiquées, abstraction faite de la formule chimique donnée au début de la monographie et des indications données dans les rubriques intitulées "Solubilité" et "Conservation".

Une substance chimique de synthèse peut être substituée à une substance définie comme d'origine naturelle, sous réserve qu'elle satisfasse à toutes les autres spécifications données dans la monographie.

### Formules chimiques

Lorsque la composition chimique d'une substance officinale est connue ou généralement acceptée, la formule chimique brute et le poids moléculaire sont donnés pour information au début de la monographie. Pour les substances organiques, la formule développée est également donnée quand elle est connue ou généralement acceptée. La formule chimique et le poids moléculaire indiqués au début de la monographie sont ceux de la substance chimiquement pure et ne doivent pas être considérés comme une indication du degré de pureté du produit officinal. Ailleurs, dans les spécifications relatives à la pureté et à l'activité, ainsi que dans les exposés des méthodes de dosage, il ressort nettement du contexte que les formules représentent les substances chimiques pures.

### Application des normes

Les spécifications de pureté et d'activité de la Pharmacopée internationale s'appliquent à des produits destinés à l'usage médical mais ne s'appliquent pas nécessairement aux produits qui, sous la même dénomination, peuvent être vendus à d'autres fins.

### Poids atomiques

Les poids atomiques adoptés sont ceux de la Table internationale des poids atomiques pour 19... Leur valeur a été déterminée à partir du poids atomique de l'oxygène pris égal à 16,0000.

### Solubilité

Pour indiquer la solubilité des substances chimiques, il a fallu parfois utiliser le terme "soluble" dans un sens général, abstraction faite des modifications chimiques concomitantes.

Les textes relatifs à la solubilité ne sont pas considérés comme faisant partie des spécifications, à moins qu'un titre spécial ne l'indique.

Les indications de solubilité, lorsqu'elles sont exprimées de façon précise en poids de substance dissoute par volume de solvant, s'entendent pour une température de 20°. Les indications de solubilité approximative, qui ne sont pas exprimées par des chiffres, s'entendent pour la température ordinaire du laboratoire.

Mis en solution, les produits chimiques de la Pharmacopée peuvent contenir de légères impuretés, entraînées mécaniquement, telles que fragments de papier filtre, fibres et grains de poussière, à moins que la vérification de leur absence par des essais définis n'ait été spécifiée dans les monographies individuelles.

La solubilité d'une substance de la Pharmacopée, lorsqu'elle n'est pas exactement connue, est indiquée par un terme descriptif. Voici le tableau de correspondance entre les termes descriptifs utilisés et le degré de solubilité :

<u>Termes descriptifs</u>	<u>Quantités relatives de solvant pour 1 partie de substance dissoute</u>
Très soluble	Moins d'une partie
Facilement soluble	De 1 à 10 parties
Soluble	De 10 à 30 parties
Peu soluble	De 30 à 100 parties
Légèrement soluble	De 100 à 1 000 parties
Très légèrement soluble	De 1 000 à 10 000 parties
Pratiquement insoluble	Plus de 10 000 parties

#### Interprétation des données numériques

Le nombre des chiffres significatifs donnés dans la Pharmacopée internationale dépend du degré de précision à obtenir.

Par exemple : 100 pour cent indique une teneur comprise entre 99,5 et 100,5 pour cent; 100,0 pour cent indique une teneur comprise entre 99,95 et 100,05 pour cent. Lorsqu'aucune limite supérieure n'est indiquée pour le résultat d'un essai, cette limite est de 100,5 pour cent.

### Prises d'essai

Les quantités de substance à utiliser pour les essais et les dosages sont spécifiées. L'insertion du mot "environ" signifie qu'il n'est pas nécessaire que la prise d'essai soit rigoureusement égale à la quantité spécifiée mais qu'elle ne doit pas s'en écarter de plus de  $\pm 10\%$ . La prise d'essai est pesée ou jaugée avec précision. Le résultat de l'essai ou du dosage est rapporté à la valeur exacte du poids ou du volume de la prise d'essai.

