

DIX-NEUVIEME RAPPORT

Sommaire

	<u>Page</u>
1. Introduction .....	3
2. Revision de la première édition de la Pharmacopée internationale .....	3
2.1 Méthodes générales .....	3
2.2 Revision des monographies de la première édition et rédaction de nouvelles monographies .....	5
3. Spécifications relatives aux réactifs .....	8
4. Centre des substances chimiques de référence .....	9
5. Dénominations communes internationales .....	11
6. Service d'information .....	12
7. Groupes scientifiques .....	13
8. Liste de documents de travail non publiés .....	15
Annexe 1. Polarographie (projet d'appendice) .....	16
Annexe 2. Liste récapitulative provisoire des additions devant figurer dans la deuxième édition de la Pharmacopée internationale .....	21

Participants

Membres

Dr T. Canbäck, Directeur de la Recherche chimique, Laboratoire de Contrôle pharmaceutique, Stockholm, membre du Conseil de la Pharmacopée scandinave (Président)

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

Dr D. Ghosh, Directeur du Laboratoire central des Médicaments, Calcutta

Dr T. Itai, Chef du Département des Recherches sur les Médicaments, Institut national d'Hygiène, Tokyo

Dr K. G. Krebs, Directeur du Contrôle qualitatif, Etablissements E. Merck A. G., Darmstadt

Professeur M. D. Mashkovsky, Président de la Commission de la Pharmacopée de l'Union soviétique, Ministère de la Santé publique de l'Union soviétique, Moscou

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

Professeur M. M. Motawi, Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université d'Alexandrie, Alexandrie (Vice-Président)

Professeur Noronha da Costa, Professeur de Chimie industrielle et pharmaceutique, Université de l'Etat de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

Secrétariat

M. A. Arzamastsev, Service des Préparations pharmaceutiques, OMS

M. M. E. Auerbach, Institut de Recherche Sterling-Winthrop, Rensselaer, N.Y. (Conseiller temporaire)

Dr O. V. Baroyan, Sous-Directeur général, OMS

M. P. Blanc, Chef du Service des Préparations pharmaceutiques, OMS (Secrétaire)

Dr P. L. Senov, Directeur de la Division de la Biologie et Pharmacologie, OMS

Dr J. Vacek, Institut national de Contrôle des Médicaments, Prague (Conseiller temporaire)

M. K. O. Wallén, Service des Préparations pharmaceutiques, OMS

## 1. INTRODUCTION

Le Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques s'est réuni à Genève du 27 novembre au 1er décembre 1961.

Le Dr O. V. Baroyan, Sous-Directeur général, a ouvert la session au nom du Directeur général. Après avoir souligné l'importance que présentait la préparation d'une seconde édition de la Pharmacopée internationale, le Dr Baroyan a adressé les remerciements de l'OMS aux membres du Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques, ainsi qu'aux autres spécialistes grâce auxquels l'entreprise allait être menée à bien. Une fois terminés les travaux de la session, des échanges de correspondance et l'aide de consultants permettraient vraisemblablement au Secrétariat d'avancer suffisamment la mise au point des monographies et des appendices pour que la seconde édition de la Pharmacopée internationale puisse être remise aux imprimeurs à la prochaine session. Dans les travaux de l'OMS concernant les préparations pharmaceutiques, la constitution d'une collection de substances chimiques de référence au Centre OMS de Stockholm occupe une place importante. L'Organisation a eu la satisfaction de recevoir récemment, à l'intention des laboratoires, nationaux et autres, qui sont chargés du contrôle qualitatif des préparations pharmaceutiques, des échantillons des treize substances de référence pour la détermination des points de fusion.

## 2. REVISION DE LA PREMIERE EDITION DE LA PHARMACOPEE INTERNATIONALE (Ph.I.)

### 2.1 Méthodes générales

#### 2.1.1 Polarographie

Au cours du débat sur la revision de la première édition, le Comité a étudié les possibilités d'utiliser la polarographie pour l'analyse de certaines catégories de produits pharmaceutiques. Bien que l'emploi de cette technique ne soit encore prévue dans aucune monographie, le Comité a estimé qu'il y aurait intérêt à soumettre aux experts intéressés un projet récemment communiqué<sup>1</sup> où sont énoncées des directives générales qui pourraient faire l'objet d'un appendice à la deuxième édition de la Ph.I. Les

---

<sup>1</sup> Annexe 1 : Polarographie.

renseignements qu'on y trouve ont paru très intéressants car l'analyse polarographique est remarquablement sélective et va être officiellement adoptée pour certaines préparations dans l'une au moins des pharmacopées nationales.

### 2.1.2 Essais de désagrégation des comprimés

Le Comité a noté que les essais de désagrégation actuellement pratiqués n'indiquent pas nécessairement la vitesse d'absorption du produit actif dans l'organisme. On a fait observer en outre que l'absorption ne peut intervenir qu'après dissolution du médicament dans le liquide gastro-intestinal, si bien que le rôle déterminant est probablement joué par la vitesse de dissolution, elle-même fonction de la surface des particules résultant de la fragmentation des comprimés dans le corps.

Tant que l'on n'aura pas mis au point des méthodes satisfaisantes pour mesurer la vitesse de dissolution, l'essai de désagrégation restera le moyen le plus sûr de déterminer le début de l'action physiologique des médicaments présentés sous forme de comprimés non enrobés. Toutefois, il apparaît que l'essai de désagrégation décrit à l'article "Compressi"<sup>1</sup> soulève des difficultés, notamment parce qu'il fait intervenir un élément d'interprétation personnelle. Il a donc été décidé que, dans la deuxième édition de la Ph.I., cet essai serait remplacé par celui que recommande la Pharmacopée britannique, mais que les normes actuellement en vigueur pour le temps maximum de désagrégation des comprimés seraient maintenues.

### 2.1.3 Réactions d'identité

A l'heure actuelle, les essais d'identification prévus dans la Ph.I. reposent essentiellement sur la détermination du point de fusion de la substance, sur celle du point de fusion d'un dérivé et sur diverses réactions qualitatives. Les meilleurs procédés d'identification dont on dispose sont probablement la spectrophotométrie dans l'infra-rouge et les procédés chromatographiques, tels que la chromatographie en phase gazeuse ou la chromatographie sur papier. Lorsque ces méthodes de choix ne peuvent être employées, on peut recourir à des procédés plus simples, qui donnent des résultats moins absolus.

---

<sup>1</sup> Pharmacopée internationale, première édition, volume II, p. 42.

