

Genève, 5-9 décembre 1960



ORIGINAL : ANGLAIS

DIX-HUITIEME RAPPORT

Sommaire

	<u>Page</u>
1. Introduction .....	3
2. Revision de la Pharmacopée internationale : deuxième édition .....	3
3. Substances chimiques de référence .....	8
4. Dénominations communes internationales .....	9
5. Identification des comprimés .....	10
6. Réactifs .....	11
7. Liste de documents de travail non publiés .....	12
Annexe 1. Exemples de monographies révisées par le Comité d'experts .....	13
Annexe 2. Détermination des petites quantités d'adrénaline et de levarterenol dans les solutions contenant des anesthésiques locaux .....	20

Le Comité d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques s'est réuni à Genève du 5 au 9 décembre 1960.

### 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)
- Professeur F. N. Hughes, Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Toronto
- Dr T. Itai, Chef du Département des Recherches sur les Médicaments, Institut national d'Hygiène, Tokyo (Vice-Président)
- Dr K. G. Krebs, Directeur du contrôle qualitatif, Etablissements E. Merck, A.G., Darmstadt
- Dr Z. Margasinski, Chef du Département de Chimie, Institut des Médicaments, Varsovie
- M. F. A. Maurina, Directeur des Laboratoires d'Analyse, Etablissements Parke, Davis & Compagnie, Détroit\*
- Dr L. C. Miller, Directeur des travaux de révision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique, New York (Rapporteur)
- Professeur Noronha da Costa, Professeur de chimie industrielle et pharmaceutique, Rio de Janeiro\*

#### Secrétariat

- M. A. Arzamastsev, Service de Pharmacie, OMS
- M. P. Blanc, Chef du Service de Pharmacie, OMS (Secrétaire)
- M. G. R. Brown, Département des Sciences pharmaceutiques, Société pharmaceutique de Grande-Bretagne, Londres (Consultant)
- Dr P. L. Senov, Directeur de la Division de Biologie et de Pharmacologie, OMS
- M. O. Wallén, Service de Pharmacie, OMS

---

\* N'a pas pu participer à la réunion

## 1. Introduction

Le Dr Grashchenkov, Sous-Directeur général, a ouvert la session au nom du Directeur général. Après avoir souhaité la bienvenue aux membres du Comité, il a adressé les remerciements de l'OMS aux experts du Tableau des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques, et à d'autres spécialistes, qui ont bien voulu se charger de travaux collectifs sur les spécifications proposées. Il a remercié en particulier les experts qui ont procédé à des expériences pratiques au laboratoire, étape sans laquelle il n'est pas possible de fournir aux autorités sanitaires nationales des données de valeur pratique connue pour la mise au point des spécifications nationales destinées au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. Le Dr Grashchenkov a souligné l'importance de cette question pour les Etats Membres qui importent de grandes quantités de préparations pharmaceutiques et n'ont pas les moyens d'assurer un contrôle qualitatif satisfaisant. L'OMS fournit toute l'assistance en son pouvoir. L'extension des services fournis par le Centre des Substances chimiques de Référence contribuera à faciliter encore davantage la tâche des laboratoires chargés des travaux de cette nature. En particulier, on s'efforce actuellement d'ajouter à la collection des produits chimiques de référence devant servir à la détermination des points de fusion, ainsi qu'aux essais et épreuves spectrophotométriques.

## 2. Revision de la Pharmacopée internationale : deuxième édition

Le Comité d'experts a passé en revue les dispositions prises par l'OMS pour préparer ou réviser les spécifications qui figureront dans la deuxième édition de la Pharmacopée internationale. Ce travail très détaillé est difficile à exécuter sur le plan international. Aussi, le succès dépend-il avant tout de la bonne volonté et de la collaboration des autorités nationales, qui ont d'ailleurs déjà fait beaucoup dans le passé. Le Comité d'experts a exprimé l'espoir que cette étroite collaboration avec les commissions de la pharmacopée et d'autres organismes nationaux similaires se poursuivra. Du point de vue de la procédure, il a estimé qu'il conviendrait de réunir les projets de spécifications reçus de diverses sources pour

les soumettre à l'étude et à l'examen critique des membres du Tableau d'experts, puis de coordonner les opinions exprimées et enfin de procéder à des épreuves de laboratoire sur ces projets.

Le Comité d'experts a ensuite examiné plusieurs groupes de monographies revues conformément à cette procédure, en tenant compte des observations présentées à la suite de la réalisation pratique des essais et dosages recommandés. Dans la plupart des cas, il a pu se mettre d'accord sur un texte définitif,<sup>1</sup> mais d'autres ont dû être ajournés en attendant la poursuite des recherches.

