

1315

5417



Rapport d'activités pour 1984

par

MM. Abrahamsson et B. Öhrner

Table des matières

	<u>Pages</u>
Distribution de substances de référence en 1984	2
Etablissement de substances de référence en 1984	2
Travaux effectués en 1984 sur de nouvelles substances de référence	2
Essais de stabilité	2
Travaux en cours et travaux futurs	3
Questions administratives et financières	3
Remerciements	3
Appendice 1. Distribution de substances chimiques de référence en 1984	5
Appendice 2. Liste des substances chimiques internationales de référence établies en 1984	6
Appendice 3. Liste des substances chimiques internationales de référence disponibles	7
Appendice 4. Essais de stabilité - Rapport d'analyse	10
Appendice 5. Substances chimiques internationales de référence - Liste prévisionnelle pour 1985	21
Appendice 6. Digoxine, N° de contrôle 377011 - Rapport du réexamen	22
Appendice 7. Flucytosine, N° de contrôle 184121 - Rapport d'analyse	23
Appendice 8. Fluorouracil, N° de contrôle 184122 - Rapport d'analyse	27
Appendice 9. Chlorhydrate de procarbazine, N° de contrôle 184120 - Rapport d'analyse	31

* Pour des raisons techniques, les appendices 6 à 9 n'ont été établis qu'en anglais.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Distribution de substances de référence en 1984

En 1984, le Centre a distribué à des laboratoires de contrôle de 47 pays 2643 paquets de substances chimiques internationales de référence et 20 séries de substances de référence pour la détermination du point de fusion. Ces chiffres représentent une augmentation de 12 % par rapport aux chiffres de 1983. Les cinq substances les plus fréquemment demandées en 1984 ont été, dans l'ordre, l'ampicilline, le trihydrate d'ampicilline, le sel d'ammonium de l'épitétracycline, la prednisolone et la cloxacilline sodique. On trouvera à l'appendice 1 des détails sur la distribution des diverses substances de référence.

Etablissement de substances de référence en 1984

Conformément à la procédure recommandée par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques dans son vingt-cinquième rapport (Série de Rapports techniques N° 567), le Centre a établi en 1984 13 substances chimiques internationales de référence, dont on trouvera la liste à l'appendice 2. Parmi ces substances, la carbénicilline monosodique, l'hydrocortisone, l'ouabaïne et la prednisolone sont des lots de remplacement pour des substances chimiques internationales de référence déjà existantes dont les réserves se sont épuisées. On notera que la nouvelle substance de référence pour la carbénicilline est constituée de carbénicilline monosodique, moins hygroscopique et plus stable que le sel disodique utilisé auparavant.

On trouvera à l'appendice 3 une liste complète de toutes les substances chimiques internationales de référence détenues par le Centre en janvier 1985, avec indication de la quantité de substance contenue dans chaque unité de conditionnement et du numéro de contrôle des lots actuels. La liste comprend également quatre substances mentionnées ci-dessous, dont on peut prévoir qu'elles seront officiellement adoptées au cours du premier semestre de 1985.

Travaux effectués en 1984 sur de nouvelles substances de référence

Le Centre a poursuivi ses travaux en vue de fournir les nouvelles substances de référence qui seront nécessaires pour accompagner les spécifications de la troisième édition de la Pharmacopée internationale. En 1984, l'analyse des nouvelles substances de référence suivantes a été réalisée : flucytosine, fluorouracil et chlorhydrate de procarbazine. Les rapports d'analyse pour ces substances figurent aux appendices 7, 8 et 9 respectivement. Ces trois substances ont été jugées convenables pour l'usage auquel elles sont destinées et il est par conséquent proposé de les adopter comme substances chimiques internationales de référence.

Les réserves de substances chimiques internationales de référence pour la digoxine (N° de contrôle 478011) étant presque épuisées, il a été décidé de réexaminer un lot de digoxine que le Centre a obtenu en 1977 et qui avait été gardé en réserve pour une éventuelle utilisation future. L'analyse initiale, qui figure à l'appendice 8 du document WHO/PHARM/78.494, indiquait que la substance était satisfaisante pour l'usage auquel elle était destinée. Le réexamen n'ayant montré aucun signe de dégradation, il est proposé que la substance portant le N° de contrôle 377011 soit maintenant adoptée comme substance chimique internationale de référence pour la digoxine. Les résultats du réexamen de ce lot figurent à l'appendice 6 du présent rapport.

Essais de stabilité

Chaque année, un certain nombre des substances chimiques internationales de référence détenues par le Centre sont réexaminées afin de contrôler leur stabilité pendant le stockage. En 1984, le réexamen a porté sur la plupart des stéroïdes et sur les pénicillines de la collection ainsi que sur quelques autres substances.

Le choix des méthodes d'analyse à utiliser pour la surveillance de la stabilité exige une mûre réflexion. Il dépend bien entendu de la nature de la substance concernée mais d'une façon générale, le principe est d'utiliser des méthodes hautement reproductibles et de s'en tenir le plus possible aux mêmes méthodes et dans les mêmes conditions expérimentales pour le réexamen d'une substance de référence que lors de l'analyse initiale. L'influence des erreurs

analytiques sera ainsi limitée et on pourra déceler précocement le début d'une éventuelle dégradation de la substance. Il est toutefois judicieux d'examiner de temps à autre les progrès de la chimie analytique et d'adopter de nouvelles méthodes si on les juge plus informatives ou plus commodes.

En 1984, le Centre a adopté de nouvelles méthodes pour l'essai de la stabilité de plusieurs substances, notamment la chromatographie liquide à haute performance et l'analyse thermique différentielle pour l'estimation de la pureté des substances ainsi qu'une méthode de titrage mercurimétrique pour les pénicillines. Cette dernière méthode donne également une estimation des produits de dégradation présents dans les pénicillines examinées. Dans plusieurs cas, des modifications de méthodes déjà utilisées ont été adoptées. Comme on pouvait le prévoir, les résultats obtenus avec les nouvelles méthodes diffèrent quelque peu de ceux obtenus dans l'analyse initiale. Toutefois, dans aucun cas les nouveaux résultats n'ont indiqué que la substance de référence ne convenait plus pour l'usage auquel elle est destinée. Dans quelques cas, les nouvelles données ont entraîné de légères modifications des certificats d'analyse. Dans quelques autres cas, lorsqu'il n'est pas absolument certain que les différences observées sont entièrement dues au changement de méthodes d'analyse, on procédera à un réexamen plus fréquent des substances.

On trouvera à l'appendice 4 les résultats obtenus lors du réexamen d'une substance ainsi que les résultats de certains travaux antérieurs. On peut obtenir auprès du Centre des détails concernant les méthodes utilisées.

Travaux en cours et travaux futurs

Le Centre poursuit l'établissement des substances chimiques de référence nécessaires pour accompagner les spécifications figurant dans la troisième édition de la Pharmacopée internationale. Il manque encore 11 substances pour le volume 2, mais pour la plupart d'entre elles les travaux d'analyse sont presque achevés. Pour accompagner les spécifications figurant dans le volume 3, il faut encore 43 nouvelles substances de référence. De plus, au moins 4 substances chimiques internationales de référence actuelles devront être remplacées par de nouveaux lots au cours de l'année à venir. Il s'agit donc là d'une tâche considérable. Le Centre fera de son mieux pour effectuer ces travaux le plus rapidement possible, mais compte tenu des ressources limitées dont il dispose actuellement, on peut raisonnablement prévoir qu'il faudra au moins trois ans pour venir à bout du programme actuel de travail. En conséquence, il pourrait aussi être nécessaire, au moins dans l'immédiat, de s'abstenir de remplacer les substances chimiques internationales de référence dont les réserves se sont épuisées, s'il s'agit de substances qui ne sont pas jugées indispensables pour la troisième édition de la Pharmacopée internationale. On trouvera à l'appendice 5 une liste des substances de référence que le Centre devra établir, avec indication des substances déjà à l'étude. Toute aide que le Centre pourrait recevoir, que ce soit par la fourniture et/ou l'examen des substances restantes, sera bienvenue.

Questions administratives et financières

Le Centre a noté avec satisfaction que le Secrétariat de l'OMS avait donné suite à une résolution de la Trente-Sixième Assemblée mondiale de la Santé (WHA36.15) et avait pris contact avec un certain nombre d'organisations internationales (GATT, UPU et CCC) en vue d'obtenir leur soutien pour que soit facilitée la distribution des substances chimiques internationales de référence aux Etats Membres de l'OMS, sans trop de retards dus aux formalités douanières et administratives. L'OMS a communiqué au Centre la réponse de l'une de ces organisations, le Conseil de Coopération douanière, qui indique que cette question est fort compliquée et ne pourra être résolue avant un certain temps, ce que le Centre admet bien volontiers.

Les problèmes financiers mentionnés dans le précédent rapport annuel du Centre ne se sont guère améliorés. Malgré une contribution supplémentaire du Siège de l'OMS, le déficit du Centre pour 1984 dépasse US \$160 000. La légère amélioration par rapport aux chiffres de l'année précédente est due à l'augmentation du prix des substances chimiques internationales de référence délivrées aux laboratoires privés, qui a été porté à US \$25 par paquet. Toutefois, la livraison aux laboratoires privés ne représente que 16 % de la distribution totale des substances. Le Centre a continué pendant toute l'année 1984 à délivrer gratuitement les substances chimiques internationales de référence aux laboratoires publics de contrôle des médicaments. Il se peut qu'il ne puisse plus se permettre de le faire à l'avenir.

Remerciements

Cette année, le Directeur du Centre souhaite d'abord exprimer ses remerciements les plus sincères à Mlle Siv Johansson, qui quitte maintenant le Centre pour prendre la direction d'un groupe pour les médicaments orphelins dans notre laboratoire hôte, le Laboratoire central de la Corporation nationale des Pharmacies suédoises. Mlle Siv Johansson a dirigé le travail de laboratoire au Centre pendant un très grand nombre d'années avec la plus grande compétence, et ce fut un tel plaisir de travailler avec elle qu'il ne fait aucun doute que la totalité du personnel du Centre, ainsi que les nombreux boursiers OMS et autres temporaires, se joignent à moi pour la remercier du fond du coeur et lui présenter tous nos voeux pour son nouveau travail.