Le Professeur Kuhnert-Brandstätter a accepté de rédiger un document concernant l'identification des substances de la Ph.I., dont le plan serait le suivant :

a) détermination du point de fusion; b) détermination du point de fusion d'un mélange de l'échantillon et d'un spécimen de référence; c) détermination d'un point de fusion eutectique. Le Comité a estimé que ce document serait extrêmement utile et pourrait faire l'objet d'un appendice à la deuxième édition de la Ph.I. Le Secrétariat a été prié de faire distribuer ce document de façon à recueillir les observations des spécialistes intéressés.

#### 2.1.4 Uniformité de composition des comprimés

Le Comité a constaté que dans les préparations contenant une dose de produit actif très faible par rapport à la quantité d'excipients inertes, la teneur peut varier sensiblement d'un comprimé à l'autre. Seule l'analyse de chaque comprimé d'un lot donné peut faire apparaître ces variations, alors qu'on se contente habituellement d'analyser globalement un échantillon composite comprenant un certain nombre de comprimés, ordinairement vingt. C'est ce qui explique que, jusqu'ici, ces variations aient en général échappé à l'attention. Cependant, le Comité a conclu que, du point de vue de la Ph.I., l'essentiel était de décider s'il convenait d'imposer pour chaque lot un essai limite visant à contrôler la variabilité de composition des comprimés. Il lui a semblé suffisant de signaler ces variations éventuelles en attendant de voir ce que feraient à ce sujet les commissions chargées des pharmacopées nationales.

#### 2.2 Revision des monographies de la première édition et rédaction de nouvelles monographies

Dans le courant de l'année, le Secrétariat avait organisé une réunion avec trois consultants, afin d'examiner un grand nombre de monographies et d'appendices préparés à l'intérieur du Secrétariat ou à la faveur d'échanges de correspondance avec des spécialistes. Le Comité a été saisi d'un rapport du Président sur cette réunion, qui avait permis au Secrétariat de rédiger 150 monographies pour les soumettre au Comité à sa dix-neuvième session. Le Comité a décidé que les autres monographies à reviser pour la deuxième édition seraient mises au point par le Secrétariat, soit lors de réunions spéciales, soit par échange de correspondance avec des consultants. Les

monographies nouvelles qui doivent figurer dans la deuxième édition<sup>1</sup> seront établies de la même manière. Les avant-projets concernant les nouvelles préparations pharmaceutiques seront fournis par les diverses commissions des pharmacopées nationales et d'autres organismes intéressés. Le Comité a estimé que le texte des monographies et appendices concernant des préparations pharmaceutiques qui exigent des essais biologiques devrait être soumis à des experts de la standardisation biologique.

### 2.2.1 Titrage complexométrique

Le Comité a constaté que tous les pays ont maintenant adopté, pour l'essai de nombreux métaux, la méthode de complexation par des réactifs appropriés. De l'avis général des membres du Comité, les monographies révisées ou nouvelles concernant certains sels métalliques ou composés métallo-organiques devraient prescrire que la teneur en métal soit déterminée par titrage complexométrique, dans tous les cas où ce procédé est compatible avec les techniques en usage. La grande diversité des procédés et des indicateurs de virage qui peuvent être employés obligera à vérifier soigneusement toutes les propositions dans plusieurs laboratoires.

Après avoir discuté du choix des indicateurs pour la détermination du calcium, le Comité a décidé de recommander, pour la deuxième édition de la Ph.I., l'adoption du bleu de méthylthymol et d'un mélange calcéine-thymolphtaléine.

Il a également décidé de recommander, pour l'identification des composés du bismuth, le titrage direct en milieu acide à l'aide de l'orangé de xylénol. Dans les cas où il est préférable de titrer en retour, on peut avoir recours à d'autres indicateurs.

### 2.2.2 Epreuves chromatographiques sur papier

Les difficultés que présentent les essais de pureté sur l'ergotamine et l'ergométrine ont amené le Comité à examiner longuement la question des épreuves chromatographiques sur papier. En dépit de quelques obstacles à surmonter dans la pratique, le Comité a recommandé l'adoption de certaines techniques chromatographiques qui, à son avis, représentent les méthodes les plus sûres pour établir la pureté des substances en question.

---

<sup>1</sup> Annexe 2 : Liste récapitulative provisoire des additions devant figurer dans la deuxième édition de la Pharmacopée internationale (Ph.I.).

Ce sont là les premiers exemples d'utilisation de la chromatographie sur papier dans la Ph.I., mais le Comité a noté qu'il était possible d'appliquer à d'autres substances, soit la chromatographie sur papier proprement dite, soit des techniques analogues plus récentes, telles que la chromatographie en couche mince.

#### 2.2.3 Essai d'identification dans le spectre infra-rouge

Pour un certain nombre de stéroïdes et de substances apparentées, le Comité a examiné et recommandé l'adoption d'essais d'identification dans l'infra-rouge, généralement par la méthode des grains de bromure de potassium, avec les précautions appropriées. Il est à noter que pour les molécules organiques complexes, comme les stéroïdes, la détermination du spectre d'absorption dans l'infra-rouge est la principale méthode couramment employée pour l'étude de la structure moléculaire et les essais de pureté.

#### 2.2.4 Méthode de la combustion en ballon d'oxygène

Le Comité a constaté que la combustion en ballon, qui permet d'obtenir l'oxydation complète des composés organiques ou métallo-organiques, était généralement admise comme traitement préparatoire à l'application d'une méthode de dosage classique. Il a recommandé que cette oxydation préalable soit pratiquée pour l'identification du fluor dans les stéroïdes qui renferment cet élément. En outre, il a recommandé que la méthode de combustion en ballon soit exposée dans un appendice général qui indiquerait son utilité possible pour l'analyse des préparations pharmaceutiques contenant du chlore, du brome, de l'iode, du soufre, du phosphore et d'autres éléments cités dans les travaux relatifs à cette question. Le Comité a noté que dans le cas de substances contenant des pourcentages élevés d'iode (disons 60 % ou plus), la combustion préliminaire en ballon d'oxygène pouvait conduire à des valeurs erratiques.