La révision des monographies repose en grande partie sur les travaux de laboratoire effectués pour le compte de l'OMS par le Laboratoire de Contrôle de la Société pharmaceutique suédoise. Le Comité d'experts a donc estimé qu'il serait utile de renforcer les moyens disponibles pour ces travaux pratiques en concluant des accords avec des spécialistes exerçant dans d'autres laboratoires.

Le Comité d'experts a consacré la majeure partie de sa session à l'examen de détails importants et de questions générales relatives à la révision des monographies. Des changements détaillés ont été apportés aux textes. Les considérations d'intérêt général qui ont été évoquées au cours de ces discussions sont exposées ci-après.

#### Teneur des comprimés et autres formes pharmaceutiques en produit actif

Le Comité d'experts a décidé qu'il conviendrait d'ajouter aux "Renseignements d'ordre général" un texte indiquant que les limites fixées pour la teneur en produit actif des différentes formes pharmaceutiques sont conçues de façon à tenir compte de toutes les causes possibles d'écart par rapport au contenu théorique : légères variations dans la pureté du produit actif, différences de fabrication, erreurs d'expérience, etc. Il est apparu que, pour un grand nombre de comprimés, un écart de  $\pm 5\%$  par rapport au contenu théorique suffirait à tenir compte de toutes les variations susceptibles de se produire dans la pratique. Il pourrait cependant se révéler nécessaire de fixer des limites plus larges dans des cas qui présentent des difficultés particulières.

---

<sup>1</sup> Annexe 1

### Odeur

Les termes "inodore" et "presque inodore" sont utilisés dans la définition des caractères de nombreuses substances décrites dans la Pharmacopée internationale. Pour faciliter l'interprétation de ces termes, il a été convenu que l'on ajouterait dans les "Renseignements d'ordre général" une phrase précisant les conditions dans lesquelles ces substances doivent être examinées : une quantité déterminée est laissée à l'air libre dans une capsule ouverte pendant 15 minutes, à la suite de quoi on cherche à définir l'odeur.

### Caractères de la solution

Il n'est pas nécessaire de faire figurer une épreuve de clarté de la solution dans les monographies relatives à certains sulfamides, en particulier à ceux qui doivent être administrés par voie buccale. Cependant, l'épreuve doit être conservée pour les sulfamides utilisés en solution, notamment en soluté injectable, car il est important, dans ce cas, que la substance soit entièrement dissoute.

### Noms et formules chimiques

Le Comité a décidé que les noms et formules chimiques devraient être amendés, le cas échéant, pour les mettre en conformité avec les dernières recommandations de l'Union internationale de Chimie pure et appliquée. Toutefois, dans les cas où l'Union n'a pas encore adopté de règles précises applicables aux substances de la pharmacopée, on s'inspirera du style employé par d'autres autorités reconnues. Avant la publication, il y aura lieu de contrôler les poids moléculaires et équivalents par rapport à la dernière table des poids atomiques publiée par l'Union internationale de Chimie pure et appliquée.

### Caractères

Le Comité a décidé que, dans la deuxième édition, on ferait entrer sous cette rubrique l'aspect et, le cas échéant, l'odeur et la saveur. Les indications relatives à la stabilité ou aux causes de détérioration du produit ne figureront plus sous cet intitulé. Dans certains cas, elles pourront faire l'objet d'une note distincte. Pour les substances héroïques, le Comité d'experts a jugé souhaitable

de faire figurer la mention "très toxique" immédiatement après les indications sur la saveur, de façon à prévenir ceux qui pourraient avoir l'occasion de goûter ces produits.

#### Spectrophotométrie dans l'infra-rouge

Le Comité a examiné les problèmes qui se posent lorsqu'on veut mentionner en termes généraux, dans les monographies de la Pharmacopée internationale, l'emploi de la spectrophotométrie dans l'infra-rouge. Il a décidé que cette méthode ne serait indiquée que dans les cas où les autres méthodes d'identification sont insuffisantes.

#### Chlorure de tubocurarine

Les difficultés que comportent le dosage et l'essai de cet alcaloïde ont été examinées en détail sur la base d'un rapport décrivant l'essai en collaboration d'un lot de cette substance destinée à entrer dans la collection OMS de substances chimiques de référence.<sup>1</sup> L'identification du chlorure de tubocurarine est malaisée et même la spectrophotométrie dans l'ultra-violet ne donne pas de résultats absolument sûrs, car l'épreuve peut être faussée par la présence de quantités très faibles de produits de décomposition ou d'autres impuretés. Il faut donc prévoir l'identification par spectrophotométrie dans l'infra-rouge. Le Comité a décidé qu'une méthode de dosage chimique devrait être essayée et qu'il y aurait lieu d'y ajouter un dosage biologique en attendant la preuve que le dosage chimique reflète bien l'activité biologique dans toutes les circonstances.