### Eau

L'eau dont il s'agit dans la description des épreuves est de l'eau distillée ou déminéralisée.

### Impuretés

Les spécifications ne sont pas rédigées de manière à préciser l'exclusion de toutes les impuretés possibles. Il ne faut donc pas présumer, par exemple, si l'exclusion d'une impureté inhabituelle n'est pas précisée dans les épreuves prescrites, que cette impureté est tolérée alors que la logique et la bonne pratique pharmaceutique exigent son absence.

Les essais ont été adoptés en vue de déceler ou de déterminer les impuretés qui requièrent particulièrement l'attention, de fixer les limites des impuretés qui, dans une certaine mesure, sont tolérées et d'indiquer des méthodes commodes pour garantir l'absence de certaines impuretés dont la présence n'est admise à aucun degré.

### Dessiccation à poids constant

Dans les textes relatifs à la détermination de la perte de poids d'une substance par dessiccation, le terme "desséché à poids constant" signifie que deux pesées consécutives ne doivent pas différer de plus de 0,0005 g par gramme de la substance considérée, la seconde pesée étant effectuée après une nouvelle heure de dessiccation.

## Réipients

Le réipient et sa fermeture ne doivent agir ni physiquement ni chimiquement sur le contenu de manière à en altérer l'activité, la qualité ou la pureté. Si l'action réciproque est inévitable, l'altération ne doit pas être assez forte pour que le produit cesse de satisfaire aux spécifications de la Pharmacopée.

Réipient bien bouché. Le réipient bien bouché doit protéger son contenu contre toute matière étrangère et contre toute perte de la substance dans les conditions ordinaires ou habituelles de manipulation, d'expédition, de conservation et de vente.

Réipient étanche. Le réipient étanche doit protéger son contenu contre toute contamination par des matières étrangères ou par l'humidité, contre toute perte de la substance et contre l'efflorescence, la déliquescence et l'évaporation dans les conditions ordinaires ou habituelles de manipulation, de transport, de conservation et de vente; il doit pouvoir être refermé de manière à en assurer l'étanchéité. Lorsque les spécifications exigent l'emploi d'un réipient étanche, celui-ci peut être remplacé par un réipient hermétiquement clos à condition qu'il ne contienne qu'une seule dose de la substance.

Réipient hermétiquement clos. Le réipient hermétiquement clos doit être imperméable à l'air et à tout autre gaz dans les conditions ordinaires ou habituelles de manipulation, de transport, de conservation et de vente.

## Conservation

Protection contre la lumière. Toute substance à protéger de la lumière doit être conservée dans un réipient opaque ou dans un flacon en verre noir, rouge foncé ou brun foncé.

Protection spéciale contre la lumière. Dans certains cas spécifiés, lorsqu'une protection spéciale contre la lumière est nécessaire, le flacon doit être en outre enveloppé de papier noir.

(Les autres spécifications relatives à la conservation sont en cours de revision.)

### Titre des solutions en "pour cent"

Le terme "Pour cent" est employé de quatre manières différentes selon le cas.

Pour que le sens du terme soit toujours clair, la notation suivante, adoptée depuis longtemps par les pharmaciens, est utilisée.

Pour cent p/p (poids dans poids) exprime le nombre de grammes de substance active dans 100 g de produit.

Pour cent p/v (poids dans volume) exprime le nombre de grammes de substance active dans 100 ml de produit.

Pour cent v/v (volume dans volume) exprime le nombre de millilitres de substance active dans 100 ml de produit.

Pour cent v/p (volume dans poids) exprime le nombre de millilitres de substance active dans 100 g de produit.

### Températures

Les températures sont indiquées en degrés de l'échelle thermométrique Celsius.

### Drogues brutes

Le terme "substance organique étrangère" désigne toute substance organique qui ne fait pas partie de la drogue définie par la monographie.