#### 2.2.5 Spécifications relatives à certains alcaloïdes d'ergot de seigle

Le Comité a examiné en détail des rapports concernant certains problèmes de standardisation, notamment pour les solutions stériles, mais aussi pour d'autres préparations à base de tartrate d'ergotamine. La méthode classique d'essai de ces solutions consiste à mesurer à la fois l'alcaloïde actif et les substances inactives

qui se forment au cours du stockage, comme l'ergotaminine. Le Comité a provisoirement adopté, pour la monographie sur le Soluté injectable de Tartrate d'Ergotamine qui figurera dans la deuxième édition de la Ph.I., un procédé faisant appel à la chromatographie sur papier. En conséquence, il a mis au point une définition révisée du soluté injectable de tartrate d'ergotamine. D'autre part, le Comité a été informé de l'existence d'une seconde méthode, considérée comme plus simple du fait que la séparation des épimères s'opère par extraction en phase liquide dans une colonne conçue à cet effet. L'une et l'autre méthode exigeant un spécimen de référence, le Comité a demandé qu'une préparation de tartrate d'ergotamine soit ajoutée à la collection de substances chimiques de référence constituée par l'OMS.

### 2.2.6 Additions à la Liste des monographies

Des spécifications internationales étant nécessaires pour les substances thérapeutiques adoptées depuis 1959, c'est-à-dire depuis la publication du supplément à la première édition de la Ph.I., le Comité a retenu, en vue de la deuxième édition, neuf titres de monographies qui viendront s'ajouter aux nouvelles monographies proposées lors des précédentes sessions.<sup>1</sup> Ces neuf titres concernent des substances thérapeutiques entrant dans les catégories suivantes : stéroïdes, antibiotiques, diurétiques non mercuriels et sulfamides à effet retard.

Le Comité compte que ces projets de monographies seront rédigés et distribués pour observations assez tôt avant sa prochaine session.

### 3. SPECIFICATIONS RELATIVES AUX REACTIFS

Le Comité a noté que le texte des 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<sup>2</sup> avait été remis à la Division des Services d'Édition et de Documentation de l'OMS, qui doit en assurer la publication. Les premières épreuves seront envoyées aux membres des comités d'experts

---

<sup>1</sup> Annexe 2 : Liste récapitulative provisoire des additions devant figurer dans la deuxième édition de la Pharmacopée internationale (Ph.I.).

<sup>2</sup> Dix-septième rapport du Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques, section 2 (WHO/Pharm/377).

qui ont participé à la rédaction des spécifications et leur sortie sera annoncée dans la Chronique de l'OMS. Des dispositions ont été prises pour la mise au point des spécifications en français et, ultérieurement, en espagnol.

Le Comité a exprimé sa gratitude au Dr J. L. Powers, de Washington, et aux autres experts dont le concours a permis de mener à bien ce travail; à son avis, le volume en préparation complètera utilement la première édition de la Pharmacopée internationale et rendra directement service aux laboratoires spécialisés dans le contrôle qualitatif des préparations pharmaceutiques. En ce qui concerne les réactifs mentionnés dans les monographies de la deuxième édition et ne figurant pas dans ce volume spécial, le Comité a proposé que le Secrétariat prépare des textes de spécifications pour les faire figurer dans la deuxième édition de la Ph.I.

#### 4. CENTRE DES SUBSTANCES CHIMIQUES DE REFERENCE

Le Comité s'est déclaré extrêmement satisfait du travail accompli dans les laboratoires de l'Association pharmaceutique suédoise de Stockholm par le Centre OMS des Substances chimiques de Référence, qui, donnant suite aux recommandations des comités d'experts précédents,<sup>1</sup> a constitué une collection de treize substances de référence devant servir d'étalons pour la détermination des points de fusion. Cette collection s'ajoute à celle qui existait déjà<sup>2</sup> et représente aussi le fruit d'essais concertés effectués dans des laboratoires de différents pays.

A ses précédentes sessions, le Comité avait décidé que le Centre devrait étudier la possibilité d'établir des préparations de référence pour les stéroïdes suivants : cortisone (acétate de), désoxycorticostérone (acétate de), diénestrol, diéthylstilboestrol, estradiol (benzoate de), éthinyl estradiol, éthistérone, hydrocortisone, hydrocortisone (acétate d'), hydrocortisone (succinate sodique d'), liothyronine sodique, méthyltestostérone, prednisolone, prednisone, progestérone, testostérone (propionate de). Le Centre a maintenant entrepris ce travail en collaboration étroite avec la Pharmacopoeia Convention des Etats-Unis.

---

<sup>1</sup> Seizième rapport, section 9 (WHO/Pharm/351), 17ème rapport, section 5 (WHO/Pharm/377), et 18ème rapport, section 3 (WHO/Pharm/386) du Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques.

<sup>2</sup> Ph.I., première édition, supplément, appendice 17.

Le Secrétariat a envoyé aux membres des commissions des pharmacopées nationales et à ceux du Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques une lettre leur soumettant les trois questions suivantes :

- "...a) quelles sont les substances chimiques de référence qui figurent dans l'édition actuelle de votre pharmacopée nationale ?
- b) quelles sont les substances chimiques de référence qu'il est envisagé d'inclure dans votre pharmacopée ou dans tout autre recueil de normes de votre pays ?
- c) quelles sont, à votre avis, les substances chimiques de référence qui devraient être ajoutées à la collection du Centre OMS des Substances chimiques de Référence ? ..."

Les réponses reçues sont nettement en faveur de la proposition tendant à enrichir la collection internationale de substances chimiques de référence; il apparaît d'autre part que, dans certains pays, la préparation de base, après essai chimique, est utilisée comme substance de référence pour l'épreuve spectrophotométrique des préparations "dosées" (solutés injectables ou comprimés). L'analyse des réponses a montré aussi qu'outre les stéroïdes il serait intéressant de préparer des substances de référence pour l'acide folique, la cyanocobalamine, la digoxine, l'ergocalciférol et le tartrate d'ergotamine. Les laboratoires nationaux de contrôle qualitatif seront invités à donner leur avis sur les autres substances qu'il conviendrait d'ajouter à la collection existante.

Le Comité a étudié le rapport sur les substances de référence pour la détermination des points de fusion et il en a recommandé la publication dans le Bulletin de l'OMS. Il a proposé les additions suivantes : a) directives destinées aux laboratoires participant aux essais concertés; b) tableaux des valeurs obtenues par les différents laboratoires participants; c) données actuelles sur la pureté des substances. Le Comité a également recommandé que lorsque les substances seraient disponibles, une annonce soit publiée dans la Chronique de l'OMS et communiquée aux rédacteurs en chef des périodiques pharmaceutiques nationaux.