#### Alcaloïdes

Le Comité a révisé les épreuves relatives à un certain nombre d'alcaloïdes et de sels qui en dérivent. Dans beaucoup de cas, les réactions d'identité indiquées dans la première édition ont été améliorées par l'addition d'instructions permettant de préparer des dérivés à point de fusion bien déterminé qui pourront donner une identification spécifique de la base. Pour plusieurs alcaloïdes, le Comité a adopté des méthodes de titrage non aqueux qui se sont révélées précises et d'exécution facile. Des dispositions ont été prises pour réexaminer les limites prescrites lorsque la technique de dosage est modifiée.

<sup>1</sup> Voir section 7, document de travail non publié No 2.

### Composés du calcium

Le Comité a décidé que la technique décrite dans la première édition, qui prévoit la détermination du calcium par précipitation sous forme d'oxalate, serait remplacée par un titrage plus rapide et plus commode avec l'édétate disodique. Le supplément à la première édition donne une méthode indirecte de détermination des sels de calcium, mais les travaux se sont poursuivis pour mettre au point une technique de titrage direct utilisant un indicateur spécifique. Si les qualités de cet indicateur se confirment, la méthode sera retenue pour la deuxième édition.

### Composés du bismuth

Le Comité a décidé que les techniques gravimétriques décrites dans la première édition seraient remplacées par la méthode plus commode et plus spécifique du titrage avec l'édétate disodique. Il existe aussi un nouveau procédé dans lequel le bismuth reste en solution sous forme de complexe associé au thiocarbamide ou à l'iodure de potassium et peut être titré directement. Cette méthode est considérée par certains auteurs comme préférable aux autres et des dispositions ont été prises pour qu'elle figure dans les monographies.

### Essai-limite pour l'arsenic

Conformément à des décisions antérieures du Comité d'experts, il a été convenu que la technique de Gutzeit-Flückiger serait conservée dans la seconde édition, avec une variante dans laquelle la bande de papier roulé est remplacée par du coton traité à l'acétate de plomb, qui permet d'éliminer plus efficacement l'hydrogène sulfuré produit par la réaction.

### Détermination des petites quantités d'adrénaline et de lévartérol dans les solutions contenant des anesthésiques locaux

Le Comité a examiné un rapport décrivant une méthode pour la détermination de l'adrénaline et du lévartérol. Bien qu'elle ne puisse trouver sa place immédiate dans les monographies de la Pharmacopée internationale, cette méthode est d'un intérêt considérable pour les analystes qui ont souvent à faire des déterminations de cette nature. Il a donc été décidé de la publier en annexe au rapport.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Annexe 2. Détermination des petites quantités d'adrénaline et de lévartérol dans les solutions contenant des anesthésiques locaux.

Monographies nouvelles

Le Comité a examiné les principes à suivre dans le choix des substances ou des formes pharmaceutiques qui doivent figurer dans la Pharmacopée internationale.

Il a décidé d'envisager la préparation de monographies sur les substances ou formes qui ont été décrites dans au moins deux pharmacopées nationales au cours des dix années précédentes, ou qui ont été retenues pour inclusion dans la prochaine édition d'au moins deux pharmacopées nationales. Cependant, dans les cas où il paraît souhaitable que l'OMS publie des spécifications pour d'autres substances ou formes, des monographies pourront être présentées et soumises à l'approbation ultérieure du Comité d'experts, même si les conditions qui viennent d'être indiquées ne sont pas remplies.

Le Comité d'experts a examiné un document de travail préparé par le Secrétariat et a décidé, sous réserve des considérations précédentes, qu'il pourrait être utilisé comme base des travaux ultérieurs. Les propositions du Secrétariat seront soumises à un certain nombre d'experts qui aideront à préparer les textes. Pour éviter les retards, ces exposés pourront être soumis immédiatement à des essais pratiques au laboratoire et seront examinés par le Comité d'experts à un stade déjà avancé de leur préparation, en qualité de projets pour la deuxième édition.

### 3. Substances chimiques de référence

Le Comité d'experts a reçu un rapport sur le travail du Centre OMS des Substances chimiques de Référence.<sup>1</sup> Des demandes d'échantillons continuent d'être reçues de plusieurs pays et des dispositions ont été prises pour remplacer certaines substances dont les stocks s'épuisent. On se propose d'ajouter à la collection treize substances qui serviront d'étalons pour la détermination des points de fusion. Des échantillons appropriés ont été obtenus et sont maintenant à l'essai dans plusieurs laboratoires. Le Comité a décidé que, si ces essais donnent satisfaction, ces substances pourront être admises comme substances de référence pour la détermination des points de fusion. Lorsque la collection aura été ainsi

---

<sup>1</sup> Voir section 7, documents de travail non publiés, No 2.

complétée, il sera utile que l'OMS publie un bulletin énumérant les substances disponibles. Comme le relevait déjà le rapport rédigé par le Comité d'experts à sa session de novembre 1959,<sup>1</sup> il y a lieu de constituer une nouvelle série de substances chimiques de référence pour l'identification et le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques par spectrophotométrie. Ce travail est en cours. Le Comité d'experts adresse ses remerciements au Laboratoire de Contrôle pharmaceutique de Stockholm qui, en plus des travaux qu'il effectue pour la révision des spécifications, fait fonction de centre OMS des substances chimiques de référence.