Les drogues végétales doivent être sensiblement exemptes d'insectes, de débris animaux et d'excréments d'animaux; elles ne doivent présenter ni odeur anormale, ni couleur anormale, ni consistance visqueuse, ni trace de moisissure ou autres marques de détérioration. Elles ne doivent renfermer aucune substance étrangère toxique, dangereuse ou nocive.

Cependant il n'est pas toujours possible d'obtenir, dans le commerce, des drogues végétales et animales d'une pureté absolue, et une très petite quantité de matière étrangère inoffensive adhérent à la drogue, contenue dans la drogue ou mélangée à elle, n'est généralement pas nuisible.

Une drogue dont certaines des dimensions macroscopiques et microscopiques excèdent, dans des cas exceptionnels, d'une quantité relativement faible, les dimensions spécifiées dans la présente Pharmacopée mais qui, par ailleurs, satisfait à toutes les autres exigences de cette Pharmacopée, peut être considérée comme officinale.

Pour déterminer les cendres, les extraits solubles dans l'éthanol et les extraits solubles dans l'eau, de drogues végétales en poudre, les calculs sont effectués par rapport à la drogue non spécialement desséchée.

Lorsque l'on estime nécessaire de dessécher une drogue avant de la réduire en poudre pour la soumettre à une épreuve, il convient de faire une correction de perte à la dessiccation et de calculer la teneur en principe actif par rapport à la drogue non desséchée.

#### Compte-gouttes médical étalon

Le compte-gouttes étalon doit, à la température de 20<sup>o</sup>, fournir une goutte d'eau distillée d'un poids compris entre 0,0475 g et 0,0525 g. Cet instrument est constitué d'un tube de verre auquel une ampoule-réservoir peut être fixée à une distance d'au moins 5 mm de la surface d'écoulement. L'orifice doit être circulaire et avoir un diamètre extérieur de 3 mm. Le liquide doit toujours s'écouler en chute libre.

#### Essais biologiques et déterminations d'activité

Pour chaque essai biologique ou détermination d'activité, l'étalon biologique international ou la préparation biologique internationale de référence spécifiés peuvent être remplacés par un étalon biologique national ou une préparation biologique nationale de référence dont l'activité, exprimée en unités internationales, a été déterminée au moyen d'essais comparatifs adéquats par rapport à l'étalon biologique international ou à la préparation biologique internationale de référence.

Indication de l'activité en unités biologiques

Lorsqu'il est spécifié, dans la monographie d'une substance, à la rubrique "Etiquetage", que l'activité doit être indiquée en unités internationales, l'unité nationale appropriée peut toutefois être utilisée si elle est sensiblement la même que l'unité internationale correspondante et s'il est pratiquement impossible, en raison des circonstances, de se servir de l'unité internationale.

LISTE PROVISOIRE D'ADDITIONS ET DE SUPPRESSIONS<sup>1</sup>

Les additions suivantes ont été proposées :

Adonidis Vernalis Herba	Hydroxyzinum
Aloe	Meralluridum
Althaeae Radix	Mercaptomerinum
Bacitracinum	Neomycinum
Bemegridum	Oleandomycinum
Chlorotrianisenum	Phenylbutazonum
Corticotrophinum	Pholcodinum
Dimenhydrinas	Pralidoximi methiodidum
Diprophyllinum	Sennae Folium
Gluthetimidum	Sennae Fructus
Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Tetrahydrozolinum
Gummi Arabicum	Tretaminum
Gummi Tregacanthae	Valerianae Radix
Hydralazinum	

Les suppressions suivantes ont été proposées :

Aconitinum	Ferri et Ammonii Citras
Aetheroleum Chenopodii	Hydrargyri Bichloridum
Conessini Hydrobromidum	

<sup>1</sup> Voir également le document WHO/Pharm/Ed. Sec./64.