#### 4.1 Spectrophotométrie : substances chimiques de référence ou standardisation des appareils

Le Comité a étudié des communications mettant en parallèle, du point de vue de la commodité, de la sûreté et de la nécessité, le recours à des substances de référence spéciales et l'emploi des données absolues - longueurs d'onde et taux d'absorption - publiées dans les tables de constantes. Il a été reconnu que ces données ne pouvaient être utilisées qu'avec des instruments étalonnés à l'aide de substances permanentes non spécifiques.

Le Comité a noté qu'on avait le choix entre divers moyens - parmi lesquels le filtre de verre à l'holmium (dont l'usage n'est pas encore généralisé) - pour réaliser l'étalonnage de longueur d'onde d'un spectrophotomètre mais qu'aucun moyen entièrement satisfaisant n'existait encore pour l'étalonnage d'absorption dans toute la partie du spectre utilisable. Or c'est précisément du point de vue de l'absorption que les instruments modernes accusent la plus grande variabilité. Après examen, le Comité a estimé que, pour le moment, le plus sage serait de fournir des substances de référence spécialement préparées afin de faciliter l'exécution des essais spectrophotométriques officiels dans tous les cas où aucun autre étalon n'est indiqué.

#### 5. DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES

Le Comité a noté que le Sous-Comité des Dénominations communes,<sup>1</sup> réuni du 8 au 11 novembre 1961, avait choisi 174 nouvelles dénominations qui seraient publiées prochainement dans une Liste de dénominations communes internationales proposées. Il a noté également que le Sous-Comité avait révisé et augmenté le texte des Directives générales régissant la formation des dénominations communes internationales, de façon à préciser les règles que doivent suivre tous ceux qui proposent une dénomination commune pour un nouveau produit. Le choix des dénominations communes internationales serait beaucoup plus facile si les autorités nationales, les fabricants, etc. se conformaient à ces directives générales pour faire leurs propositions. Le Comité a noté en outre que le Sous-Comité avait mis au point une nomenclature abrégée pour la désignation des radicaux inactifs (acides ou bases) dans les sels et les esters employés comme agents thérapeutiques.

---

<sup>1</sup> Onzième rapport du Sous-Comité des Dénominations communes du Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques (WHO/Pharm/394).

Le Comité s'est déclaré satisfait des dispositions prises pour aligner sur la terminologie de l'Union internationale de Chimie pure et appliquée, la nomenclature chimique servant à définir les substances pour lesquelles on adopte des dénominations communes internationales. Dans les cas où il n'existe aucune règle internationale, on utilisera la nomenclature systématique appliquée dans les index de Chemical Abstracts. C'est celle-ci qui sera suivie notamment dans la Liste récapitulative des dénominations communes internationales qui a été remise à l'imprimeur et dont la publication facilitera considérablement l'emploi de ces dénominations par les autorités nationales et autres organismes intéressés.

Le Comité s'est déclaré particulièrement satisfait du travail considérable que les membres du Sous-Comité avaient accompli pendant l'année, aussi bien par correspondance qu'au cours de la session. L'étude qu'ils ont faite de certains problèmes de base et la collaboration étroite qu'ils ont maintenue entre eux ont permis de publier un plus grand nombre de dénominations communes internationales qui sont immédiatement acceptées et utilisées dans le monde entier.

## 6. SERVICE D'INFORMATION

Le Comité a été informé que l'on s'employait à donner progressivement effet à certaines recommandations formulées en décembre 1956<sup>1</sup> par un Groupe d'étude de l'Emploi des Spécifications pour les Préparations pharmaceutiques. L'objet étant de fournir des renseignements utiles sur les nouvelles préparations pharmaceutiques aussitôt que possible après leur apparition sur le marché, le Comité a recherché les moyens d'obtenir ces renseignements qui peuvent être fournis principalement par les fabricants. Il a estimé que, pour cela, le Secrétariat et les membres du Tableau d'experts devraient essayer de se mettre en rapports avec le plus grand nombre possible de producteurs. Il conviendrait avant tout de montrer l'utilité générale du programme du point de vue de la santé publique et de préciser que les renseignements attendus pourraient être communiqués en trois temps, sur une période d'assez longue durée. La première tranche de renseignements, à fournir au moment où le médicament est mis en circulation, pourrait comprendre d'une part des données suffisantes pour

---

<sup>1</sup> Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn., 1957, 138.

identifier le produit, notamment certaines de ses caractéristiques physiques, et, d'autre part, tous les autres éléments qui, le cas échéant, figureraient dans la demande de dénomination commune internationale. La deuxième tranche, à fournir au plus tard au moment où la préparation est offerte sur les marchés étrangers, pourrait comprendre des indications précises sur les caractéristiques physiques, sur les méthodes d'essai pour les diverses présentations du produit, ainsi que des renseignements sur sa stabilité. Enfin, aussitôt que possible, par la suite, une troisième tranche apporterait des données complémentaires.

Le Comité a estimé que l'OMS, lorsqu'elle réunit ces données pour les communiquer aux autorités nationales de contrôle des médicaments, doit examiner si elles sont suffisantes pour permettre à un spécialiste des analyses de vérifier que la préparation possède bien les caractéristiques d'activité et de pureté annoncées. Le mieux peut-être serait de confier cet examen à un corps d'experts en relations permanentes avec l'Organisation. Le Comité a jugé indispensable que ces experts aient une expérience directe de l'analyse des médicaments. L'évaluation devrait se faire dans les plus brefs délais : normalement en quelques semaines. C'est là, semble-t-il, le seul moyen d'arriver à fournir les renseignements au moment où ils sont le plus nécessaires.

Le Comité a jugé que le service d'information envisagé déchargerait les laboratoires producteurs d'une tâche qui devient de plus en plus lourde : celle de fournir, à la demande des autorités nationales de contrôle, les renseignements permettant de procéder aux essais et d'accorder les autorisations d'importer. L'OMS pourrait donc se charger de mettre au point la documentation reçue et de répondre elle-même aux demandes qui lui parviendraient. En outre, le service envisagé permettrait aux organismes de contrôle qualitatif d'autoriser plus rapidement la mise en vente des produits dans les pays où ils sont exportés.

## 7. GROUPES SCIENTIFIQUES

Le Comité a examiné une proposition du Secrétariat faisant valoir que la spécialisation croissante des analyses pharmaceutiques imposait d'organiser, dans différents domaines, des réunions de petits groupes de spécialistes. Ces réunions auraient pour

but de passer en revue les méthodes d'analyse existantes et de soumettre au Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques les méthodes que ces spécialistes recommanderaient sur la base de leur expérience personnelle afin qu'elles soient exposées dans la Pharmacopée internationale et que leur application se généralise.

