

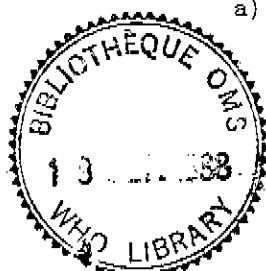


DIRECTIVES POUR LA PREPARATION ET L'EXAMEN DES MONOGRAPHIES
DESTINEES A FIGURER DANS LA PHARMACOPEE INTERNATIONALE

21862

Lors de la préparation et de l'examen, pour observations, des monographies devant figurer dans la Pharmacopée internationale, les experts sont invités à garder présents à l'esprit le rôle et les objectifs de cette pharmacopée, résumés ainsi:

- a) donner des normes relatives à la pureté et à l'activité des médicaments essentiels, des excipients d'usage courant et des formes pharmaceutiques. Ces normes doivent être appropriées afin de garantir l'innocuité et l'efficacité de ces produits, ainsi qu'une reproductibilité convenable de leurs effets dans l'utilisation clinique, mais elles ne doivent pas être excessivement rigoureuses sous peine d'augmenter le coût des produits. Dans le cas des produits récemment introduits, des normes doivent être mises au point pour assurer que le produit correspond bien aux échantillons sur lesquels les propriétés toxicologiques, l'efficacité et l'innocuité cliniques ont été initialement établies;
- b) étayer ces normes au moyen de méthodes facilement applicables d'essai et d'analyse, en tenant compte du matériel disponible dans les laboratoires de contrôle des pays en développement;
- c) indiquer des méthodes générales d'analyse qui peuvent s'appliquer non seulement aux substances figurant dans la pharmacopée, mais aussi à de nouveaux produits soumis pour homologation;
- d) prévoir, le cas échéant, une certaine souplesse dans les méthodes et les spécifications, afin de faciliter l'emploi de la Pharmacopée internationale dans le monde entier, notamment en ce qui concerne les formes pharmaceutiques;
- e) présenter tous ces éléments d'une manière telle que la Pharmacopée internationale, ou des extraits de la Pharmacopée internationale, puissent être officiellement adoptés par tout Etat Membre (de l'Organisation mondiale de la Santé).



Des directives concernant les monographies des substances pharmaceutiques ont été publiées à cette fin (Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques - vingt-neuvième rapport, Série de Rapports techniques, No. 704). Les directives supplémentaires ci-dessous se rapportent spécifiquement aux monographies des formes pharmaceutiques.

1. Il faut éviter, si possible, d'avoir recours à des substances de référence.
2. Dans les cas où la spectrophotométrie infrarouge est jugée indispensable pour identifier correctement une substance entrant dans la composition d'une forme pharmaceutique, il faut toujours indiquer une série d'épreuves de remplacement. Le procédé d'extraction de la substance à partir du produit fini étant susceptible de provoquer des modifications de

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

la forme cristalline (polymorphisme), il faut fournir des instructions permettant de s'assurer que le produit extrait est bien converti en la forme servant de base à l'établissement du spectre de référence.

3. Dans la série des épreuves d'identification de remplacement, on a souvent intérêt à employer le même système de chromatographie en couche mince (CCM) que celui qui sert pour l'épreuve de pureté des substances apparentées; cependant, cela nécessite l'emploi d'une substance de référence, de sorte qu'il convient de limiter le recours à cette méthode aux cas où la substance de référence s'est révélée indispensable à d'autres fins.

4. Il est souhaitable que la méthode d'identification comporte au moins une réaction colorée. L'ensemble des épreuves proposées devrait permettre de garantir de manière acceptable que le contenu d'un récipient correspond bien à la description donnée sur l'étiquette.

5. Puisque le but de la Pharmacopée internationale est de fournir une analyse indépendante des formes pharmaceutiques et que le technicien d'analyse peut ne pas avoir recours aux données relatives au principe actif utilisé dans la fabrication des formes pharmaceutiques, il est souhaitable d'ajouter à la monographie de la forme pharmaceutique des épreuves permettant d'établir qu'elle ne contient pas une quantité excessive d'impuretés provenant de la fabrication ou dues à une altération. Les épreuves de mise en évidence des impuretés qui peuvent apparaître au cours de la synthèse du principe actif servent à montrer qu'une substance de qualité acceptable a été utilisée pour préparer la forme pharmaceutique. Les épreuves de mise en évidence des impuretés qui peuvent apparaître à la suite d'une altération de la substance, soit au cours de la préparation de la forme pharmaceutique, soit au cours du stockage, servent à montrer que la fabrication et le stockage ont été faits dans de bonnes conditions. Toutefois, il faut admettre que les limites pour les impuretés provenant de l'altération de la substance au cours de la fabrication de la forme pharmaceutique peuvent souvent être moins strictes que celles qui s'appliquent à la dégradation du principe actif lui-même. En revanche, les limites fixées pour les impuretés qui ne peuvent apparaître qu'en cours de synthèse doivent être aussi strictes que celles appliquées au principe actif lui-même.