ORGANISATION INTERNATIONALE DE NORMALISATION (ISO)

Résolution 2, ISO/TC 85 SC 4, Radio-isotopes

"Le SOUS-COMITE prendra connaissance des activités, dans le domaine des radio-éléments, des autres organisations internationales, par exemple l'Agence internationale de l'Energie atomique, l'Organisation mondiale de la Santé, ainsi que des autres Comités et Sous-Comités techniques de l'ISO et en particulier du Sous-Comité ISO/TC 85/SC 2. Le Secrétariat du Sous-Comité ISO/TC 85/SC 4 s'efforcera d'assurer toute coordination qui apparaitra nécessaire.

Annexe à la résolution 2

Le SOUS-COMITE étudiera les spécifications des formes pharmaceutiques des radio-éléments, destinées à l'usage médical diagnostique ou thérapeutique en liaison avec l'Organisation mondiale de la Santé, afin d'éviter toute divergence avec les monographies publiées dans la Pharmacopée internationale."

EXEMPLES DE SPECIFICATIONS RELATIVES AUX REACTIFS  
UTILISES DANS LA PHARMACOPEE INTERNATIONALE

A. ACETIQUE (ACIDE), GLACIAL R.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Liquide clair, incolore, d'odeur irritante caractéristique. Miscible à l'eau, à l'éthanol (95 pour cent) R et à l'éther R. Densité : 1,050. Point d'ébullition :  $118^\circ$ .

Essai. La température de congélation du produit (page 00) n'est pas inférieure à  $16^\circ$ , ce qui indique que sa teneur en  $\text{CH}_3\text{COOH}$  n'est pas inférieure à 99,6 pour cent.

Epreuve de dilution. Diluez un volume avec 3 volumes d'eau : aucun trouble n'apparaît dans l'heure qui suit.

Résidu à l'évaporation. Evaporez 100 ml au bain-marie, puis desséchez à  $105^\circ$  pendant 1 heure; le résidu ne pèse pas plus de 1,0 mg (0,001 pour cent).

Chlorures (page 00). Diluez 5 ml avec 25 ml d'eau, puis ajoutez 3 ml d'acide nitrique R et 1 ml de nitrate d'argent ST : le trouble éventuellement apparu n'est pas plus dense que celui d'une solution témoin additionnée de 0,01 mg de Cl (0,0002 pour cent).

Sulfates (page 00). A 12,5 ml ajoutez 10 mg de carbonate de sodium R puis évaporez à siccité en chauffant au bain-marie. Reprenez le résidu avec 5 ml d'eau, filtrez et complétez le volume à 10 ml. Ajoutez 0,5 ml d'acide chlorhydrique N puis 1 ml de chlorure de baryum ST : le trouble éventuellement apparu n'est pas plus dense que celui d'une solution témoin additionnée de 0,05 mg de  $\text{SO}_4$  (0,0004 pour cent).

Substances réduisant le permanganate. Diluez 2 ml avec 10 ml d'eau et 0,1 ml de permanganate de potassium 0,1 N : la coloration rose ne disparaît pas entièrement en deux heures.

Métaux lourds (page 00). Introduisez 20 ml dans un bécher, ajoutez 10 mg environ de carbonate de sodium R, puis évaporez à siccité en chauffant au bain-marie. Reprenez le résidu avec 1 ml d'acide acétique dilué R, complétez le volume

à 40 ml puis ajoutez 10 ml d'hydrogène sulfuré ST : l'intensité de la coloration éventuellement obtenue n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin additionnée de 0,02 mg de Pb (0,0001 pour cent).

Fer (page 00). A 10 ml ajoutez 10 mg de carbonate de sodium R puis évaporez à siccité. Reprenez le résidu avec 2 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis étendez à 50 ml. Ajoutez 50 mg environ de persulfate d'ammonium R et 3 ml de thiocyanate d'ammonium ST : l'intensité de la coloration rouge éventuellement obtenue n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin additionnée de 0,01 mg de Fe (0,0001 pour cent).