Le Comité a reconnu que ces réunions aideraient beaucoup à l'établissement de spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques et il a recommandé que des dispositions soient prises pour en organiser à partir de 1963. De l'avis du Comité, certaines de ces réunions devraient être consacrées aux méthodes générales d'analyse applicables à un grand nombre de produits tandis que les autres auraient pour objet d'élaborer des spécifications et des méthodes d'analyse pour tel ou tel groupe de produits. Parmi les méthodes générales d'analyse qui demandent à être étudiées, on peut citer le titrage en milieu non aqueux, les méthodes chromatographiques (chromatographie sur papier, séparation chromatographique, chromatographie en couche mince et chromatographie en phase gazeuse) et la spectrophotométrie.

Pour ce qui est des groupes de produits qui exigent des travaux spécialisés, les plus importants sont : les glucosides du coeur, les stéroïdes, les diurétiques non mercuriels et les pénicillines synthétiques. Le Comité a estimé que la réunion consacrée aux pénicillines synthétiques devrait être organisée en collaboration avec le Service de Standardisation biologique de l'OMS, car les méthodes envisagées relèvent à la fois de la microbiologie et de l'analyse pharmaceutique.

Le Comité a vivement recommandé que l'on organise deux de ces réunions en 1963 : l'une pour étudier le titrage en milieu non aqueux (en particulier des acides faibles) ou la chromatographie en couche mince, et l'autre pour étudier les glucosides du coeur ou les pénicillines synthétiques. Il attache beaucoup d'importance aux préparatifs de ces réunions et souhaiterait qu'ils commencent dans les premiers mois de 1962.

## 8. LISTE DE DOCUMENTS DE TRAVAIL NON PUBLIES

1. Bervenmark, H.  
Diding, N. A.  
Ohrner, B. Centre des substances chimiques de référence :  
Substances OMS de référence pour la détermination  
des points de fusion (WHO/Pharm/391 et Add.1)
2. Diding, N. Centre des substances chimiques de référence :  
Rapport d'activité pour 1961 (WHO/Pharm/392)
3. Hofmann, A. Ergotamine Tartrate : Specification for the substance  
and its preparations (WHO/Pharm/Ed.Sec./107)
4. Jakubczak, D. M.  
Morecambe, F. A. Evaluation of Calcein-Thymolphthalein mixed indicator  
for calcium titrations (WHO/Pharm/Ed.Sec./101 Add.2)
5. Maurina, F. A. Edetate titration : Determination of Calcium  
(WHO/Pharm/Ed.Sec./65)
6. Roushdi, I. M.  
Abdine, H.  
Sadek, W. Assay of some official iron and mercury salts  
complexometrically (WHO/Pharm/Ed.Sec./103)
7. Schöniger, W. Dosage des alloènes et d'autres éléments : Méthode  
du flacon d'oxygène (WHO/Pharm/Ed.Sec./105)
8. Slouf, A. Edetate Titration : Determination of Calcium  
(WHO/Pharm/Ed.Sec./101 Add.1)
9. Vacek, J. Edetate Titration : Determination of Calcium  
(WHO/Pharm/Ed.Sec./101)  
Edetate Titration : Determination of Bismuth  
(WHO/Pharm/Ed.Sec./102)  
Edetate Titration : Determination of Mercury  
(WHO/Pharm/Ed.Sec./104)

## POLAROGRAPHIE

La polarographie est une méthode d'analyse électrochimique qui consiste à mesurer au niveau d'une microélectrode, l'intensité du courant produit par l'électrolyse d'une solution soumise à différentes tensions. Du polarogramme ainsi obtenu, on peut tirer des renseignements qualitatifs et quantitatifs sur les substances réductibles et oxydables par électrolyse. La gamme normale des concentrations des substances analysées va de  $10^{-2}$  à  $10^{-4}$  M.

En polarographie classique, la microélectrode est une électrode à gouttes de mercure (E. G. M.), c'est-à-dire une électrode formée par des gouttelettes uniformes de mercure s'échappant d'un tube capillaire qu'alimente un réservoir de mercure. L'électrode de référence généralement employée est une électrode à calomel saturée (E. C. S.), à grande surface. Lorsque la tension augmente dans la cuve, il ne circule qu'un courant résiduel très faible jusqu'à réduction ou oxydation de l'échantillon. A ce moment, l'intensité augmente, d'abord graduellement, puis presque linéairement en fonction de la tension, pour atteindre enfin une valeur limite, comme le montre le graphique ci-joint. Dans la première partie ascendante de la vague polarographique, l'accroissement d'intensité correspond à une diminution de la concentration de la substance électro-active à la surface de l'électrode. A mesure que la tension et l'intensité augmentent, cette concentration diminue encore jusqu'à une valeur minimale. L'intensité est alors limitée par la vitesse à laquelle la substance peut diffuser thermiquement de la masse de la solution vers la surface de la microélectrode. L'augmentation finale d'intensité est produite par la réaction de l'électrolyte de base. Cette forte concentration d'électrolyte est inerte dans les limites de tension des recherches. Elle empêche la substance réactive d'atteindre l'électrode par attraction électrostatique, de sorte que le courant-limite dépend exclusivement de la diffusion.

Courant de diffusion. Le courant-limite est la somme du courant résiduel et du courant de diffusion ( $i_d$ ). Le courant-limite, diminué du courant résiduel, indique la hauteur de vague, valeur qui mesure la vitesse de diffusion de la substance électro-active. Le courant de diffusion est directement proportionnel à la concentration de la substance électroactive dans l'échantillon, comme le montre l'équation d'Ilkovic

$$i_d = 708nD^{1/2} C_m^{2/3} t^{1/6}$$

dans laquelle  $i_d$  est l'intensité maximum, exprimée en microampères, obtenue immédiatement avant la chute de la goutte,  $n$  le nombre d'électrons nécessaire par molécule de substance électroactive,  $D$  son coefficient de diffusion exprimé en  $\text{cm}^2/\text{s}$ ,  $C$  la concentration exprimée en millimoles par litre,  $m$  le débit de mercure à l'électrode exprimé en  $\text{mg}/\text{s}$ , et  $t$  le temps de chute d'une goutte exprimé en secondes.