Je voudrais également souhaiter la bienvenue à son successeur, Mme Monika Abrahamsson, qui vient de KabiVitrum, firme pharmaceutique de Stockholm, en espérant qu'elle appréciera de travailler pour l'OMS malgré les ressources parfois limitées dont nous disposons pour réaliser cet important travail.

Comme les années précédentes, le Centre souhaite exprimer ses plus sincères remerciements à M. C. A. Johnson, Directeur scientifique et Secrétaire de la Commission de la Pharmacopée britannique et membre du tableau consultatif d'experts de la Pharmacopée internationale et des préparations pharmaceutiques, pour l'intérêt indéfectible qu'il a manifesté pour notre travail et pour l'aide extrêmement précieuse qu'il a apportée au Centre en le conseillant sur diverses questions concernant l'établissement de nouvelles substances de référence. Enfin, le Centre souhaite exprimer sa plus vive gratitude à toutes les firmes pharmaceutiques qui l'ont aidé en lui fournissant des substances de référence et en participant aux travaux d'analyse. Cette année, nos remerciements vont en particulier à Hoffman-La Roche et à Sandoz, Bâle, Suisse, qui ont fourni les substances dont nous présentons ici les rapports d'analyse.

DISTRIBUTION DE SUBSTANCES CHIMIQUES DE REFERENCE EN 1984

Acéclidine, salicylate d'	1 échantillon	Fluphénazine, chlorhydrate de	15 échantillons
p-Acétamidobenzalazine	3 échantillons	Fluphénazine, décanoate de (dichlorhydrate)	18
Allopurinol	14 "	Fluphénazine, énantate de (dichlorhydrate)	10 "
Amino-3 pyrazole carboxamide-4, hémisulfate d'	7 "	Folique, acide	44 "
Amitryptiline, chlorhydrate d'	20 "	Furosémide	32 "
Ampicilline	98 "	Griséofulvine	39 "
Ampicilline sodique	61 "	Halopéridol	13 "
Ampicilline, trihydrate d'	92 "	Hydrochlorothiazide	20 "
Anhydrotétracycline, chlorhydrate d'	51 "	Hydrocortisone	49 "
Atropine, sulfate d'	26 "	Hydrocortisone, acétate d'	24 "
Azathioprine	7 "	(-)-(Hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-3 méthyl-2 alanine	9 "
Benzadol, chlorhydrate de	2 "	Ibuprofène	12 "
Benzobarbital	5 "	Imipramine, chlorhydrate d'	17 "
Benzylamine, sulfate de	4 "	Indométacine	20 "
Benzylpénicilline potassique	36 "	o-Iodohippurique, acide	3 "
Benzylpénicilline sodique	56 "	Lanatoside C	22 "
Béphenium, hydroxynaphtoate de	6 "	Lévodopa	19 "
Bétaméthasone	12 "	Lidocaïne	17 "
Bétanidine, sulfate de	5 "	Lidocaïne, chlorhydrate de	21 "
NN'-bis(xylol 2,3) anthranilamide	3 "	Méfénamique, acide	6 "
Bupivacaïne, chlorhydrate de	4 "	Métazide	1 "
Caféine	11 "	Méthaquealone	6 "
Carbénicilline monosodique	18 "	Méthylidopa	18 "
Chloramphénicol	59 "	Méthyltestostérone	22 "
Chloramphénicol, palmitate de	36 "	Méticilline sodique	18 "
Chloramphénicol, palmitate de (forme A)	14 "	Métronidazole	21 "
Chloro-5 méthylamino-2 benzophénone	8 "	Nafcilline	6 "
(Chloro-4 sulfamoyl-3 benzoyl)-2 benzoïque, acide	11 "	Nicotinamide	25 "
Chlorphénamine, hydrogénomaléate de	21 "	Nicotinique, acide	20 "
Chlorpromazine, chlorhydrate de	21 "	Ouabaïne	11 "
Chlortalidone	7 "	Oxacilline sodique	44 "
Cloxacilline sodique	62 "	Phénéticilline potassique	8 "
Cortisone, acétate de	33 "	Phénoxyméthylpénicilline	35 "
Dapsone	8 "	Phénoxyméthylpénicilline calcique	9 "
Désoxycortone, acétate de	12 "	Phénoxyméthylpénicilline potassique	43 "
Dexaméthasone	59 "	Phénytoïne	23 "
Dexaméthasone, acétate de	12 "	Prednisolone	64 "
Diazépam	25 "	Prednisolone, acétate de	36 "
Diazoxide	15 "	Prednisone	23 "
Dicloxacilline sodique	47 "	Prednisone, acétate de	14 "
Dicolinium, iodure de	3 "	Procaïne, chlorhydrate de	10 "
Dicoumarol	6 "	Progéstérone	34 "
Diéthylcarbamazine, dihydro- généocitrate de	13 "	Propicilline potassique	15 "
Digitoxine	27 "	Pyridostigmine, bromure de	13 "
Digoxine	47 "	Riboflavine	47 "
Epi-4 anhydrotétracycline, chlorhydrate d'	60 "	Rose Bengale sodique	- "
Epi-4 tétracycline, sel d'ammonium de l'	69 "	Sulfaméthoxazole	26 "
Ergométrine, hydrogénomaléate d'	43 "	Sulfaméthoxyypyridazine	12 "
Ergotamine, tartrate d'	35 "	Sulfanilamide	28 "
Estradiol, benzoate d'	20 "	Testostérone, propionate de	27 "
Estrone	18 "	Tétracycline, chlorhydrate de	41 "
Etacrynique, acide	6 "	Thioacétazone	3 "
Ethambutol, chlorhydrate d'	21 "	Thiodiamiline-4,4'	5 "
Ethinylestradiol	25 "	Tolbutamide	10 "
Ethistérone	14 "	Tolnaftate	9 "
Ethosuximide	12 "	Triméthoprime	26 "
Etocarlide	1 "	Triméthylguanidine, sulfate de	3 "
		Tubocurarine, chlorure de	7 "
		Vitamine A, acétate de (soluté)	46 "
		Warfarine	12 "

2 663 échantillons

Substances de référence pour le point de fusion : 20 séries de 13 substances.

LISTE DES SUBSTANCES CHIMIQUES INTERNATIONALES DE REFERENCE ETABLIES EN 1984

Substance de référence	Numéro de contrôle	Rapport d'analyse	Remarques
Atropine, sulfate d'	183111	WHO/PHARM/84.513 Appendice 5	-
Béphénium, hydroxynaphtoate de	183112	WHO/PHARM/84.513 Appendice 6	-
Bétaméthasone	183113	WHO/PHARM/84.513 Appendice 7	-
Carbénicilline monosodique	383043	WHO/PHARM/84.513 Appendice 8	Remplace le N° 276043
Chlortalidone	183114	WHO/PHARM/84.513 Appendice 9	-
Dapsone	183115	WHO/PHARM/84.513 Appendice 10	-
Hydrocortisone	283020	WHO/PHARM/84.513 Appendice 11	Remplace le N° 167020
Ibuprofène	183117	WHO/PHARM/84.513 Appendice 12	-
Métronidazole	183118	WHO/PHARM/84.513 Appendice 13	-
Ouabaïne	283026	WHO/PHARM/84.513 Appendice 14	Remplace le N° 167026
Prednisolone	283029	WHO/PHARM/84.513 Appendice 15	Remplace le N° 167029
Procaïne, chlorhydrate de	183119	WHO/PHARM/84.513 Appendice 16	-
Thiodianiline-4,4'	183116	WHO/PHARM/84.513 Appendice 17	-

LISTE DES SUBSTANCES CHIMIQUES INTERNATIONALES DE REFERENCE DISPONIBLES

1985

Informations générales

Les substances chimiques internationales de référence sont établies conformément à l'avis du Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques. Elles sont fournies principalement pour être utilisées dans des épreuves physiques et chimiques ainsi que dans des dosages décrits dans les spécifications pour le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques publiées dans la Pharmacopée internationale ou proposées sous forme de projets de monographies.

Les substances chimiques internationales de référence peuvent être utilisées également dans des épreuves et des dosages qui ne sont pas décrits dans la Pharmacopée internationale. Cependant, dans ce cas, il incombe à l'utilisateur ou à la Commission de la Pharmacopée, ou à toute autre autorité qui a prescrit l'utilisation de ces substances, de vérifier qu'elles conviennent à l'usage qui en est fait.

Le mode d'emploi et les données analytiques pour l'usage auquel elles sont destinées dans la spécification correspondante de la Pharmacopée internationale sont fournis dans les certificats joints aux substances distribuées. Des comptes rendus analytiques plus détaillés sur ces substances peuvent être obtenus sur demande auprès du Centre collaborateur de l'OMS pour les substances chimiques de référence.

Il est en général recommandé de conserver les substances à l'abri de la lumière et de l'humidité et de préférence à une température voisine de +5°C. Lorsque des conditions spéciales de stockage sont nécessaires, l'indication en est portée sur l'étiquette ou figure dans la notice jointe aux substances.

La stabilité des substances chimiques internationales de référence conservées au Centre est surveillée par des examens réguliers et, lorsque cela est nécessaire, les substances détériorées sont remplacées par de nouveaux lots. Des listes indiquant les numéros de contrôle des lots en cours sont publiées dans les rapports annuels du Centre et peuvent être obtenues sur demande.

Commandes de substances

Les commandes de substances chimiques internationales de référence doivent être envoyées à :

Centre collaborateur OMS pour les substances chimiques de référence
APOTEKSBOLAGET AB, Centrallaboratoriet
P.O. Box 3045
S-171 03 SOLNA
SUEDE (Télex : 115 53)

Le prix des substances chimiques internationales de référence est de US \$25.- par paquet et comprend l'expédition par avion. Le paiement à l'avance n'est pas exigé.

Les commissions des pharmacopées, les autorités nationales ou d'autres organisations procédant gratuitement au contrôle officiel de la qualité des médicaments peuvent recevoir les substances chimiques de référence à titre gracieux. Lorsqu'ils ne sont pas connus du Centre, il peut être demandé à ces organismes de faire la preuve de leur qualification à recevoir les substances gratuitement.