B. AMMONIUM (CHLORURE D') R.  $\text{Cl NH}_4$ . Cristaux incolores ou poudre granuleuse blanche.

Résidu insoluble (page 00). 20 g dissous dans 200 ml d'eau ne donnent pas plus de 1,0 mg de résidu insoluble (0,005 pour cent).

Résidu à la calcination. A 20 g placés dans une capsule de porcelaine ou de silice, ajoutez 2 ml d'acide sulfurique R, chauffez à une température telle qu'il faille une heure au moins pour volatiliser le sel, puis calcinez au rouge sombre pendant 5 minutes, laissez refroidir et pesez : le résidu ne pèse pas plus de 2 mg (0,01 pour cent); le conserver.

Neutralité. Dissolvez 5 g dans 50 ml d'eau récemment bouillie et refroidie, puis ajoutez 1 goutte de rouge de méthyle ST : s'il apparaît une coloration rouge, il suffit au maximum de 0,10 ml de solution alcaline 0,1 N pour la faire virer au jaune.

Phosphates (page 00). A 2 g ajoutez 3 ml d'acide nitrique R, puis évaporez à siccité en chauffant au bain-marie. Reprenez le résidu avec 25 ml d'acide sulfurique 0,05 N, ajoutez 1 ml de chacun des réactifs A et B pour phosphates puis laissez reposer pendant 2 heures à la température du laboratoire : l'intensité de la coloration bleue éventuellement apparue n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin additionnée de 0,02 mg de  $\text{PO}_4$  (0,001 pour cent).

Sulfates (page 00). Dissolvez 5 g dans 50 ml d'eau, ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique dilué puis 1 ml de solution de chlorure de baryum et laissez reposer pendant 6 heures. Aucun trouble ou précipité n'apparaît (0,01 pour cent).

Métaux lourds (page 00). La limite pour les métaux lourds est de 0,0005 pour cent.

Fer (page 00). La limite pour le fer est de 0,0002 pour cent.

C. BENZENE R.  $C_6H_6$ . Liquide incolore, transparent, inflammable, d'odeur aromatique caractéristique. Densité : 0,876 environ. Insoluble dans l'eau. Miscible à l'éthanol (95 pour cent) R et à l'éther R.

Intervalle d'ébullition (page 00). Distillez 100 ml : la quantité qui passe entre  $79,5^\circ$  et  $80,5^\circ$  n'est pas inférieure à 95 ml.

Température de congélation (page 00). La température de congélation n'est pas inférieure à  $5,0^\circ$ .

Résidu à l'évaporation. Evaporez 57 ml au bain-marie puis desséchez à  $105^\circ$ - $110^\circ$  pendant 30 minutes : le résidu ne pèse pas plus de 1,0 mg (0,002 pour cent).

Eau. La teneur en eau, déterminée par la méthode de Karl Fischer, n'excède pas 0,05 pour cent.

Composés sulfurés. Mettez 30 ml d'hydroxyde de potassium éthanolique ST dans un Erlenmeyer; ajoutez 6 ml d'échantillon et portez doucement le mélange à l'ébullition pendant 30 minutes dans un appareil à reflux. Enlevez le condensateur, diluez avec 50 ml d'eau, puis chauffez au bain-marie jusqu'à évaporation du benzène et de l'éthanol. Ajoutez 50 ml de bromure ST et continuez à chauffer pendant 15 minutes. Transvasez la solution dans un bécher, neutralisez avec une solution d'acide chlorhydrique concentré (dilué à  $1/4$ ), ajoutez un excédent de 1 ml d'acide, puis concentrez à 50 ml environ. Filtrerez s'il y a lieu, portez le filtrat à l'ébullition, ajoutez 5 ml de chlorure de baryum ST, chauffez au bain-marie pendant 2 heures puis laissez reposer toute une nuit. S'il se forme un précipité, filtrez sur un petit papier filtre, lavez à l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ne réagisse plus au nitrate d'argent ST, puis calcinez : le poids du résidu n'excède pas de plus de 2,0 mg le poids du résidu obtenu à blanc (teneur en S : 0,005 pour cent).