Selon l'équation d'Ilkovic, le courant de diffusion doit passer d'une valeur faible au moment où la goutte commence à se former à une valeur maximale pendant la chute de la goutte. Il doit alors retomber brusquement à la valeur faible pour augmenter à nouveau comme précédemment. En employant un enregistreur approprié, on obtient des vagues en dents de scie. Les enregistreurs à style encre sont suffisamment rapides pour suivre les variations d'intensité pendant la deuxième moitié de la chute d'une goutte, mais trop lents pour réagir à des variations soudaines et par conséquent n'indiquent pas que l'intensité tombe à près de zéro. La moyenne des oscillations du style encre ne correspond pas à l'intensité moyenne du courant produit pendant la chute de la goutte. Pour mesurer ce courant, c'est le maximum des oscillations qu'il faut prendre. Lorsqu'on emploie des instruments à galvanomètre ou des enregistreurs à style encre fonctionnant dans des conditions analogues à celles du galvanomètre, les vagues en dents de scie correspondent à des oscillations de part et d'autre de l'intensité moyenne. Dans ce cas c'est la moyenne des oscillations qui doit être prise pour mesure de l'intensité. Pour les polaregrammes obtenus de cette façon, l' $i_d$  de l'équation d'Ilkovic correspond à l'intensité moyenne, exprimée en microampères, pendant la chute de la goutte, et le coefficient 708 est remplacé par 607.

Contrôle du courant de diffusion. Si l'on examine l'équation d'Ilkovic, il apparaît qu'il convient de contrôler un certain nombre de variables pour s'assurer que le courant de diffusion est directement proportionnel à la concentration de la substance électroactive. A  $25^\circ$ , les coefficients de diffusion de solutions aqueuses de nombreux ions et molécules organiques augmentent de 1 à 2 pour cent chaque fois que la température s'élève de  $1^\circ\text{C}$ . Ainsi, la température de la cuve polarographique (généralement fixée à  $25^\circ\text{C}$ ) doit être maintenue à  $\pm 0,5^\circ$  près. Les grandeurs  $m$  et  $t$  dépendent des dimensions du capillaire et de la hauteur de la colonne de mercure au-dessus de l'électrode. Bien qu'on puisse comparer les résultats obtenus avec des capillaires

différents si le produit  $m^{2/3} t^{1/6}$  est connu, il est indiqué d'utiliser le même capillaire avec une hauteur de mercure constante, pour toute la série d'analyses. Le courant de diffusion est proportionnel à la racine carrée de la hauteur de la colonne de mercure. Il suffit d'employer un réservoir de mercure d'un diamètre supérieur à 4 cm pour éviter toute baisse sensible du niveau du mercure pendant une série d'opérations.

Le capillaire utilisé pour former l'électrode à gouttes de mercure a un calibre intérieur d'environ 0,03 à 0,05 mm et une longueur de 6 à 8 cm. La hauteur de la colonne de mercure, mesurée entre la pointe du capillaire et le sommet de la cuve à mercure, variera de 40 à 80 cm. Les valeurs exactes de la longueur du capillaire et de la hauteur de la colonne de mercure seront fixées par tâtonnement, de telle sorte qu'en circuit ouvert, le capillaire plongeant dans la solution d'épreuve, le temps de chute d'une goutte se situe entre 3 et 5 secondes.

L'intensité du courant pendant l'enregistrement du polarogramme est de l'ordre du microampère. En conséquence, les variations de concentration dans la masse de l'échantillon sont négligeables et l'on peut relever plusieurs polarogrammes sur le même échantillon sans différences appréciables.

Potentiel de demi-vague. Le potentiel de demi-vague ( $E_{1/2}$ ) se situe, sur le polarogramme, à mi-distance entre le niveau du courant résiduel et le palier du courant-limite. Ce potentiel caractérise la substance électroactive et il est indépendant de sa concentration et du capillaire utilisé. Il dépend, en revanche, de la composition de la solution et peut varier en fonction du pH, du milieu solvant adopté ou des agents complexants ajoutés à la solution. Le potentiel de demi-vague sert donc de critère pour l'identification qualitative d'un échantillon.

Le potentiel de l'électrode à gouttes de mercure est égal à la différence de tension par rapport au potentiel de l'électrode de référence, compte tenu de la chute ohmique  $iR$  dans la solution d'épreuve (cela est particulièrement important pour les solutions non aqueuses, qui en général présentent une forte résistance). Pour les potentiels mesurés à l'aide de l'électrode à calomel saturée, les indications chiffrées doivent être suivies de l'expression "par rapport à l'E. C. S.", ce qui permettra d'éviter des confusions avec les potentiels mesurés par rapport à des électrodes de référence différentes.

Elimination de l'oxygène dissous. Si l'on veut établir les polarogrammes pour des potentiels inférieurs à 0 volt par rapport à celui de l'E. C. S., il est indispensable d'éliminer l'oxygène de l'échantillon. La réduction de l'oxygène à l'E. G. M. s'effectue en deux étapes : eau oxygénée, puis eau. En laissant barboter dans l'échantillon de l'azote pur pendant 10 à 15 minutes immédiatement avant l'enregistrement de la vague, on abaisse la concentration d'oxygène à des taux négligeables. Afin d'éviter les pertes par évaporation, il faut que l'azote, avant d'être introduit dans la cuve, ait barboté dans une solution identique à l'échantillon. On peut obtenir dans le commerce un azote de qualité suffisante pour qu'il soit inutile de le purifier davantage.

Avant d'enregistrer le polarogramme, on prendra soin de retirer le tube de barbotage afin que l'azote s'écoule au-dessus de la solution. Il est indispensable en effet d'éviter dans la solution toute perturbation ou vibration pendant l'enregistrement, afin que l'intensité reste exclusivement commandée par la diffusion.

Mesure de la hauteur de vague. Pour tirer d'un polarogramme des renseignements quantitatifs, il faut mesurer la hauteur de la vague. Comme il s'agit de déterminer l'ordre de grandeur du courant de diffusion, la mesure doit se faire verticalement. Pour compenser le courant résiduel, on procède par extrapolation, en prolongeant le segment de la courbe précédant la vague jusqu'au-delà du point maximum de la vague. Lorsque la vague est bien formée et que l'extrapolation se fait parallèlement au palier du courant-limite, il n'y a aucune ambiguïté. Pour les vagues moins bien formées, on peut employer - sauf indication contraire - le procédé suivant. La courbe du courant résiduel et celle du courant-limite sont extrapolées linéairement, comme le montre le graphique ci-joint. La hauteur de vague est alors la distance qui sépare les deux droites obtenues, mesurée verticalement, au niveau du potentiel de demi-vague.