Dans la mesure du possible, on recherche les impuretés en effectuant une chromatographie en couche mince selon la technique des charges fortes et faibles, qui consiste à déposer une solution de concentration élevée, mais sans excès, préparée à partir de la forme pharmaceutique, et à comparer toute tache secondaire ainsi obtenue avec la tache principale qu'on obtient avec une concentration plus faible de la solution examinée. Toutefois, il faudra tenir compte du fait que dans certains médicaments, les impuretés éventuelles peuvent réagir de façon très différentes suivant le système de visualisation utilisé. C'est en utilisant par exemple des plaques fluorescentes et en les examinant en ultraviolet avec une lampe ayant son maximum d'émission à environ 254 nm, ou des vapeurs d'iode pour obtenir des taches colorées, qu'on aura le moins de problèmes. Il est en général souhaitable de choisir le système de façon à ce que la tache principale ait un R_f d'environ 0,5, bien qu'il soit parfois avantageux qu'elle se situe près de la ligne de départ ou migre jusqu'au front du solvant, à condition que les taches secondaires intéressantes soient bien séparées.

6. La chromatographie gaz-liquide ou la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ne doivent être employées que si cela est pleinement

justifié, c'est-à-dire s'il est particulièrement important de contrôler une impureté et qu'on ne dispose d'aucune autre méthode acceptable.

7. Les essais concernant les métaux lourds ne doivent être employés que lorsque la posologie l'exige, par exemple quand on administre sur une longue période des doses quotidiennes supérieures ou égales à 0,5 g, ou pour toute autre raison.

8. Quand il est nécessaire de contrôler l'acidité ou l'alcalinité d'une substance, la mesure du pH sera spécifiée si le produit possède lui-même un pouvoir tampon. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder par titrimétrie. De façon générale, la mesure de l'acidité ou de l'alcalinité ne devrait être exigée que si la substance étudiée ne manifeste pas un effet tampon marqué. Ces épreuves ne sont en général requises que pour les préparations injectables ou pour les solutions qui sont au contact de membranes délicates (comme l'oeil).

9. Des normes de limpidité de la solution seront en général stipulées chaque fois que la préparation examinée, telle quelle ou après dissolution, est destinée à une injection ou à un usage ophtalmique, ou encore lorsqu'une opalescence indique la présence d'une impureté ou d'une altération. Ce type d'épreuve ne doit pas être inclus dans les monographies dans le simple but de contrôler des impuretés introduites par effet mécanique (poussières).

10. Comme méthode de dosage on emploiera soit une méthode indicatrice de la stabilité, soit une méthode non spécifique qui devra être complétée par des essais limites appropriés pour les produits de dégradation. Il est possible d'employer des méthodes moins précises que celles nécessaires à l'étude de la substance elle-même, puisque les spécifications relatives aux formes pharmaceutiques tiennent compte, non seulement de la pureté du produit chimique, mais aussi des aspects pratiques de la fabrication industrielle.

11. Dans la mesure du possible, tous les essais doivent utiliser des réactifs déjà décrits dans la Pharmacopée internationale. On évitera d'employer des produits toxiques tels que les sels mercuriques, le benzène, les réactifs reconnus cancérigènes et autres produits indésirables.

12. Etant donné que l'on peut être amené à utiliser la Pharmacopée internationale en région tropicale, il faut prendre soin de limiter l'emploi des solvants très volatils tels que l'éther. Cela revêt une importance particulière lors du choix des phases mobiles en CCM, car la composition de ces phases peut facilement se modifier si des solvants volatils y sont inclus.

13. Chaque fois que cela est possible, il convient d'avoir recours aux méthodes existantes de la pharmacopée, car elles ont été largement vérifiées alors que les nouvelles méthodes proposées exigent des vérifications dans d'autres laboratoires, ce qui exige des ressources qui ne sont pas toujours faciles à obtenir.

= = =