Substances noircissant par addition d'acide sulfurique. Agitez 25 ml d'échantillon avec 15 ml d'acide sulfurique R, pendant 15-20 secondes, puis laissez reposer : aucun noircissement n'est observé dans l'une ou l'autre couche.

Thiophène. Répétez l'épreuve de détection des substances qui noircissent par addition d'acide sulfurique, mais après avoir dissous quelques mg d'isatine R dans l'acide sulfurique avant de le mélanger au benzène : la couche acide ne se colore ni en bleu ni en vert dans l'heure qui suit.

D. SODIUM (CARBONATE DE) ANHYDRE, R.  $\text{CO}_3\text{Na}_2$ . Poudre blanche hygroscopique. Soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol (95 pour cent) R.

Résidu insoluble (page 00). 10 g ne donnent pas plus de 1,0 mg de résidu insoluble (0,01 pour cent). N'utilisez pas un filtre en verre.

Perte à la calcination. Calcinez 1 g à  $270-300^\circ$  : la perte de poids n'est pas supérieure à 10 mg (1,0 pour cent).

Chlorures (page 00). Dissolvez 1 g dans de l'eau additionnée de 3 ml d'acide nitrique R, puis complétez le volume à 60 ml : 20 ml de la solution ne renferment pas plus de 0,01 mg de Cl (0,003 pour cent).

Nitrates. Dans 10 ml d'eau dissolvez 5 mg de carbonate de sodium R puis 1 g d'échantillon et ajoutez 0,1 ml de carmin d'indigo ST et 10 ml d'acide sulfurique : la coloration bleue ne disparaît pas complètement en cinq minutes (environ 0,003 pour cent).

Phosphates (page 00). Dissolvez 2 g dans 10 ml d'eau, ajoutez 5 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis évaporez à siccité en chauffant au bain-marie : le résidu ne renferme pas plus de 0,02 mg de  $\text{PO}_4$  (0,001 pour cent).

Composés sulfurés. Dissolvez 10 g dans 100 ml d'eau, ajoutez 5 gouttes de brome ST, puis faites bouillir pendant cinq minutes. Refroidissez; neutralisez à l'acide chlorhydrique concentré, ajoutez un excédent de 1 ml d'acide, puis filtrez. Portez le filtrat à l'ébullition, ajoutez 5 ml de chlorure de baryum ST, faites digérer pendant 2 heures au bain-marie et laissez ensuite reposer toute une nuit. Si vous constatez la présence d'un précipité, filtrez, lavez avec soin,

calcinez et pesez : le poids du résidu n'excède pas de plus de 1,1 mg le poids du résidu obtenu à blanc (teneur en  $\text{SO}_4$  : 0,005 pour cent).

Arsenic (page 00). Dissolvez 3 g dans quelques millilitres d'eau, neutralisez à l'acide sulfurique R, puis déterminez la teneur en arsenic conformément aux directives : la tache obtenue n'est pas plus foncée que celle donnée par 0,003 mg d'As (0,0001 pour cent).

Calcium et magnésium. Dissolvez 5 g dans 80 ml d'eau additionnés de 20 ml d'acide chlorhydrique 5 N; portez à l'ébullition pendant 5 minutes, refroidissez puis neutralisez à pH 7,0 par adjonction d'hydroxyde de sodium 5 N (1 ml environ). Ajoutez 1 ml de la solution de magnésium de référence (1 ml contient 0,1 mg de Mg) et une quantité suffisante d'une solution tampon de borate (2 ml environ) pour porter le pH à 10,0. Ajoutez 0,1 ml de noir Eriochrome ST puis, à l'aide d'une micro-burette, titrez lentement à l'édétate disodique 0,01 M, en agitant, jusqu'à l'obtention d'une coloration d'un bleu pur. Il ne faut pas plus de 1,6 ml d'édétate disodique 0,01 M.