Les substances chimiques internationales de référence sont exclusivement fournies par paquets standards contenant la quantité indiquée sur la liste ci-dessous.

Substances de référence	Conditionnement	Numéro de contrôle du lot actuel
Acéclidine, salicylate d'	100 mg	172048
p-Acétamidobenzalazine	100 mg	171042
Allopurinol	100 mg	172049
Amino-3 pyrazole carboxamide-4, hémisulfate d'	100 mg	172050
Amitryptiline, chlorhydrate d'	100 mg	181101
Ampicilline	200 mg	274001
Ampicilline sodique	200 mg	274002
Ampicilline, trihydrate d'	200 mg	274003
Anhydrotétracycline, chlorhydrate d'	25 mg	180096
Atropine, sulfate d'	100 mg	183111
Azathioprine	100 mg	172060
Bendazol, chlorhydrate de	100 mg	173066
Benzobarbital	100 mg	172051
Benzylamine, sulfate de	100 mg	172052
Benzylpénicilline potassique	200 mg	180099
Benzylpénicilline sodique	200 mg	280047
Béphénium, hydroxynaphtoate de	100 mg	183112
Bétaméthasone	100 mg	183113
Bétanidine, sulfate de	100 mg	172053
NN'-bis (xylyl-2,3) anthranilamide	50 mg	173067
Bupivacaïne, chlorhydrate de	100 mg	172054
Caféine	100 mg	181102
Carbénicilline monosodique	200 mg	383043
Chloramphénicol	200 mg	379004
Chloramphénicol, palmitate de	1 g	175072
Chloramphénicol, palmitate de (forme A)	200 mg	175073
Chloro-5 méthylamino-2 benzophénone	100 mg	172061
(Chloro-4 sulfamoyl-3 benzoyl)-2 benzoiïque, acide	50 mg	181106
Chlorphénamine, hydrogénomaléate de	100 mg	182109
Chlorpromazine, chlorhydrate de	100 mg	178080
Chlortalidone	100 mg	183114
Cloxacilline sodique	200 mg	274005
Cortisone, acétate de	100 mg	167006
Dapsone	100 mg	183115
Désoxycortone, acétate de	100 mg	167007
Dexaméthasone	100 mg	279008
Dexaméthasone, acétate de	100 mg	168009
Diazépam	100 mg	172062
Diazoxide	100 mg	181103
Dicloxacilline sodique	200 mg	174071
Dicolinium, iodure de	100 mg	172055
Dicoumarol	100 mg	178077
Diéthylcarbamazine, dihydrogénocitrate de	100 mg	181100
Digitoxine	100 mg	277010
Digoxine	100 mg	478011
Epi-4 anhydrotétracycline, chlorhydrate d'	25 mg	180097
Epi-4 tétracycline, sel d'ammonium de l'	25 mg	180098
Ergométrine, hydrogénomaléate d'	50 mg	277012
Ergotamine, tartrate d'	50 mg	276013
Estradiol, benzoate d'	100 mg	167014
Estrone	100 mg	279015
Etaerynique, acide	100 mg	281056
Ethambutol, chlorhydrate d'	100 mg	179081
Ethinylestradiol	100 mg	167016
Ethistérone	100 mg	167017
Ethosuximide	100 mg	179088
Etocarlide	100 mg	172057
Flophénazine, chlorhydrate de	100 mg	176076
Flophénazine, décamate de (dichlorhydrate)	100 mg	182107
Flophénazine, énantiote de (dichlorhydrate)	100 mg	182108
Folique, acide	100 mg	277019
Ferosémide	100 mg	171044
Griséofulvine	200 mg	280040
Halopéridol	100 mg	172063
Hydrochlorothiazide	100 mg	179087
Hydrocortisone	100 mg	283020
Hydrocortisone, acétate d'	100 mg	280021
(-)-(Hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-3 méthyl-2 alanine	25 mg	179085
Ibuprofène	100 mg	183117

Substances de référence	Conditionnement	Numéro de contrôle du lot actuel
Imipramine, chlorhydrate d'	100 mg	172064
Indométacine	100 mg	178078
o-Iodohippurine, acide	100 mg	171043
Lanatoside C	100 mg	281022
Lévodopa	100 mg	172065
Lidocaïne	100 mg	181104
Lidocaïne, chlorhydrate de	100 mg	181105
Méfénamique, acide	100 mg	173068
Métazide	100 mg	172058
Méthaqualone	100 mg	173069
Méthyl dopa	100 mg	179084
Méthyltestostérone	100 mg	167023
Méticilline sodique	200 mg	274024
Métronidazole	100 mg	183118
Nafcilline sodique	200 mg	272025
Nicotinamide	100 mg	179090
Nicotinique, acide	100 mg	179091
Ouabaïne	100 mg	283026
Oxacilline sodique	200 mg	382027
Phénéticilline potassique	200 mg	167028
Phénoxyéthylpénicilline	200 mg	179082
Phénoxyéthylpénicilline calcique	200 mg	179083
Phénoxyéthylpénicilline potassique	200 mg	176075
Phénytoïne	100 mg	179089
Prednisolone	100 mg	283029
Prednisolone, acétate de	100 mg	167030
Prednisone	100 mg	167031
Prednisone, acétate de	100 mg	169032
Procaïne, chlorhydrate de	100 mg	183119
Progestérone	100 mg	167033
Propicilline potassique	200 mg	274034
Pyridostigmine, bromure de	100 mg	182110
Riboflavine	250 mg	382035
Rose Bengale sodique	100 mg	173070
Substances de référence pour le point de fusion (série de 13 substances dont la température de fusion va de +69°C à +263°C)	13 x 4 g	
Sulfaméthoxazole	100 mg	179092
Sulfaméthoxy pyridazine	100 mg	178079
Sulfanilamide	100 mg	179094
Testostérone, propionate de	100 mg	167036
Tétracycline, chlorhydrate de	200 mg	180095
Thioacétazone	100 mg	171046
Thiodianiline-4,4'	50 mg	183116
Toibutamide	100 mg	179086
Tolnaftate	100 mg	176074
Triméthoprim	100 mg	179093
Triméthylguanidine, sulfate de	100 mg	172059
Tubocurarine, chlorure de	100 mg	170037
Vitamine A, acétate de (soluté)	5 caps.*	581038
Warfarine	100 mg	168041

* Par capsule, environ 9 mg dans 250 mg d'huile.

ESSAIS DE STABILITE

Rapport d'analyse

La stabilité des substances chimiques internationales de référence pendant leur stockage est surveillée par un réexamen périodique des substances détenues par le Centre. Les résultats obtenus pour les substances réexaminées en 1984 sont résumés ci-dessous. On a aussi indiqué les résultats obtenus lors des réexamens précédents. Pour plus de commodité, on a adopté les abréviations suivantes :

DTA	Analyse thermique différentielle
ETSI	Total estimé des impuretés solides
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
KF	Méthode de Karl Fischer pour la détermination de la teneur en eau
PSA	Analyse de solubilité par phase
TLC	Chromatographie en couche mince

La valeur estimée des impuretés solides totales, obtenue par HPLC, est exprimée en aire %; lorsqu'elle est obtenue par DTA, elle est exprimée en mole % et par PSA en poids %. Les valeurs obtenues par titrage sont calculées par rapport à la substance desséchée ou anhydre.

Pour plus de détails sur les méthodes d'analyse utilisées, on peut s'adresser au Centre.

Ampicilline, N° de contrôle 274001

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/75.485, Appendice 4

Année d'examen :	1974	1978	1981	1984
pH, solution à 0,25 %	4,9	-	4,9	4,8
Eau (KF), %	0,8	-	0,3	0,5
ETSI (HPLC), aire %	-	0,5	0,6	0,5
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	1,0
Titrage (pénicillinase), %	99,9	-	98,7	-
Titrage (mercurimétrie), %	-	-	-	98,9

Ampicilline sodique, N° de contrôle 274002

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/75.485, Appendice 5

Année d'examen :	1974	1978	1981	1982	1984
pH, solution à 0,25 %	8,8	-	9,0	9,1	8,9
Eau (KF), %	1,2	-	0,9	0,7	1,3
ETSI (HPLC), aire %	-	2,2	-	2,3	2,6
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	-	4,5
Titrage (pénicillinase), %	96,6	-	95,7	95,5	-
Titrage (mercurimétrie), %	-	-	-	-	94,6

Ampicilline (trihydrate), N° de contrôle 274003

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/75.485, Appendice 6

Année d'examen :	1974	1978	1981	1982	1984
pH, solution à 0,25 %	5,1	-	5,1	5,1	5,1
Eau (KF), %	13,9	-	13,9	13,5	13,3
ETSI (HPLC), aire %	-	0,3	0,6	0,3	0,9
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	-	0,9
Titration (pénicillinase), %	98,5	-	99,0	-	-
Titration (mercurimétrique), %	-	-	-	-	98,6
PSA, %	1,0	-	-	-	-

Benzylpénicilline potassique, N° de contrôle 180099

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/81.508, Appendice 6

Année d'examen :	1980	1984
pH, solution à 2 %	6,2	6,2
Perte à la dessiccation, 105°C, %	0,04	0,11
ETSI (HPLC), aire %	< 1,0	0,5
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	0,15
Titration (pénicillinase), %	98,3	-
Titration (mercurimétrique), %	-	98,8

Benzylpénicilline sodique, N° de contrôle 280047

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/81.508, Appendice 7

Année d'examen :	1980	1984
pH, solution à 2 %	6,9	6,8
Perte à la dessiccation, 105°C, %	0,0	0,1
ETSI (HPLC), aire %	0,7	0,5
ETSI (PSA), %	0,8	-
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	0,2
Titration (pénicillinase), %	98,8	-
Titration (mercurimétrique), %	-	98,8

Chloramphénicol, N° de contrôle 379004

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/80.504, Appendice 5

Année d'examen :	1979	1984
Absorption UV à 278 nm, E(1 %, 1 cm)	294,5	295,3
ETSI (DTA), mole %	0,14	0,15
ETSI (HPLC), aire %	< 0,1	< 0,1