#### 4. Dénominations communes internationales

Le Comité d'experts a noté que son Sous-Comité des Dénominations communes avait reconsidéré les principes régissant la formation des dénominations communes internationales, en particulier les problèmes qui se posent lorsqu'on veut donner des noms à des familles nombreuses de produits chimiques. Le Sous-Comité a proposé un certain nombre de mesures pour surmonter ces difficultés.<sup>2</sup> L'OMS prend des dispositions pour publier divers rapports afin d'encourager l'application des propositions ainsi faites pour le choix des dénominations à donner à des préparations pharmaceutiques apparentées. Le Comité d'experts estime que cette mesure contribuera utilement à améliorer la nomenclature et à résoudre les problèmes que posent les groupes de médicaments.

De nouvelles listes de dénominations communes internationales proposées ont été publiées après examen par le Sous-Comité et échange de correspondance avec les experts du Tableau de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques. Un total de 872 noms ont paru de la sorte dans la Chronique OMS, et beaucoup d'entre eux figurent également sur les listes de dénominations communes internationales proposées, conformément à la procédure fixée par le Conseil exécutif dans sa résolution EB15.R7. Ces questions suscitent un intérêt croissant, comme en témoignent les nombreuses demandes de tirés à part des dix listes de

---

<sup>1</sup> Voir section 7, documents de travail non publiés, No 3.

<sup>2</sup> Voir section 7, documents de travail non publiés, No 4.

dénominations communes internationales proposées. En conséquence, on prépare une liste récapitulative globale.<sup>1</sup> Cette liste récapitulative, de même que les listes publiées de temps à autre dans la Chronique OMS, dans les revues pharmaceutiques et dans d'autres périodiques sont de nature à encourager l'usage général de ces dénominations par les commissions nationales de la pharmacopée, par les autorités nationales de contrôle, les fabricants et les revues médicales et pharmaceutiques. La tâche des autorités sanitaires nationales s'en trouvera allégée et le commerce international facilité.

Le Comité d'experts a remercié les membres du Sous-Comité du travail considérable qu'ils ont accompli, soit par correspondance, soit au cours des sessions, pour choisir des dénominations communes internationales et étudier les problèmes qui s'y rapportent.

#### 5. Identification des comprimés

Le Comité a examiné une suggestion tendant à ce que tous les comprimés portent des marques indiquant la nature du produit actif et la dose, afin de faciliter l'identification rapide en cas d'empoisonnement ou d'autres urgences, et aussi peut-être dans la pratique médicale courante.<sup>2</sup> Il a été proposé en outre que ces marques correspondent à un code dont disposerait le personnel des hôpitaux, les pharmaciens et les médecins. Le Comité a estimé qu'un système de cette nature serait difficile à faire fonctionner, car il existe de nombreuses variétés de comprimés, et leur nombre va sans cesse croissant.

Il est apparu au cours de la discussion que les pratiques officinales varient d'un pays à l'autre. En Suède, par exemple, le pharmacien ne doit vendre que les emballages d'origine, lesquels doivent porter non seulement les indications données par le médecin, mais aussi le nom du médicament ou de la spécialité, le nom du malade et le nom du médecin. En URSS, en Pologne et en Allemagne, il est également courant d'indiquer le nom du médicament, mais dans d'autres pays,

---

<sup>1</sup> Voir section 7, documents de travail non publiés, No 5.

<sup>2</sup> Voir section 7, documents de travail non publiés, No 6.

tels que le Canada, le Japon, le Royaume-Uni et les Etats-Unis d'Amérique, le nom du médicament ne figure pas sur l'emballage que reçoit le malade, sauf si le médecin le demande expressément. En Suisse, la pratique varie entre ces deux extrêmes suivant les cantons et suivant la nature du médicament. On voit aussitôt que les problèmes d'identification des comprimés sont beaucoup plus importants dans les pays où la nature du médicament n'est pas indiquée. Toutefois, le système consistant à marquer les comprimés soulève plusieurs objections, car il peut conduire à des erreurs d'ordonnance et donner aux malades des indications que le médecin peut juger indésirables sur la nature de leur traitement. De toute façon, pareil système n'est possible qu'avec la collaboration de tous les fabricants. Il n'a encore pu être appliqué dans aucun pays, ce qui laisse peu de chance de succès aux efforts de coordination que l'OMS pourrait entreprendre. Néanmoins, le Comité d'experts a exprimé l'espoir qu'il serait possible de résoudre par d'autres moyens le problème de l'identification rapide des comprimés en cas d'urgence.