Métaux lourds. Dissolvez 3 g dans 20 ml d'eau puis ajoutez lentement 8 ml d'acide chlorhydrique concentré; soit A la solution obtenue. Dissolvez 1 g dans 20 ml d'eau; ajoutez 0,02 mg de Pb (page 00) puis 8 ml d'acide chlorhydrique concentré; soit B la solution obtenue. Evaporez les deux solutions à siccité en chauffant au bain-marie et reprenez chacun des résidus avec 20 ml d'eau; ajoutez une goutte de phénolphtaléine ST et neutralisez à l'hydroxyde de sodium 0,1 N. A chacune des solutions ajoutez 1 ml d'acide acétique dilué R; complétez le volume à 40 ml et ajoutez 10 ml d'hydrogène sulfuré ST : l'intensité de la coloration brune éventuellement obtenue dans la solution A n'est pas supérieure à celle de la solution B (0,002 pour cent).

Fer. Dissolvez 1 g dans 10 ml d'eau puis ajoutez lentement 3 ml d'acide chlorhydrique concentré. Evaporez à siccité en chauffant au bain-marie. Reprenez le résidu avec 2 ml d'acide chlorhydrique concentré puis complétez le volume à 50 ml. Ajoutez 50 mg de persulfate d'ammonium R et 3 ml de thiocyanate d'ammonium ST; l'intensité de la coloration rouge éventuellement obtenue n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin additionnée de 0,01 mg de Fe (0,01 pour cent) (page 00).

Ammonium (0,0002 pour cent). Dissolvez 5 g dans 40 ml d'eau, ajoutez 9 ml d'acide chlorhydrique, faites bouillir pour chasser le  $\text{CO}_2$ , laissez refroidir puis ajoutez 2 ml de solution d'hydroxyde de sodium et 2 ml de réactif de Nessler. L'intensité de la coloration éventuellement apparue n'est pas supérieure à celle obtenue par l'addition de 2 ml de solution d'hydroxyde de sodium 5 N et de 2 ml de réactif de Nessler à 50 ml d'eau additionnée de 1 ml de solution d'ammonium de référence (1 ml contient 0,01 mg de  $\text{NH}_4$ ).

Potassium. Dissolvez 1 g dans 15 ml d'eau; ajoutez 3 ml d'acide chlorhydrique concentré; évaporez à siccité en chauffant au bain-marie; chauffez ensuite à  $120^\circ$  pendant 30 minutes. Dissolvez le résidu dans de l'eau de manière à obtenir 10 ml de solution. A 5 ml de cette solution, ajoutez 5 ml de cobaltinitrite de sodium ST et 10 ml d'éthanol (95 pour cent) R : le degré de turbidité éventuellement apparu en trente minutes n'est pas supérieur à celui que donne une solution témoin contenant 0,1 ml de solution de potassium de référence<sup>1</sup> additionnée du résidu de l'évaporation de 3 ml d'acide chlorhydrique concentré (0,02 pour cent). On peut également déterminer la teneur en potassium au photomètre de flamme.

---

<sup>1</sup> Préparée par dissolution de 1,907 g de chlorure de potassium R dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir un volume total de 1000 ml exactement.