Chlorpromazine (chlorhydrate), N° de contrôle 178080

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/79.499, Appendice 4

Année d'examen :	1970	1984
Absorption UV, E(1 %, 1 cm)		
257 nm	1011	1003
310 nm	125	112
pH, solution à 1 %	4,1	4,3
ETSI (TLC), %	< 0,5	< 0,5
ETSI (DTA), mole %	0,37	0,33
Perte à la dessiccation, %	0,1	0,0

Cloxacilline sodique, N° de contrôle 274005

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/75.485, Appendice 7

Année d'examen :	1974	1978	1979	1982	1984
pH, solution à 2 %	-	-	-	5,9	5,9
pH, solution à 10 %	6,3	-	-	6,2	-
Eau (KF), %	4,2	-	4,0	3,8	4,0
ETSI (HPLC), aire %	-	0,5	-	0,9	1,0
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	-	0,7
Titrage (alcalimétrique), %	100,2	-	99,1	100,2	-
Titrage (mercurimétrique), %	-	-	-	-	98,9

Cortisone (acétate), N° de contrôle 167006

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/67.441, Appendice 1

Année d'examen :	1966	1975	1984
Absorption UV à 238 nm, E(1 %, 1 cm)	402	404	396
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,2	-
TLC	3 taches secondaires	2 taches secondaires	3 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	0,3
ETSI (PSA), %	<0,5	-	-

Désoxycortone (acétate), N° de contrôle 167007

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/66.431, Appendice 1

Année d'examen :	1965	1975	1980	1984
Absorption UV à 242 nm, E(1 %, 1 cm)	456	452	-	455
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,1	-	-
ETSI (DTA), mole %	-	-	0,67	0,73
TLC	0 tache secondaire	0 tache secondaire	-	2 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	-	0,2
ETSI (PSA) %	<1	-	-	-

Dexaméthasone, N° de contrôle 279008

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/80.504, Appendice 6

Année d'examen :	1979	1984
Absorption UV à 239 nm, E(1 %, 1 cm)	392	396
Perte à la dessiccation, %	0,1	-
TLC	3 taches secondaires	4 taches secondaires
ETSI (TLC) %	1	-
ETSI (HPLC), aire %	1,0	1,1
ETSI (PSA), %	0,8	-

Dexaméthasone (acétate), N° de contrôle 168009

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/69.452, Appendice 2

Année d'examen :	1968	1975	1984
Absorption UV à 239 nm E(1 %, 1 cm)	355	355	355
Perte à la dessiccation, %	0,1	0,2	0,1
TLC	2 taches secondaires	2 taches secondaires	4 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	2,3
ETSI (PSA), %	1,4	-	1,8 ± 0,2

Dicloxacilline sodique, N° de contrôle 174071

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/74.478, Appendice 5

Année d'examen :	1974	1982	1984
pH, solution à 1 %	5,6	5,9	5,8
Eau (KF), %	3,8	3,9	3,8
ETSI (HPLC), aire %	-	0,3	0,4
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	0,6
Titrage (alcalimétrique), %	99,5	99,7	-
Titrage (mercurimétrique), %	-	-	99,5

Estradiol (benzoate), N° de contrôle 167014

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/66.431, Appendice 5

Année d'examen :	1965	1975	1984
Absorption UV à 230 nm, E(1 %, 1 cm)	507	508	510
Perte à la dessiccation, %	0,1	0,2	-
TLC	0 tache secondaire	2 taches secondaires	3 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	1,2
ETSI (PSA), %	0,5	-	-

Estrone, N° de contrôle 279015

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/79.499, Appendice 6

Année d'examen :	1978	1984
Absorption UV à 281 nm, E(1 %, 1 cm)	784	774
Perte à la dessiccation, %	0,0	-
TLC	2 taches secondaires	4 taches secondaires
ETSI (TLC), %	0,2	-
ETSI (HPLC), aire %	<0,2	0,1
ETSI (PSA), %	0,6	-

Ethinylestradiol, N° de contrôle 167016

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/67.441, Appendice 2

Année d'examen :	1966	1975	1980	1984
Absorption UV à 281 nm, E(1 %, 1 cm)	72	71	-	72
Perte à la dessiccation, %	0,1	0,4	-	-
ETSI (DTA), mole %	-	-	0,44	0,53
TLC	1 tache secondaire	1 tache secondaire	-	1 tache secondaire
ETSI (HPLC), aire %	-	-	-	0,5
ETSI (PSA), %	0,5	-	-	-

Ethistérone, N° de contrôle 167017

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/66.431, Appendice 2

Année d'examen :	1965	1975	1984
Absorption UV à 242 nm, E(1 %, 1 cm)	525	521	522
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,3	-
TLC	2 taches secondaires	2 taches secondaires	3 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	0,5
ETSI (PSA), %	0,5	-	-

Méthylidopa, N° de contrôle 179084

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/80.504, Appendice 10

Année d'examen :	1979	1984
Absorption UV à 280 nm, E(1 %, 1 cm) (anhydre)	133,4	132,0
Eau (KF), %	11,5	11,5
ETSI (HPLC), aire %	0,2	0,2

Méthylestostérone, N° de contrôle 167023

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/420.64, Appendice 3

Année d'examen :	1964	1975	1980	1984
Absorption UV à 242 nm, E(1 %, 1 cm)	541	540	-	537
Perte à la dessiccation, %	0,3	1,2	-	0,8
ETSI (DTA), mole %	-	-	0,5	0,6
TLC	1 tache secondaire	2 taches secondaires	-	-
ETSI (HPLC), aire %	-	-	-	0,2
ETSI (PSA), %	0,2	-	-	-

Méticilline sodique, N° de contrôle 274024

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/74.478, Appendice 9

Année d'examen :	1974	1978	1984
pH, solution à 10 %	6,3	-	-
pH, solution à 1,0 %	-	-	6,0
Eau (KF), %	4,7	-	4,6
ETSI (HPLC), aire %	-	0,0	0,2
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	0,4
Titrage (alcalimétrique), %	99,9	-	-
Titrage (mercurimétrique), %	-	-	99,5

Nafcilline sodique, N° de contrôle 272025

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/72.471, Appendice 6

Année d'examen :	1972	1978	1979	1984
pH, solution à 3 %	6,3	-	6,2	6,2
Eau (KF), %	4,0	-	4,3	4,2
ETSI (HPLC), aire %	-	0,0	-	0,1
ETSI (PSA), %	1,0	-	-	-
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	0,3
Titration (alcalimétrique), %	99,9	-	99,8	-
Titration (mercurimétrique), %	-	-	-	99,1

Oxacilline sodique, N° de contrôle 382027

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/83.510, Appendice 8

Année d'examen :	1982	1984
pH, solution à 1 %	5,7	5,6
Eau (KF), %	4,3	4,5
ETSI (HPLC), aire %	1,1	1,0
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	0,3
Titration (alcalimétrique), %	100,0	-
Titration (mercurimétrique), %	-	99,4
ETSI (PSA), %	0,9	-

Phénéticilline potassique, N° de contrôle 167028

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/68.448, Appendice 7

Année d'examen :	1967	1974	1977	1978	1982	1984
pH, solution à 10 %	6,1	6,1	6,2	-	-	-
pH, solution à 1 %	-	-	-	-	5,9	5,8
Eau (KF), %	0,5	0,9	0,6	-	0,3	0,4
ETSI (HPLC), aire %	-	-	-	0,4	0,5	0,6
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	-	-	0,6
Titration (pénicillinase), %	-	99,1	99,3	-	98,4	-
Titration (mercurimétrique), %	-	-	-	-	-	99,5

Phénoxyméthylpénicilline, N° de contrôle 179082

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/79.499, Appendice 9

Année d'examen :	1977	1984
pH, suspension à 0,5 %	3,0	2,8
Eau (KF), %	0,2	0,2
ETSI (HPLC), aire %	0,8	0,6
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	0,2
Titrage (alcalimétrique), %	100,1	-
Titrage (mercurimétrique), %	-	99,6
ETSI (PSA), %	1,0	-

Phénoxyméthylpénicilline calcique, N° de contrôle 179083

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/79.499, Appendice 10

Année d'examen :	1979	1984
pH, solution à 0,5 %	5,7	5,6
Eau (KF), %	4,9	4,9
ETSI (HPLC), aire %	2,0	1,3
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	0,3
Titrage (pénicillinase), %	100,0	-
Titrage (mercurimétrique), %	-	99,2

Phénoxyméthylpénicilline potassique, N° de contrôle 176075

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/77.491, Appendice 6

Année d'examen :	1976	1978	1984
pH, solution à 0,5 %	6,0	-	5,9
Perte à la dessiccation, %	0,1	-	0,1
ETSI (HPLC), aire %	-	0,7	0,5
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	0,2
Titrage (pénicillinase), %	99,6	-	-
Titrage (mercurimétrique), %	-	-	100,0
ETSI (PSA), %	0,5	-	-

Prednisolone (acétate), N° de contrôle 167030

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/66.431, Appendice 7

Année d'examen :	1966	1975	1984
Absorption UV à 242 nm, E(1 %, 1 cm)	382	377	377
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,2	-
TLC	2 taches secondaires	1 tache secondaire	3 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	1,8
ETSI (PSA), %	0,5	-	-

Prednisone, N° de contrôle 167031

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/67.441, Appendice 3

Année d'examen :	1966	1975	1984
Absorption UV à 238 nm, E(1 %, 1 cm)	431	419	426
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,1	-
TLC	0 tache secondaire	0 tache secondaire	2 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	0,7
ETSI (PSA), %	0,5	-	-

Prednisone (acétate), N° de contrôle 169032

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/70.455, Appendice 4

Année d'examen :	1969	1975	1984
Absorption UV à 238 nm, E(1 %, 1 cm)	372	371	383
Perte à la dessiccation, %	0,1	0,3	-
TLC	4 taches secondaires	2 taches secondaires	2 taches secondaires
ETSI (HPLC), aire %	-	-	1,5
ETSI (PSA), %	< 0,5	-	-