## 6. Réactifs

Le Comité d'experts a noté que tous les réactifs nécessaires pour les épreuves décrites dans le volume I, le volume II et le supplément de la première édition de la Pharmacopée internationale avaient fait l'objet de spécifications préparées et révisées avec l'aide de spécialistes. Ce travail a pour but de compléter les renseignements fournis par la Pharmacopée internationale. Les réactifs décrits conviennent à l'usage général des laboratoires, tout en présentant une pureté suffisante pour toutes les épreuves de la pharmacopée dans lesquelles ils interviennent. A la suite des recommandations du dix-septième rapport du Comité d'experts, certaines méthodes instrumentales, par exemple la photométrie de flamme, ont été données comme substituts de méthodes anciennes. Ces spécifications sont actuellement complétées et seront publiées, compte tenu des commentaires qui pourront être reçus dans l'intervalle, dans un volume spécial consacré aux réactifs, qui constituera un supplément à la première édition de la Pharmacopée internationale. Une introduction à ce volume a été préparée et le Comité a fait certaines suggestions pour la version définitive.

7. Liste de documents de travail non publiés

1. Procès-verbaux de la session du Comité d'experts des Spécifications pour les Préparations pharmaceutiques, Pharm S.203, 205, 206.
2. Centre des Substances chimiques de Référence : Rapport sur l'activité en 1960, WHO/Pharm/385 et 387.
3. Dix-septième rapport du Comité d'experts des Spécifications pour les Préparations pharmaceutiques, WHO/Pharm/377.
4. Dixième rapport du Sous-Comité des Dénominations communes internationales (Comité d'experts des Spécifications pour les Préparations pharmaceutiques), WHO/Pharm/383.
5. Dénominations communes internationales proposées pour les préparations pharmaceutiques, listes 1 à 9, WHO/Pharm/Nom/8.
6. Système d'identification des comprimés : Pharm S.195, Pharm S.201, WHO/Pharm/Exa/15, pp. 4-5.

## EXEMPLES DE MONOGRAPHIES REVISEES PAR LE COMITE D'EXPERTS

## I. EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM

Monographie révisée (voir Pharmacopée internationale, première édition, Volume I)

$C_{10}H_{15}NO, ClH$

P.M. 201,70

Le chlorhydrate d'éphédrine est le chlorhydrate du (-)-phényl-1 hydroxy-1 méthylamino-2 propane. Il ne contient pas moins de 99,0 pour cent ni plus de 101,0 pour cent de  $C_{10}H_{15}NO, ClH$ , calculé sur la substance desséchée à poids constant à 105°.

Caractères. Cristaux blancs ou fine poudre blanche; inodore; saveur amère.

Solubilité. Soluble dans environ 4 parties d'eau et dans environ 14 parties d'éthanol (95 %) R; pratiquement insoluble dans l'éther R.

Réactions d'identité

A. Dissolvez 0,01 g dans 1 ml d'eau, ajoutez 0,1 ml de solution aqueuse à 10,0 % p/v de sulfate de cuivre R et 1 ml de solution aqueuse à 20,0 % p/v d'hydroxyde de sodium R; le liquide prend une coloration violette. Ajoutez alors 1 ml d'éther R et agitez; la couche étherée est pourpre et la couche aqueuse est bleue.

B. Dissolvez 0,2 g dans 5 ml d'eau, ajoutez 1 ml de solution aqueuse à 20,0 % p/v d'hydroxyde de sodium R, extrayez avec quatre fois 15 ml d'éther R, lavez les solutions étherées réunies avec 5 ml d'eau et évaporez l'éther jusqu'à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 30 ml de chloroforme R, couvrez la capsule et laissez reposer douze heures; les cristaux séparés de la solution donnent après dessiccation les réactions caractéristiques des chlorures.

C. Alcalinisez 1 ml de solution aqueuse à 5,0 % p/v avec de l'hydroxyde de sodium ST, ajoutez quelques gouttes de solution aqueuse à 1,0 % p/v de permanganate de potassium R et chauffez; les vapeurs de benzaldéhyde et de méthylamine qui se dégagent sont alcalines au papier de tournesol R.

D. Donne les réactions caractéristiques des chlorures.

Intervalle de fusion.  $217^{\circ}$  à  $220^{\circ}$ .

Réaction. Dissolvez 0,20 g dans 10 ml d'eau récemment bouillie et refroidie et titrez avec de l'hydroxyde de sodium 0,02 N ou de l'acide chlorhydrique 0,02 N en utilisant comme indicateur le rouge de méthyle ST. Il ne faut pas plus de 0,1 ml d'hydroxyde de sodium 0,02 N ou d'acide chlorhydrique 0,02 N.

Pouvoir rotatoire spécifique. Déterminé sur une solution aqueuse à 5,0 % p/v à  $20^{\circ}$  et  $-34^{\circ}$  à  $-36^{\circ}$ .