Méthode. LE MERCURE EST TOXIQUE. Il conviendra donc d'opérer dans un laboratoire bien aéré et de nettoyer toutes les éclaboussures de mercure.

Transvaser une partie de la dilution finale dans une cuve polarographique placée dans un bain-marie maintenu à 24,5 - 25,5°. Faire barboter de l'azote dans la solution pendant 10 à 15 minutes, afin d'éliminer l'oxygène. Amorcer le tube capillaire qui produit les gouttes de mercure, l'introduire dans la solution et régler le niveau du réservoir de mercure. Diriger le courant d'azote au-dessus de la solution et enregistrer le polarogramme dans les limites de tension indiquées, en utilisant la sensibilité requise (enregistreur ou galvanomètre) pour obtenir une vague convenable. Mesurer la hauteur de la vague et - sauf indication contraire - la comparer avec une courbe d'étalonnage obtenue dans les mêmes conditions que pour l'échantillon, avec des solutions de même composition.

## BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

Ilving, P. J., "Application of Polarography to Organic Analysis" in Organic Analysis Interscience Publishers, Inc., New York, 1954, Vol. II, p. 195

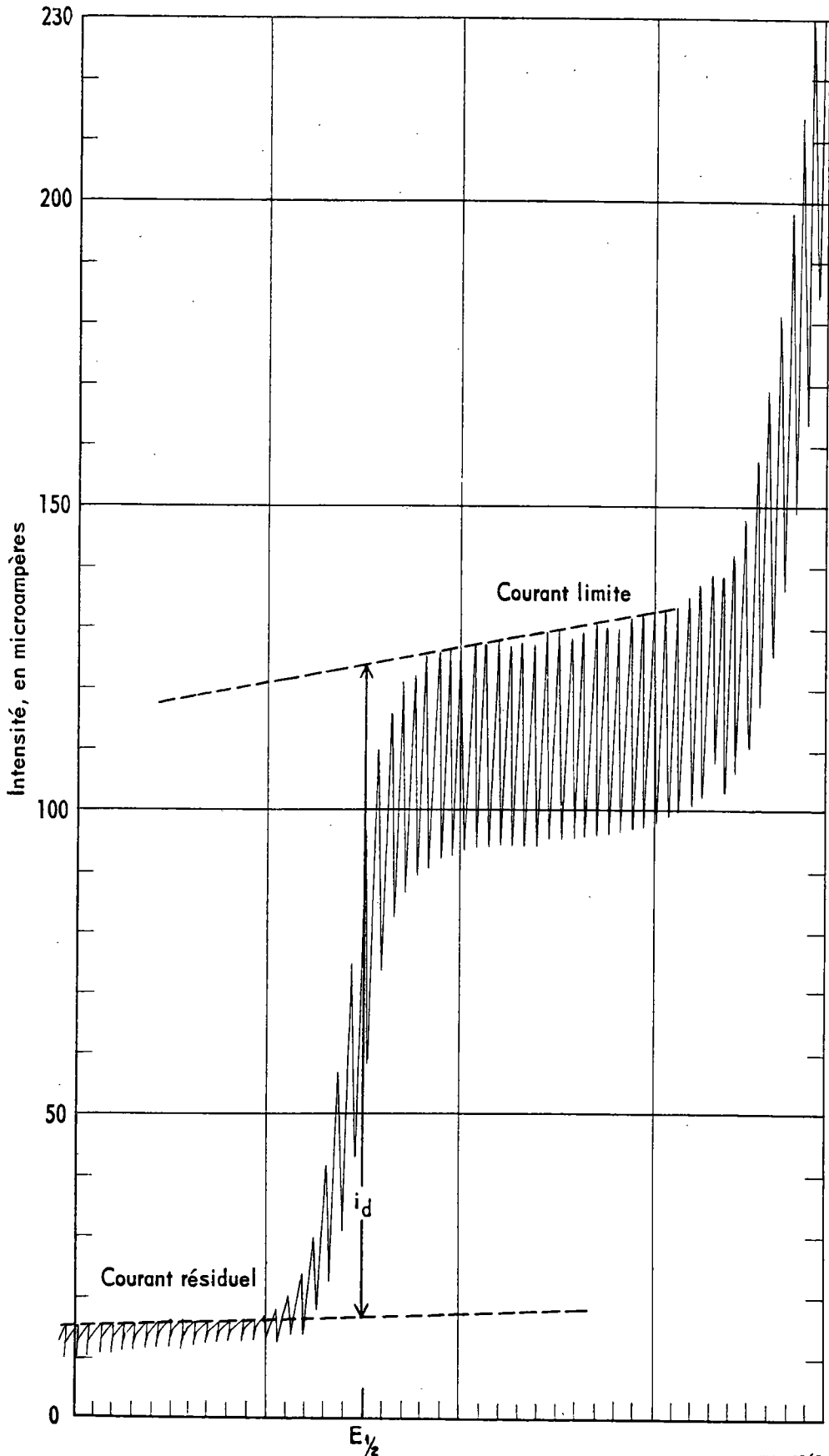
Kolthoff, I. M. & J. J. Lingane, Polarography, 2nd ed., Interscience Publishers, Inc., New York, 1952

Müller, O. H., "Polarography" in A. Weissberger (ed.), Physical Methods of Organic Chemistry, 2nd ed., Interscience Publishers, Inc., New York, 1949, Part II, p. 1785

Note : Il convient de se reporter à l'article de O. H. Müller tel qu'il figure dans la troisième édition de l'ouvrage. La référence exacte n'a pu être obtenue à temps.

## NOTE RELATIVE AU GRAPHIQUE :

La monographie contiendra un graphique analogue au spécimen ci-joint.



Potentiel E, par rapport à celui de l'E.C.S.