Progestérone, N° de contrôle 167033

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/67.441, Appendice 4

Année d'examen :	1966	1975	1980	1984
Absorption UV à 242 nm, E(1 %, 1 cm)	545	544	-	538
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,1	-	-
ETSI (DTA), mole %	-	-	0,1	0,1
TLC	0 tache secondaire	0 tache second.	-	-
ETSI (HPLC), aire %	-	-	-	0,1
ETSI (PSA), %	< 0,5	-	-	-

Propicilline potassique, N° de contrôle 274034

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/75.485, Appendice 8

Année d'examen :	1974	1978	1982	1984
pH, solution à 10 %	5,9	-	-	-
pH, solution à 1,0 %	-	-	5,3	5,3
Eau (KF), %	0,3	-	0,3	0,4
ETSI (HPLC), aire %	-	0,4	1,0	0,8
Produits de dégradation, % (mercurimétrie)	-	-	-	0,8
Titrage (pénicillinase), %	98,3	-	97,4	-
Titrage (mercurimétrie), %	-	-	-	98,2

Testostérone (propionate), N° de contrôle 167036

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/420.64, Appendice 4

Année d'examen :	1964	1975	1980	1984
Absorption UV à 241 nm, E(1 %, 1 cm)	506	499	503	487
Perte à l'adsiccation, %	0,1	0,1	0,0	-
ETSI (DTA), mole %	-	-	0,2	0,2
TLC	0 tache secondaire	0 tache second.	0 tache second.	-
ETSI (HPLC), aire %	-	-	-	0,8
ETSI (PSA), %	0	-	-	-

Warfarine, N° de contrôle 168041

Premier rapport d'analyse : WHO/PHARM/69.452, Appendice 3

Année d'examen :	1967	1980	1984
Absorption UV à 307 nm E(1 %, 1 cm) (NaOH 0,01 N)	474	-	463
TLC	0 tache secondaire	0 tache secondaire	0 tache secondaire
Perte à la dessiccation, %	0,0	0,0	-
Titrage, %	100,0	99,4	-
ETSI (HPLC), aire %	-	-	< 0,1

SUBSTANCES CHIMIQUES INTERNATIONALES DE REFERENCE

LISTE PREVISIONNELLE POUR 1985

Les substances chimiques internationales de référence ci-après sont nécessaires pour accompagner les spécifications qui figurent dans la troisième édition de la Pharmacopée internationale :

Volume 2

Acétazolamide (*)	Papavérine, chlorhydrate de (*)
Chlortétracycline, chlorhydrate de (*)	Propylthiouracil (*)
Colécalciférol	Propranolol
Isoniazide (*)	Résérpine (*)
Noréthistérone	Triméthadione (*)
Noréthistérone, acétate de (*)	

Volume 3

2-Amino-5-nitrothiazole (*) (impureté du niridazole)	Méthotrexate
Amodiaquine, chlorhydrate d'	Néomycine B, sulfate de
Amphotéricine B	Néamine, chlorhydrate de (impureté du sulfate de néomycine B)
Bacitracine Zinc	Néostigmine, méthilsulfate de
Béclométasone, dipropionate de	Nifurtimox
Bétaméthasone, valérate de	Niridazole
Calcium, folinate de	Niridazole-chloréthylcarboxamide (*) (impureté du niridazole)
Carbamazépine (*)	Noroxymorphone, chlorhydrate de (impureté de la naloxone)
Cimétidine	Nystatine
Clomifène, citrate de, isomère Z	Oxytétracycline, dihydrate d'
Dexaméthasone sodique, phosphate de	Oxytétracycline, chlorhydrate d'
Dopamine, chlorhydrate de	Paromycine, sulfate de
Doxorubicine, chlorhydrate de	Praziquantel
Émétine, chlorhydrate d'	Probenécide
Ergocalciférol	Prednisolone sodique, phosphate de
Fludrocortisone, acétate de	Pyrantel, embonate de
Gentamicine, sulfate de	Salazosulfapyridine
Hydrocortisone sodique, succinate d'	Spectinomycine
(-)-(Hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-3 hydrazino-2 méthyl-2 alanine (impureté du carbidopa)	Sulfacétamide
(-)-(Hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-3 méthyl-2 alanine (impureté du carbidopa)	Testostérone, énantate de
Lévonorgestrel	Vincristine, sulfate de
Lopéramide, chlorhydrate de	

Remplacements

Les substances chimiques internationales ci-dessous devront être remplacées par de nouveaux lots en 1985 :

Ergotamine, tartrate d'(*)	Chloramphénicol, palmitate de
Chloramphénicol	Vitamine A, acétate de

* Indique que des travaux sont en cours au Centre sur cette substance.

Appendix 6

D I G O X I N

Control No 377011
Report on re-examination

The monograph for Digoxin in the 3rd edition of the International Pharmacopoeia requires a reference substance to be used for identity testing by thin-layer chromatography and infrared spectrophotometry and for the colorimetric assay.

Material

A sample of Digoxin, obtained from Sandoz Ltd, Switzerland in 1977, and which has been stored protected from light and moisture at about +5 °C, has been re-examined with the view of assessing whether it remains suitable as reference substance for the purposes mentioned above. The initial analysis was reported in WHO/PHARM/78.494, Appendix 8.

Analytical data

High performance liquid chromatography: The total amount of impurities was estimated by peak area measurement at 0.4 - 0.5 per cent.

Column: Spheri S, 5 ODS 1, 5 µm particles, 25 cm long
Mobile phase: Acetonitrile, Water. Gradient elution with 40 per cent acetonitrile at T= 0 min. and 70 per cent at T= 25 min.
Flow rate: 1 ml per minute
Loading: Approx. 10 µg. 10 µl of a 1,1 mg/ml solution in Acetonitrile, water, 50 + 50.
Detection: UV spectrophotometer at 220 nm connected to an electronic integrator (Varian 4270)

Thin-layer chromatography: The chromatogram was similar to that obtained in 1977.

Plate: Silica gel GF (Merck)
Mobile phase: Methylene Chloride R, Methanol R, 9 + 1. The plate was developed twice.
Loading: 100 µg
Detection: After spraying with phosphoric acid 20 per cent the plate was heated for 15 minutes at 100 °C and then examined in UV-light at 366 nm.

Water: 0.1 per cent (n= 2), determined by the Karl Fischer method.

Assay: 99.6 per cent (n= 3), calculated with reference to the anhydrous substance and determined by the colorimetric method of the International Pharmacopoeia.

Conclusion

Digoxin No 377011 does not seem to have undergone any change during storage and is consequently considered to remain satisfactory for use as International Chemical Reference Substance. It is proposed that when calculating the results of colorimetric assays according to the International Pharmacopoeia, the content of $C_{41}H_{64}O_{14}$ (digoxin) in the reference substance is taken to be 99.6 per cent, calculated with reference to the anhydrous substance (corresponding to 99.5 per cent, calculated on the "as is" basis).

FLUCYTOSINE

Control No 184121
Analytical Report

The monograph for Flucytosine proposed for the 3rd edition of the International Pharmacopoeia requires a reference substance to be used in the infrared spectrophotometric and thin-layer chromatographic tests for identity and for related substances.

MATERIAL

A sample of flucytosine was generously offered by Hoffman-La Roche, Basle. About 150 g of the sample (lot no 202003) were received at the WHO Centre in June 1982. The material is being stored protected from light in tightly closed containers at +5 °C.

ANALYTICAL DATA

Description: A white, crystalline powder.

EVIDENCE OF CHEMICAL STRUCTURE

Infrared spectrum

An infrared spectrum is given in Figure 1 (no 184121). The spectrum is concordant with the spectrum obtained from the USP Ref. stand. Lot 1074 F.

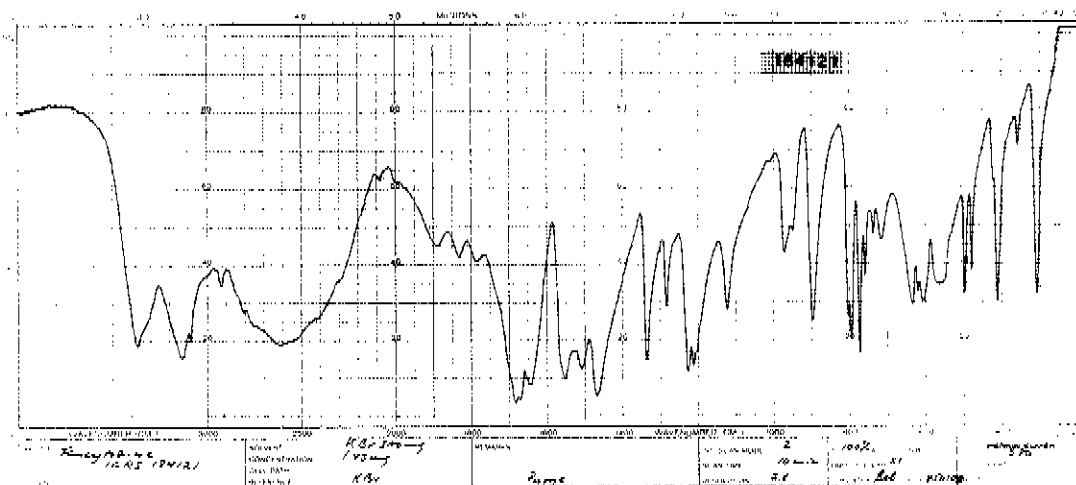


Figure 1. IR-spectrum of 1.43 mg of Flucytosine in 300 mg KBr, recorded against a KBr reference disc. Instrument: Perkin Elmer 580.

Elemental analysis

	C (%)	H (%)	N (%)
Theoretical	37.21	3.12	32.55
Found	37.0	3.0	32.5

The analysis was performed at Mikro Kemi AB, Uppsala.

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR)

^1H NMR spectrum was recorded on a JEOL 90 Q NMR Spectrometer. The following structural assignments have been made ^1H NMR (90 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 5,8$ Hz)

UV-spectrum

A UV spectrum in 0.1 M hydrochloric acid is given in Figure 2.