Sulfates. Dissolvez 0,2 g dans 5 ml d'eau, ajoutez 0,5 ml d'acide chlorhydrique dilué R, puis 0,5 ml de solution aqueuse de chlorure de baryum R à 10,0 % p/v; il ne se produit aucune opalescence avant quinze minutes.

Perte à la dessiccation. Desséché à poids constant à  $105^{\circ}$ , ne perd pas plus de 0,5 % de son poids.

Résidu à l'incinération. Pas plus de 0,1 pour cent.

Dosage. Dissolvez environ 0,5 g, exactement pesé, dans 25 ml d'acide acétique glacial R, ajoutez 10 ml d'acétate mercurique acétique ST et titrez avec la solution acétique 0,1 N d'acide perchlorique jusqu'à ce que la coloration vire du bleu au bleu-vert, en utilisant 0,2 ml de cristal violet acétique ST comme indicateur, ou en déterminant le point final par une méthode potentiométrique. Un ml de solution acétique 0,1 N d'acide perchlorique correspond à 0,02017 g de  $C_{10}H_{15}NO, ClH$ .

### Observations

Nom chimique (-)-phényl-1 ..... (Dans la première édition : L-phényl-1 .....)

Le pourcentage est calculé sur la substance desséchée à poids constant à 105°. Les limites sont fixées à 99,0 et 101,0 % de C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO, ClH. (Dans la première édition, ces limites étaient de 80,0 % et de 82,5 % de C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO.)

Réaction. L'épreuve révisée est conforme à celle de la pharmacopée britannique, édition 1958. (Dans la première édition, on pouvait lire : une solution à 5,0 % p/v dans l'eau récemment bouillie et refroidie est neutre au tournesol ST.)

Pouvoir rotatoire spécifique. Les limites sont fixées à -34° et -36°. (Elles étaient de -33° et -36° dans la première édition.)

Dosage. Titrage non aqueux.

---

## II. COMPRESSI EPHEDRINI HYDROCHLORIDI

Monographie révisée (voir Pharmacopée internationale, première édition, volume II)

Les comprimés de chlorhydrate d'éphédrine contiennent au moins 93,0 pour cent et au plus 107,0 pour cent de la quantité de chlorhydrate d'éphédrine indiquée ou déclarée.

Réactions d'identité. Triturez un nombre de comprimés correspondant à environ 0,2 g de chlorhydrate d'éphédrine avec 15 ml d'éthanol (95 %) R chaud pendant 20 minutes, filtrez et évaporez le filtrat à siccité au bain-marie; le résidu satisfait aux réactions d'identité A, C et D décrites à l'article "Ephedrini Hydrochloridum".

Dosage. Pesez et pulvérisez 20 comprimés. A une quantité exactement pesée de poudre correspondant à environ 0,30 g de chlorhydrate d'éphédrine, ajoutez 30 ml d'acide acétique glacial R, 10 ml d'acétate mercurique acétique ST et 0,2 ml de

crystal violet acétique ST. Chauffez doucement pour assurer la dissolution complète de l'éphédrine, refroidissez et titrez avec une solution acétique 0,1 N d'acide perchlorique jusqu'à virage du bleu au bleu-vert ou déterminez le point final par une méthode potentiométrique. Un ml de la solution acétique 0,1 N d'acide perchlorique correspond à 0,02017 g de  $C_{10}H_{15}NO, ClH$ . Calculez le poids moyen de chlorhydrate d'éphédrine  $C_{10}H_{15}NO, ClH$  contenu dans les comprimés.

Conservation. Les comprimés de chlorhydrate d'éphédrine doivent être conservés en récipient bien bouché, à l'abri de la lumière.

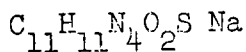
#### Observations

La première phrase a été modifiée. (On lisait dans la première édition : "le poids moyen de chlorhydrate d'éphédrine  $C_{10}H_{15}NO, ClH$  contenu dans les comprimés n'est pas inférieur à 93,0 pour cent, ni supérieur à 107,0 pour cent de la quantité de chlorhydrate d'éphédrine indiquée ou déclarée".)

Dosage. Titrage non aqueux.

### III. SULFAMERAZINUM NATRICUM

Monographie révisée (voir Pharmacopée internationale, première édition, volume I)



P.M. 286,30

La sulfamérazine sodique est le dérivé sodique de la méthyl-4 sulfanilamido-2 pyrimidine. Elle ne contient pas moins de 99,0 % et pas plus de l'équivalent de 101,0 % de  $C_{11}H_{11}N_4O_2S Na$ , calculé sur la substance desséchée à poids constant à 105°.

Caractères. Cristaux ou poudre cristalline; blanc ou faiblement blanc jaunâtre; inodore ou presque; saveur amère.