WHO 2161

Vague caractéristique produite par une substance réductible

LISTE RECAPITULATIVE PROVISOIRE DES ADDITIONS  
DEVANT FIGURER DANS LA DEUXIEME EDITION DE LA  
PHARMACOPEE INTERNATIONALE (Ph.I)

Acétazolamide

Acétazolamide (comprimés)

Acétazolamide sodique (injectable)

Adonis Vernalis

Aloès

Benzathine pénicilline

Bendrofluazide

Bacitracine

Bémégride

Bénoxinate (chlorhydrate de, solution ophtalmique)

Bétazole (chlorhydrate de)

Bétazole (chlorhydrate de, injectable)

Béthanéchol (chlorure de)

Béthanéchol (chlorure de, injectable)

Béthanéchol (chlorure de, comprimés)

Busulfan

Busulfan (comprimés)

Calcium (édétate disodique de)

Calcium (édétate disodique de, injectable)

Cétylpyridinum (chlorure de)

Chloramphénicol (palmitate de)

Chlormérodriane (comprimés)

Chlorméthine (chlorhydrate de)

Chlorméthine (injectable)

Chlorothiazide

Chlorothiazide (comprimés)

Chlorphéniramine (maléate de)

Chlorphéniramine (maléate de, injectable)  
Chlorphéniramine (maléate de, comprimés)  
Corticotrophine  
Cyclizine (chlorhydrate de)  
Cyclizine (chlorhydrate de, comprimés)  
Cyclobarbitol calcique  
Cyclobarbitol calcique (comprimés)  
Dextromoramide  
Diaphénylsulfone  
Diaphénylsulfone (comprimés)  
Diatrizoate sodique  
Diatrizoate sodique (injectable)  
Dimenhydrinate  
Diprophylline  
Doxylamine (succinate de)  
Doxylamine (succinate de, comprimés)  
Edrophonium (chlorure d')  
Edrophonium (chlorure d', injectable)  
Fer (gluconate ferreux)  
Fludrocortisone (acétate de)  
Fludrocortisone (comprimés)  
Gluthétimide  
Glycobiarsol  
Glycobiarsol (comprimés)  
Griséofulvine  
Hélium  
Hydrochlorothiazide  
Hydralazine (chlorhydrate d')  
Hydralazine (comprimés)  
Hydrocortisone (hydrogéo-succinate d', injectable)  
Hydrocortisone (succinate sodique d', injectable)

Iodipamide méthylglucamine (injectable)  
Isoflurophate  
Isoflurophate (solution ophtalmique)  
Krameria (racine) (pour mettre au point une méthode générale de dosage des tanins dans les simples)  
Levallorphanne (tartrate de)  
Levallorphanne (tartrate de, injectable)  
Lucanthone (chlorhydrate de)  
Lucanthone (comprimés)  
Mécamylamine (chlorhydrate de)  
Mécamylamine (chlorhydrate de, comprimés)  
Méchloréthamine (chlorhydrate de, injectable)  
Méclizine (chlorhydrate)  
Méclizine (chlorhydrate de, comprimés)  
Mentha piperita (feuilles) (pour mettre au point une méthode générale de dosage des huiles volatiles dans les simples)  
Méphentermine (sulfate de)  
Méphentermine (sulfate de, injectable)  
Méphobarbital  
Méphobarbital (comprimés)  
Méprobamate  
Méprobamate (comprimés)  
Méralluride  
Mercaptoméline  
Mercaptopurine  
Mercaptopurine (comprimés)  
Méthylène (bleu de)  
Méthylène (bleu de, injectable)  
Méthylergométrine (maléate de)  
Méthylergométrine (injectable)  
Néomyeïne  
Nitrofurantoïne

Nitrofurantoïne (comprimés)  
Noscapine  
Novobiocine calcique  
Novobiocine sodique  
Novobiocine sodique (comprimés)  
Nystatine  
Nystatine (comprimés)  
Papavérine (sulfate de)  
Paraméthadione  
Paraméthadione (capsules)  
Pentamidine (isothionate de)  
Pentamidine (injectable)  
Phénindamine (tartrate de)  
Phénindamine (comprimés)  
Phénoxymétholpénicilline  
Phénoxyméthylpénicilline calcique  
Phénoxyméthylpénicilline potassique  
Phénoxyméthylpénicilline (comprimés)  
Phénylbutazone  
Phentolamine méthanesulfonate  
Phentolamine méthanesulfonate (injectable)  
Pholcodine  
Phytonadione  
Phytonadione (comprimés)  
Pipérazine (adipate de)  
Pipérazine (adipate de, comprimés)  
Pipérazine (citrate de)  
Pipérazine (phosphate de)  
Pipérazine (phosphate de, comprimés)  
Pipérocaïne (chlorhydrate de)  
Pipérocaïne (chlorhydrate de, injectable)

Polyéthylèneglycol 400 (pour préparation injectable)  
Polyoxyl 40 (stéarate de)  
Polysorbate 80  
Pralidoxine (iodure de)  
Prednisolone  
Prednisolone (comprimés)  
Prednisolone (acétate de)  
Prednisone  
Prednisone (comprimés)  
Prednisone (acétate de)  
Probénécide  
Probénécide (comprimés)  
Prochlorpérazine (dimaléate de)  
Prochlorpérazine (dimaléate de, injectable)  
Prochlorpérazine (dimaléate de, comprimés)  
Procyclidine (chlorhydrate de)  
Procyclidine (comprimés)  
Propanthéline (bromure de)  
Propanthéline (bromure de, injectable)  
Propanthéline (bromure de, comprimés)  
Propylène-glycol  
Propylhédérine  
Psyllium (graines) (pour mettre au point une méthode générale de détermination du facteur de gonflement des simples)  
Pyridostigmine (bromure de)  
Pyridostigmine (bromure de, comprimés)  
Pyridostigmine (bromure de, injectable)  
Résérpine  
Séné (feuilles)  
Séné (follicules)  
Sénéga (racine) (pour mettre au point une méthode générale de dosage des saponines dans les simples)  
Sodium (fluorure de)

Sodium (lévothyroxine de)  
Sodium (lévothyroxine de, comprimés)  
Sodium (liothyronine de)  
Sodium (liothyronine de, comprimés)  
Solasulfone (Solapsone)  
Sulfacétamide sodique  
Sulfaméthoxypyridazine  
Sulfaméthoxypyridazine (comprimés)  
Sulfisoxazole  
Sulfisoxazole (comprimés)  
Sulfisoxazole, acétylé  
Sulfisoxazole (diéthanolamine de)  
Sulfisoxazole (diéthanolamine de, injectable)  
Sulfoxone sodique  
Sulfoxone sodique (comprimés)  
Testostérone (cyclopentylpropionate de)  
Testostérone (cyclopentylpropionate, injectable)  
Testostérone (éнанthate de)  
Testostérone (éнанthate de, injectable)  
Thiamylal sodique (injectable)  
Tolbutamide  
Tolbutamide (comprimés)  
Triméthaphan (camphorsulfonate de)  
Triméthaphan (camphorsulfonate de, injectable)  
Warfarine sodique  
Warfarine sodique (injectable)  
Warfarine sodique (comprimés)  
Zoxazolamine