λ_{max} in 0.1 M HCl = 286 nm. E (1%, 1 cm) = 709 (n= 4)

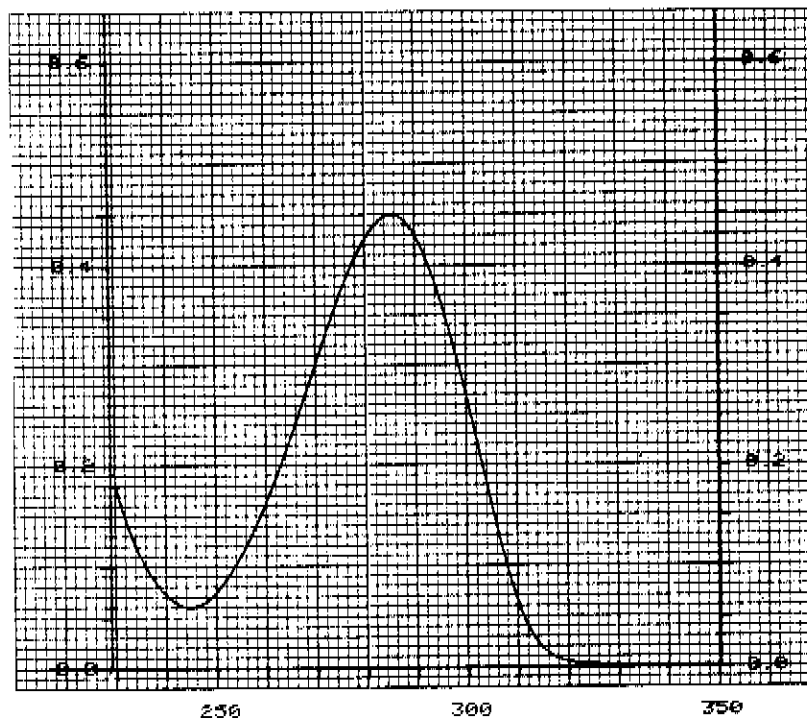


Figure 2. UV-spectrum of Flucytosine 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 0.1 M hydrochloric acid.

ASSAY

Titration with perchloric acid according to the International Pharmacopoeia slightly modified by dissolving the substance in acetic acid anhydride + glacial acetic acid (1+2).

Result: 99.8% w/w (n= 4)

Calculations are performed with reference to dried substance.

Loss on drying

0.0% (105 $^{\circ}\text{C}$)

PURITYThin-layer chromatography

The TLC system described in the International Pharmacopoeia Volume 3 was used.

Adsorbent: Silica gel 60, F-254 (E. Merck)

Mobile phase: Nitromethane: Ethanol 95%: Litium chloride 1% (70 + 20 + 10)

200 μg of flucytosine was applied in each spot. After development the chromatogram was examined in UV-light of 254 nm. The detection limit for flucytosine was less than 0.2 μg .

R_f (flucytosine) = 0.32

0.2 µg of fluorouracil was applied as reference, which corresponds to 0.1% w/w of the flucytosine spot.

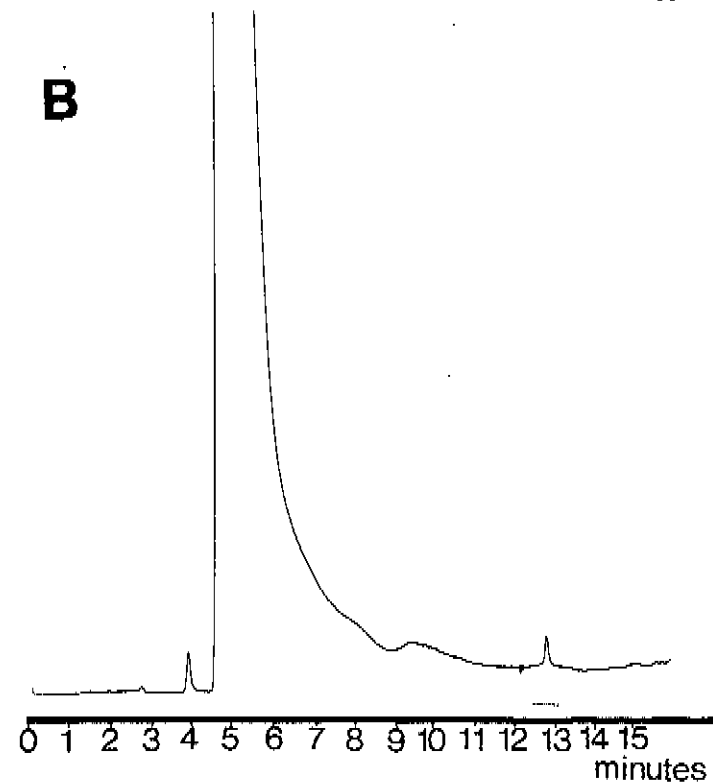
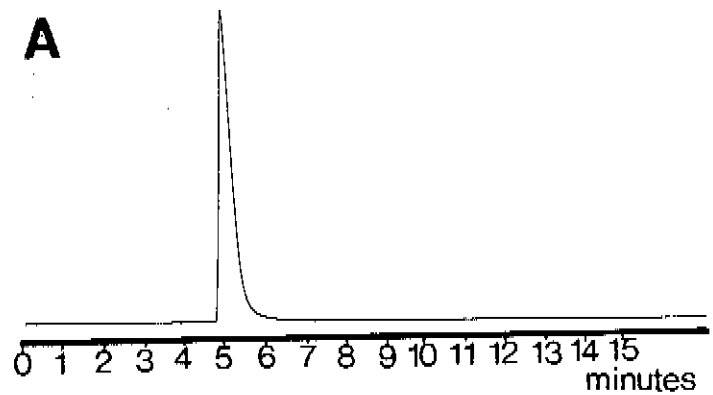
R_f (fluorouracil) = 0.56

Result: No extra spots were detected
USP Ref. stand. Lot 1074 F gave the same result.

High performance liquid chromatography

The total amount of impurities was estimated by peak area measurement to about 0.05%. Chromatograms are shown in Figure 3 A+B.

Figure 3.
Chromatogram of Flucytosine
No 184121.



The following conditions were used. Gradient elution:
A= Methanol B= Water

Time (min)	%A	%B
0	5	95
3	5	95
10	60	40
13	60	40
16	5	95

Column: Spheri S 5 ODS 1 (250 mm x 4.5) (Phase Sep)
Detector: Varian UV 200 operated at 285 nm
Pump: Varian 5560 Flow rate: 1.0 ml/min.
Integrator: Varian 4270 Att: 512 (Fig 3A), Att: 4 (Fig 3B)
Sample: 1 mg/ml dissolved in the mobile phase.
10 μ l corresponding to 10 μ g was injected.

STABILITY

Flucytosine was exposed to air of different relative humidity at room temperature (about 20 °C) for a period of five weeks as described in WHO/PHARM/ 82.509. The samples stored at 79% and 93% relative humidity had gained about 14% in weight after 1 week and 2 days respectively. After 4 months storage the samples were investigated by the HPLC method described under purity. No signs of degradation were observed.

DATA GIVEN BY THE MANUFACTURER:

Appearance	white crystalline powder, almost odourless
Heavy metals	< 20 ppm
Residue on ignition	0%
Loss on drying	0.04%
Fluorouracil (Thin-layer chromatography)	< 0.1%
Assay (HClO ₄ titration)	100.1% (on dry material)
Polymorphic form	A, which exhibits a band at 900 cm ⁻¹ in the infrared spectrum

CONCLUSION

Flucytosine No 184121 can be considered suitable as International Chemical Reference Substance for the intended purpose.

APPENDIX 8

FLUOROURACIL

Control No 184122
Analytical Report

The monograph for Fluorouracil proposed for the 3rd edition of the International Pharmacopoeia requires a reference substance to be used in the infrared spectrophotometric test and UV-absorption test for identity as well as in the thin-layer chromatographic test for related substances. The reference substance is also used in the test for related substances by thin-layer chromatography in the monograph for Flucytosine.

MATERIAL

A sample of fluorouracil was generously offered by Hoffman-La Roche, Basle. About 150 g of the sample (lot no 202001) were received at the WHO Centre in June 1982. The material is being stored protected from light in tightly closed containers at +5 °C.

ANALYTICAL DATA

Description: A white, crystalline powder.

EVIDENCE OF CHEMICAL STRUCTURE

Infrared spectrum:

An infrared spectrum is given in Figure 1 (no 184122). The spectrum is concordant with the spectrum obtained from the USP Ref. stand. Lot G.

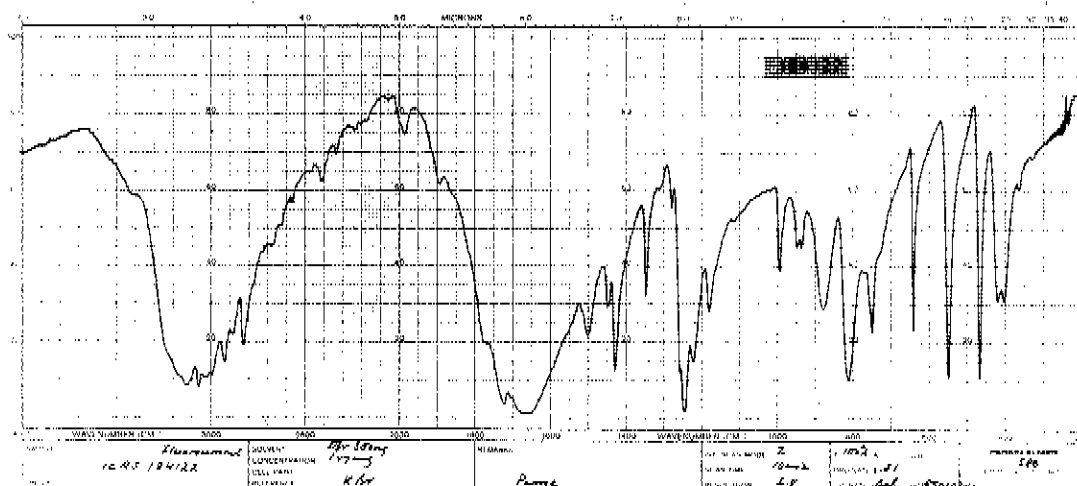


Figure 1. IR-spectrum of 1.49 mg of Fluorouracil in 300 mg KBr recorded against a KBr reference disc. Instrument: Perkin Elmer

Elemental analysis

	C (%)	H (%)	N (%)
Theoretical	36.93	2.32	21.54
Found	36.6	2.2	21.4

The analysis was performed at Mikro Kemi AB, Uppsala.