Solubilité. Soluble dans environ 3 parties d'eau; légèrement soluble dans l'éthanol (90 %) R; pratiquement insoluble dans l'éther R et dans le chloroforme R. Exposée à l'air humide, elle absorbe l'anhydride carbonique et devient moins soluble.

Réactions d'identité

A. Dissolvez environ 1 g dans 25 ml d'eau et ajoutez un léger excès d'acide acétique R; il se forme un précipité. Recueillez le précipité, lavez à l'eau et desséchez à 105°; point de fusion du résidu, environ 237°. Le résidu satisfait aux réactions d'identité A et B décrites à l'article "Sulfamerazinum"

B. Incinérez environ 0,5 g; le résidu donne les réactions caractéristiques du sodium.

Réaction. Une solution aqueuse est alcaline à la phénolphtaléine ST.

Caractères de la solution. 1,0 g se dissout complètement dans 20 ml d'eau et la solution est tout au plus jaune pâle.

Métaux lourds. Pas plus de 20 parties pour un million.

Chlorures. Dissolvez 4,0 g dans 45 ml d'eau. Ajoutez 5 ml d'acide nitrique et filtrez; 25 ml de filtrat satisfont à l'essai limite pour les chlorures.

Sulfates. Dissolvez 3,0 g dans 45 ml d'eau. Ajoutez 5 ml d'acide chlorhydrique R et filtrez; 25 ml de filtrat satisfont à l'essai limite pour les sulfates.

Perte à la dessiccation. Desséché à poids constant à 105°, ne perd pas plus de 2,5 pour cent de son poids.

Dosage. Effectuez le dosage décrit à l'article "Sulfanilamidum". Un ml de nitrite de sodium 0,1 M correspond à 0,02863 g de  $C_{11}H_{11}N_4O_2$  SNa.

Conservation. La sulfamérazine sodique doit être conservée en récipient étanche, à l'abri de la lumière. Elle brunit lentement par exposition à la lumière.

---

Observations

Pourcentage calculé sur la substance desséchée à poids constant à 105°. (La première édition prévoyait une dessiccation pendant quatre heures.)

Une limite supérieure a été fixée à 101,0 pour cent. (La première édition ne donnait qu'une limite inférieure.)

Caractères. L'indication : "brunit lentement par exposition à la lumière" a été reportée sous la rubrique Conservation.

Réactions d'identité

A. Température de fusion : environ 237°. (On lisait dans la première édition : "Point de fusion 234° à 238°".)

Caractères de la solution. Epreuve nouvelle.

Arsenic. Epreuve supprimée. (Première édition : 2 p.p.m.)

Plomb. Epreuve supprimée. (Première édition : 10 p.p.m.)

Chlorures. Epreuve nouvelle. Limite : 175 p.p.m.

Sulfates. Epreuve nouvelle. Limite : 400 p.p.m.

## IV. INJECTIO SULFAMERAZINI NATRICI

Monographie révisée (voir Pharmacopée internationale, première édition, volume II)

Le soluté injectable de sulfamérazine sodique est une solution stérile de sulfamérazine sodique dans l'eau pour soluté injectable exempte d'anhydride carbonique. La teneur en sulfamérazine sodique,  $C_{11}H_{11}N_4O_2SNa$ , n'est pas inférieure à 95,0 % ni supérieure à 105,0 % de la teneur indiquée sur l'étiquette. La solution est stérilisée par la méthode 1 (chauffage à l'autoclave) décrite à l'article "Injectiones".

Réaction d'identification

A. A un volume correspondant à environ 1 g de sulfamérazine sodique, ajoutez un léger excès d'acide acétique R; il se forme un précipité qui, après filtrage, lavage à l'eau et dessiccation à  $105^{\circ}$ , a une température de fusion d'environ  $237^{\circ}$  et satisfait aux réactions d'identité A et B décrites à l'article "Sulfamerazinum".

B. Le filtrat provenant de la réaction d'identité A donne les réactions caractéristiques du sodium.

Réaction. pH 8,5 à 10,5.

Autres conditions requises. Satisfait aux exigences formulées à l'article "Injectiones".

Dosage. Introduisez un volume exactement mesuré, correspondant à environ 0,5 g de sulfamérazine sodique, dans un bécher ou une capsule, ajoutez 75 ml d'eau et 10 ml d'acide chlorhydrique R et poursuivez le dosage comme il est indiqué à l'article "Sulfanilamidum" en commençant aux mots : "Refroidissez la solution et titrez lentement avec du nitrite de sodium 0,1 M ...". Un ml de nitrite de sodium 0,1 M correspond à 0,02863 g de  $C_{11}H_{11}N_4O_2SNa$ .

Conservation. Le soluté injectable de sulfamérazine sodique doit être conservé en récipient contenant une seule unité de prise, hermétiquement clos, sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière.

---

ObservationsRéaction d'identité

A. Première édition : intervalle de fusion  $233^{\circ}$  à  $238^{\circ}$ .

Conservation. On a ajouté les mots "sous atmosphère d'azote".