LISTE DE SUBSTANCES A ETUDIER EN VUE DE LEUR CONSERVATION  
PAR LE CENTRE DE SUBSTANCES CHIMIQUES DE REFERENCE

Cortisone (acétate de)  
Désoxycorticostérone (acétate de)  
Diénoestrol  
Diéthylstilboestrol  
Estradiol (benzoate d')  
Ethinyloestradiol  
Ethistérone  
Hydrocortisone  
Hydrocortisone (acétate d')  
Hydrocortisone (succinate sodique d')  
Liothyronine sodique  
Méthyltestostérone  
Prédnisolone  
Prédnisone  
Progestérone  
Testostérone (propionate de)

## LISTE DE MONOGRAPHIES REVISEES

Sulfamides :

Phthalylsulfathiazolum, Sup.  
Succinylsulfathiazolum, Vol. I  
Compressi Succinylsulfathiazoli, Vol. II  
Sulfadiazinum, Vol. I  
Compressi Sulfadiazini, Vol. II  
Sulfadiazinum Natricum, Vol. I  
Injectio Sulfadiazini Natrici, Vol. II  
Sulfadimidinum, Sup.  
Compressi Sulfadimidini, Sup.  
Sulfaguanidinum, Vol. I  
Compressi Sulfaguanidini, Vol. II  
Sulfamerazinum, Vol. I  
Compressi Sulfamerazini, Vol. II  
Sulfamerazinum Natricum, Vol. I  
Injectio Sulfamerazini Natrici, Vol. II  
Sulfanilamidum, Vol. I  
Compressi Sulfanilamidi, Vol. II  
Sulfathiazolum, Vol. I  
Compressi Sulfathiazoli, Vol. II  
Sulfathiazolum Natricum, Vol. I  
Injectio Sulfathiazoli Natrici, Vol. II

Barbituriques :

Amobarbitalum, Sup.  
Compressi Amobarbitali, Sup.  
Amobarbitalum Natricum, Sup.  
Amobarbitalum Natricum pro Injectione, Sup.  
Barbitalum Natricum, Vol. I  
Compressi Barbitali Natrici, Vol. II  
Hexobarbitalum, Vol. II  
Hexobarbitalum Natricum, Vol. II  
Phenobarbitalum, Vol. I  
Compressi Phenobarbitali, Vol. II  
Phenobarbitalum Natricum, Vol. I  
Compressi Phenobarbitali Natrici, Vol. II  
Phenobarbitalum Natricum pro Injectione,  
Vol. II  
Injectio Phenobarbitali Natrici, Vol. II  
Secobarbitalum Natricum, Sup.  
Compressi Secobarbitali Natrici, Sup.  
Thiopentalum Natricum cum Natrii  
Carbonate, Vol. I  
Thiopentalum Natricum cum Natrii Carbonate  
pro Injectione, Vol. II  
Injectio Thiopentali Natrici cum Natrii  
Carbonate, Vol. II

Adrénaline et substances apparentées :

Adrenalini Bitartras, Vol. II  
Injectio Adrenalini, Vol. II  
Adrenalinum, Vol. I  
Amphetamini Sulfas, Vol. I  
Compressi Amphetamini Sulfatis, Vol. II  
Amphetaminum, Vol. I  
Dextro Amphetamini Sulfas, Sup.  
Compressi Dextro Amphetamini Sulfatis, Sup.  
Ephedrini Hydrochloridum, Vol. I  
Compressi Ephedrini Hydrochloridi, Vol. II  
Isoprenalini Hydrochloridum, Vol. II  
Isoprenalini Sulfas, Vol. II  
Compressi Isoprenalini Sulfatis, Sup.  
Levarterenoli Bibartras, Vol. II  
Injectio Levarterenoli, Vol. II  
Methamphetamini Hydrochloridum, Sup.  
Compressi Methamphetamini Hydrochloridi,  
Sup.  
Methoxamini Hydrochloridum, Sup.

Antihistaminiques :

Antazolini Hydrochloridum, Vol. II  
Chlorcyclizini Hydrochloridum, Sup.  
Compressi Chlorocyclizini Hydrochloridi,  
Sup.  
Diphenhydramini Hydrochloridum, Vol. II  
Mepyramini Maleas, Vol. II  
Compressi Mepyramini Maleatis, Sup.  
Promethazini Hydrochloridum, Vol. II  
Compressi Promethazini Hydrochloridi,  
Sup.  
Tripeleennamini Hydrochloridum, Vol. II