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR)

^1H NMR spectrum was recorded on a JEOL FX 90 Q NMR Spectrometer. The following assignments have been made:

^1H NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.1 (broad, 2H, NH's); 7.76 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 6.1$ Hz)

UV-spectrum

A UV spectrum in acetate buffer pH 4.7 is given in Figure 2.

λ_{max} in acetate buffer pH 4.7 = 266 nm. E (1%, 1 cm) = 550 ($n = 4$)

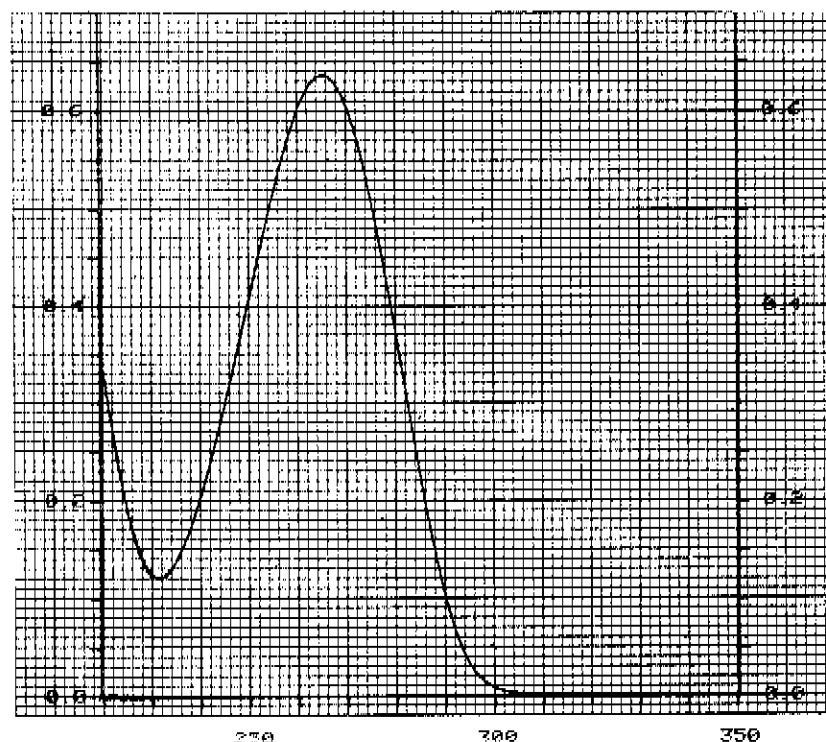


Figure 2. UV-spectrum of Fluorouracil 11.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in acetate buffer pH 4.7.

ASSAY

Titration with 0.1 N tetrabutylammonium hydroxide according to the International Pharmacopoeia.

Result: 100.9% w/w ($n = 3$). Calculations are performed with reference to dried substance.

Loss on drying

0.0% (105 $^{\circ}\text{C}$)

PURITY

Thin-layer chromatography

The TLC system described in the International Pharmacopoeia Volume 3 was used.

Adsorbent: Silica gel 60. F-254 (E. Merck)

Mobility phase: Ethyl acetate: methanol: water (70 + 15 + 15)

100 μg of fluorouracil was applied. After development the chromatogram was examined in UV-light of 254 nm. The detection limit for fluorouracil was less than 0.25 μg .

R_f (fluorouracil) = 0.51

Result: No extra spots were detected. In USP Ref. stand. Lot G one faint extra spot with $R_f = 0.32$ was observed.

High performance liquid chromatography

The total amount of impurities was estimated by peak area measurement to about 0.03%. Chromatograms are shown in Figure 3 A + B.

The following conditions were used.

Gradient elution: A= Methanol
B= Water

Time (min)	%A	%B
0	5	95
3	5	95
10	60	40
13	60	40
16	5	95

Column: Spheri S 5 ODS 1 (250 mm x 4.5) (Phase Sep)
Detector: Varian UV 200 operated at 266 nm
Pump: Varian 5560 Flow rate: 1.0 ml/min.
Integrator: Varian 4270 Att: 1024 (Fig 3A), Att: 4 (Fig 3B)
Sample: 1 mg/ml dissolved in the mobile phase. 10 μ l corresponding to 10 μ g was injected.

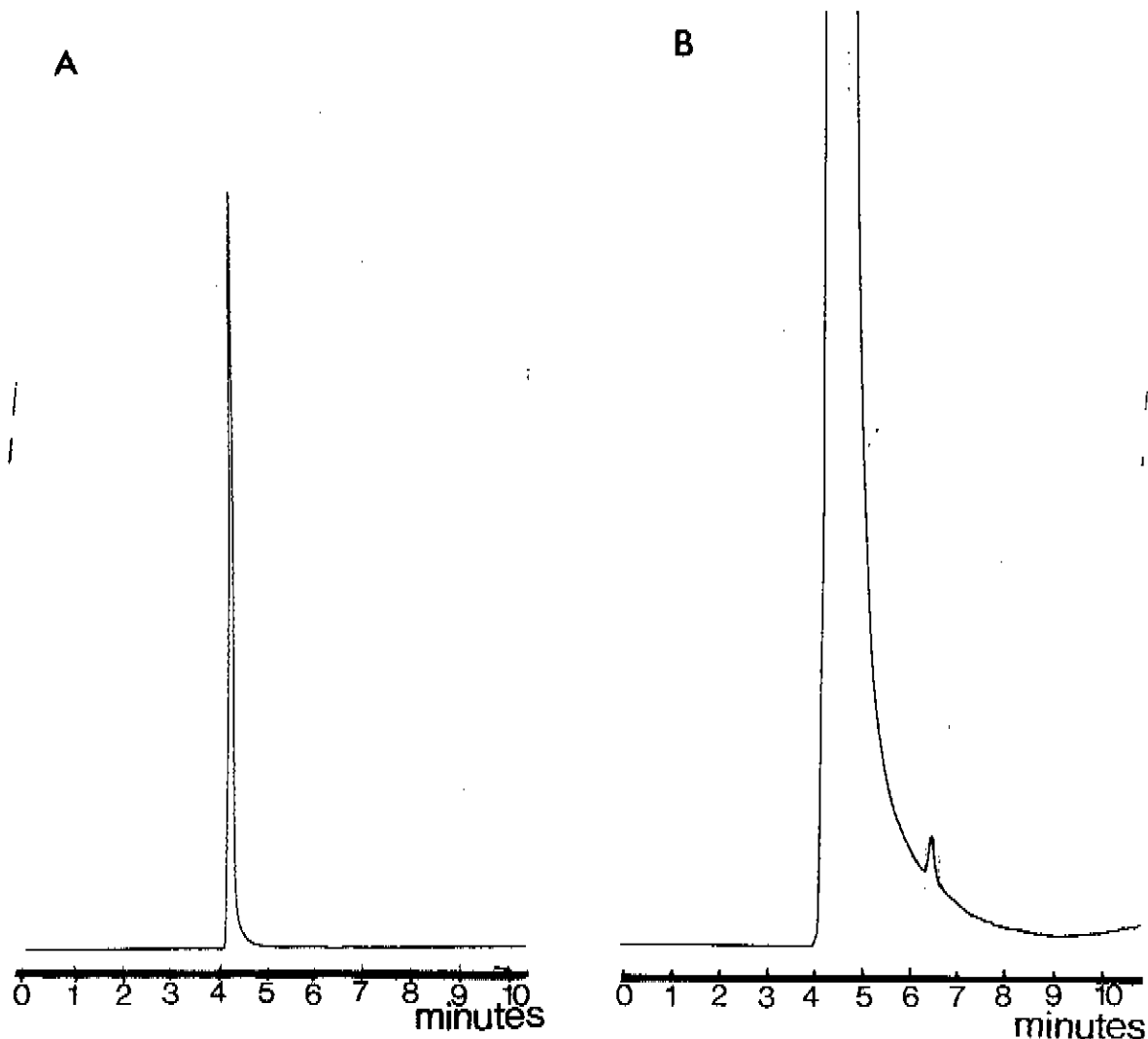


Figure 3. Chromatogram of Fluorouracil Control No 184122.

STABILITY

Fluorouracil was exposed to air of different relative humidity at room temperature (about 20 °C) for a period of five weeks as described in WHO/PHARM/ 82.509. No gain in weight was observed even after 4 months. The sample stored at 93% relative humidity was investigated by the HPLC method described under purity. No signs of degradation were observed.

DATA GIVEN BY THE MANUFACTURER:

Appearance	white crystalline powder, almost odourless
Heavy metals	< 20 ppm
Residue on ignition	0.02%
Loss on drying	0.03%
Related substances	not detected
Assay (Titration with 0.1 N Tetrabutylammonium hydroxide)	100.6% (on dry material)

CONCLUSION

Fluorouracil No 185122 can be considered suitable as International Chemical Reference Substance for the intended purpose.

APPENDIX 9

PROCARBAZINE HYDROCHLORIDE

Control No 184120
Analytical Report

The monograph for Procarbazine Hydrochloride proposed for the 3rd edition of the International Pharmacopoeia requires a reference substance to be used in the infrared spectrophotometric test.

MATERIAL

A sample of procarbazine hydrochloride was generously offered by Hoffman-La Roche, Basle. About 150 g of the sample (lot no 087121) were received at the WHO Centre in June 1982. The material has been stored protected from light in tightly closed containers in an atmosphere of inert gas at +5° C.

ANALYTICAL DATA

Description: A yellowish-white, crystalline powder.

EVIDENCE OF CHEMICAL STRUCTURE

Infrared spectrum

An infrared spectrum is given in Figure 1 (no 184120). The spectrum is concordant with the spectrum obtained from the USP Ref. stand. Lot 1174-F.