## ANNEXE 2

DETERMINATION DES PETITES QUANTITES D'ADRENALINE ET DE LEVARTERENOL  
DANS LES SOLUTIONS CONTENANT DES ANESTHESIQUES LOCAUXRéactifs

Solution d'iode. Dissolvez 12 g d'iode R et 20 g d'iodure de potassium R dans une quantité d'eau suffisante pour porter le volume à 1000 ml.

Solution d'acide arsénieux. Dissolvez 2 g d'anhydride arsénieux R dans une quantité d'eau suffisante pour porter le volume à 1000 ml.

Tampon au phosphate à pH 7,0. Voir supplément, page 135.

Bioxyde de manganèse lavé à l'acide. Agitez pendant 30 minutes 250 g de bioxyde de manganèse R avec 1000 ml d'une solution aqueuse à 12 % v/v d'acide acétique glacial. Séparez l'acide par décantation et répétez l'opération une seconde fois pendant 30 minutes. Séparez à nouveau l'acide par décantation et laissez reposer le bioxyde de manganèse R pendant la nuit avec le même volume d'acide. Eliminez l'acide après décantation et lavez le bioxyde de manganèse à l'eau jusqu'à ce que la liqueur de lavage ait un pH supérieur à 4. Après dessiccation à l'air et pulvérisation, chauffez le bioxyde de manganèse à environ 800°, en agitant de temps à autre pendant 2 à 3 heures.

Solution d'acide ascorbique à 0,1 %. A préparer fraîchement dans de l'eau bouillie et refroidie.

Hydroxyde de sodium 1,1 M. Dissolvez 44 g d'hydroxyde de sodium R dans une quantité d'éthanol (50 %) R suffisante pour porter le volume à 1000 ml.

Etalon de fluorescence. On peut employer une solution de sulfate de quinine R dans l'acide sulfurique 0,005 M. La concentration de la solution dépend du fluorimètre utilisé. On peut employer un appareil sensible dont le filtre primaire ait une transmission maximum à 365 m $\mu$  et un filtre secondaire ayant une transmission maximum à plus de 505 m $\mu$ . Il est préférable d'utiliser un appareil muni d'un photomultiplicateur comme détecteur.

Technique. Versez dans un flacon jaugé à 15 ml un volume exactement mesuré de solution contenant environ 25 à 50 µg de lévartérol ou d'adrénaline. Ajoutez 2 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N et 2 gouttes d'amidon ST puis versez goutte à goutte la solution d'iode en agitant jusqu'à l'apparition d'une coloration bleue. Ajoutez alors 0,5 ml de la solution d'acide arsénieux et diluez le mélange avec de l'eau jusqu'au trait. Après mélange, versez 5,0 ml dans 5,0 ml de solution tampon au phosphate à pH 7,0 contenue dans un tube à centrifugation. Après mélange, la coloration bleue doit disparaître complètement, mais le pH de la solution ainsi obtenue ne doit pas être inférieur à 6,5-6,7. Ajoutez alors 0,10 g environ de bioxyde de manganèse lavé à l'acide, fermez le tube avec un bouchon de caoutchouc et agitez pendant environ 90 secondes. Centrifugez pendant une à deux minutes à 3000 tours/minute.

Versez 5,0 ml de la solution d'acide ascorbique à 0,1 % dans un récipient jaugé à 25 ml, ajoutez 5,0 ml de la solution claire provenant du tube à centrifugation et diluez immédiatement (tout en agitant) avec de l'hydroxyde de sodium 1,1 M jusqu'au trait. Il ne doit pas s'écouler plus de 5 minutes entre l'addition du bioxyde de manganèse et la dilution avec de l'hydroxyde de sodium 1,1 M. Versez la solution dans la cellule du fluoroscope et mesurez la fluorescence en continu. Un maximum de fluorescence légèrement prononcé se manifeste environ 5 minutes après l'addition de l'hydroxyde de sodium 1,1 M. Enregistrez ce maximum.

Pour déterminer la fluorescence de fond, recommencez les manipulations depuis le début, mais remplacez les indications qui commencent par "Versez 5,0 ml de la solution d'acide ascorbique à 0,1 % dans un flacon jaugé à 25 ml ..." par les suivantes. Versez 5,0 ml de la solution claire provenant du tube à centrifugation dans un flacon jaugé à 25 ml. Ajoutez 20 ml d'hydroxyde de sodium 1,1 M et mélangez immédiatement. Après 15 minutes, remplissez le flacon jusqu'au trait avec la solution d'acide ascorbique 0,1 % et déterminez la fluorescence au bout de 5 minutes. La fluorescence de fond peut en général être négligée.

Dresser une courbe de référence à partir de solutions standard d'adrénaline ou de lévartérol contenant également les autres ingrédients de la solution à analyser.