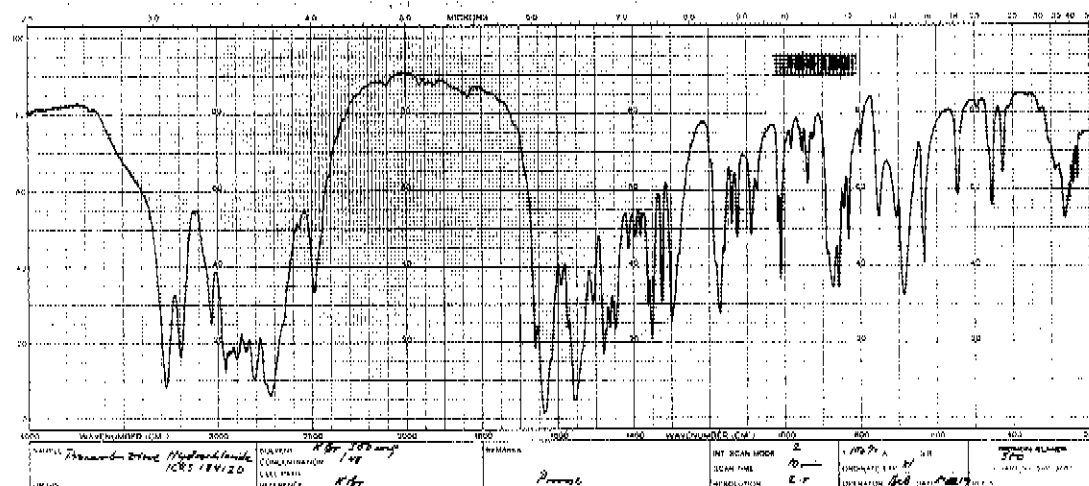


Figure 1. IR-spectrum of 1.48 mg of Procarbazine hydrochloride in 300 mg KBr, recorded against a KBr reference disc. Instrument: Perkin Elmer 580.

Elemental analysis

	C (%)	H (%)	N (%)
Theoretical	55.91	7.82	16.30
Found	56.2	8.1	16.4

The analysis was performed at Mikro Kemi AB, Uppsala.

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR)

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL 90 Q NMR Spectrometer. The ^1H NMR spectrum is given in Figure 2.

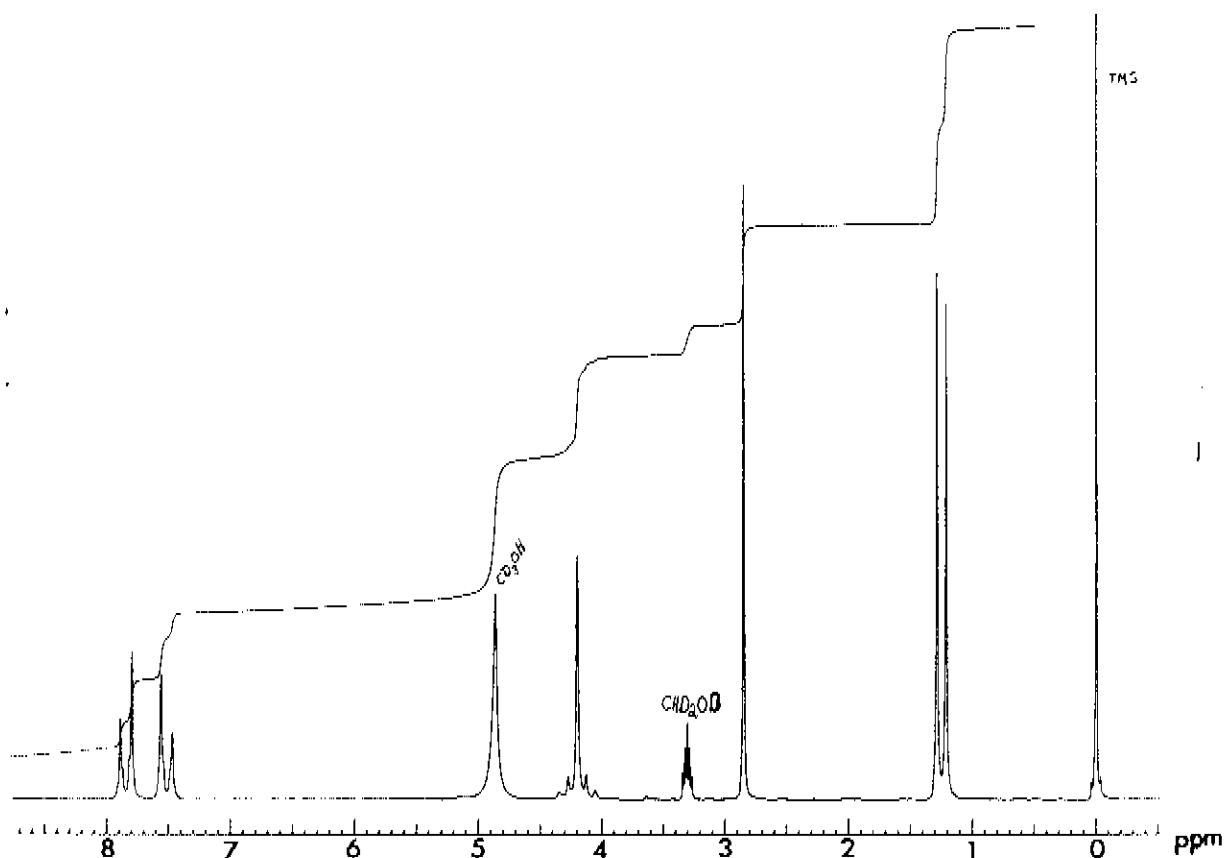


Figure 2. ^1H -NMR spectrum of procarbazine hydrochloride ($\sim 46 \mu\text{g/ml}$ in $\text{CD}_3\text{OD} + \text{TMS}$). The following structural assignments have been made.

^1H NMR (90 MHz, CD_3OD) δ 7.95 - 7.45 (m, 4H, ArH), 4.4 - 4.05 (m, 1H, CH); 4.20 (s, 2H, CH_2); 1.25 (d, $J = 7\text{Hz}$, 6H, CH_3 s)

^{13}C NMR (22.51 MHz, CD_3OD) δ 168.9 (CONH); 139.3, 136.1, 130.1, 128.8 (Ar), 52.9, 43.18, 35.52 (NHCH_3 , CH_2NH , NHCH); 22.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

ASSAY

1. Titration with 0.1 N NaOH according to USP XX.
Result: 100.2%, w/w (n= 4)
2. Titration with perchloric acid according to the International Pharmacopoeia slightly modified by dissolving the substance in formic acid.
Result: 99.0% w/w (n= 4)
All calculations are performed with reference to dried substance.

Loss on drying

0.0% (105°C)

PURITY

Due to the low stability of the substance it was impossible to use methods as TLC (degradation on the plate) and thermal analysis (melting under decomposition).

High performance liquid chromatography

A slightly modified version of the method presented by Burce and Boehlert in J. Pharm. Sci., 67 (3), 424-426 (1978), was used. It is stability-indicating and rapid. If the sample is dissolved immediately before injection the risk for degradation is minimized.

The total amount of impurities was estimated by peak area measurement to about 0.7%. The corresponding value for the USP Ref. Std. Lot 1174-F was about 0.4%.

A chromatogram is shown in Figure 3.

Mobile phase: Methanol/Ammonium phosphate buffer 0.1M (50 + 50) pH in the mixture was 5.4
Column: Spherisorb S 5 ODS 1, (250 mmx4.5) (Phase Sep)
Detector: Shimadzu SPD-2A operated at 254 nm, 0.64 AUFS
Pump: Waters M-6000
Flow rate: 1.0 ml/min
Integrator: Hewlett Packard 3390 A
Sample: 1 mg/ml dissolved immediately before injection in the mobile phase. 20 μ l corresponding to 20 μ g were injected.

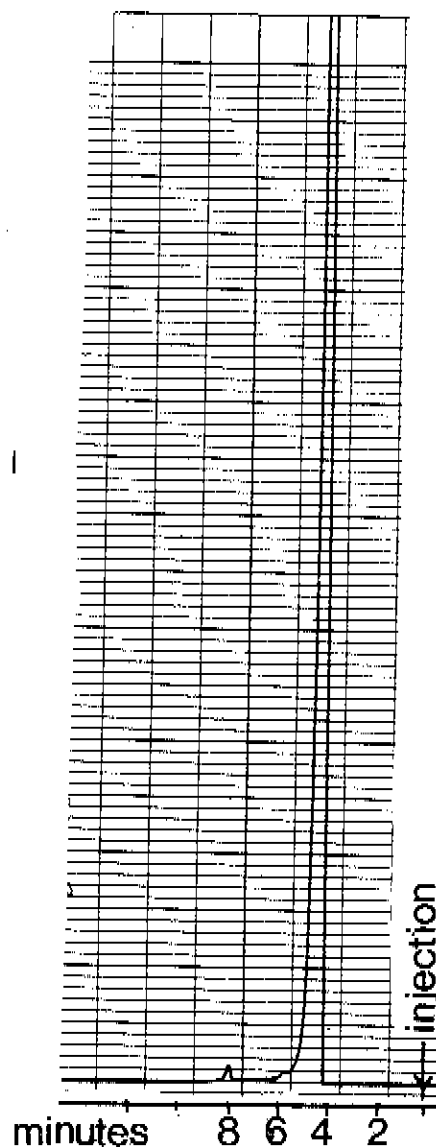


Fig. 3. Chromatogram of Procarbazine hydrochloride No 184120.

STABILITY

Procarbazine hydrochloride was exposed to air of different relative humidity at room temperature for a period of five weeks as described in WHO/PHARM/ 82.509. No gain in weight was observed except for at 93% relative humidity where the substance started to deliquesce after two days and had gained in weight with 44% after five weeks.

At the end of the experiment (i.e. after about 3 months storage) the samples were analyzed by the HPLC method described above. No degradation was observed except for in the sample stored at 93% humidity where only 55% of intact procarbazine hydrochloride was found.

DATA GIVEN BY THE MANUFACTURER:

Appearance	yellowish, crystalline powder, odourless
Heavy metals	< 20 ppm
Residue on ignition	0%
Loss on drying	0.04%
pH-value (5% water-solution)	3.3
Assay (HClO ₄ titration)	99.0% (on dry material)

CONCLUSION

Procarbazine hydrochloride No 184120 can be considered suitable as International Chemical Reference Substance for the intended purpose.

Storage

At low temperature, preferably under inert gas, with protection from light and humidity.

* * *