



COMITE D'EXPERTS DES SPECIFICATIONS RELATIVES
AUX PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Genève, 25-29 novembre 1969

VINGT-TROISIEME RAPPORT

Sommaire

	<u>Pages</u>
Introduction	3
1. Spécifications pour la Pharmacopée internationale	3
1.1 Spécifications proposées pour les médicaments antituberculeux	3
1.2 Spécifications pour les préparations pharmaceutiques radioactives	4
1.3 Recommandations générales	6
2. Dosage de la morphine dans l'opium	7
3. Substances chimiques internationales de référence	7
3.1 Prednisolone	7
3.2 Nafcilline sodique	7
3.3 Warfarine	8
3.4 Chromatographie gaz-liquide	8
3.5 Chromatographie en couche mince appliquée aux substances corticostéroïdes de référence	8
3.6 Analyse de solubilité par phases	8
3.7 Rapport du Centre OMS des substances chimiques de référence	8
3.8 Travaux futurs	9
4. Contamination microbienne des médicaments non stériles	10
5. Propositions de travaux futurs sur les spécifications de médicaments	11
5.1 Pharmacopée internationale	11
5.2 Accélération de l'établissement des spécifications relatives aux médicaments	11
Remerciements	11
Annexe Liste de médicaments qu'il est suggéré d'insérer dans la Pharmacopée internationale	12

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.

PARTICIPANTS

Membres *

Dr T. Canbäck, Directeur des Recherches chimiques, Apotekens Centrallaboratorium, Solna, Suède (Président)

Professeur Y. I. C. Cohen, Directeur du Laboratoire de Contrôle pharmaceutique, Département des Radio-éléments, Commissariat à l'Energie atomique, Saclay, France

Dr L. F. Dodson, Director, National Biological Standards Laboratory, Department of Health, Canberra, Australie (Rapporteur)

Dr D. Ghosh, Director, Central Drugs Laboratory, Government of India, Calcutta, Inde

M. C. A. Johnson, Scientific Director, British Pharmacopoeia Commission, Londres, Angleterre (Rapporteur)

Dr E. Lang, CIBA S.A., Bâle, Suisse

Professeur M. D. Maškovskij, Président de la Commission de la Pharmacopée de l'URSS, Ministère de la Santé publique de l'URSS, Moscou, URSS (Vice-Président)

Représentant d'autres organisations

Professeur A. T. Balaban, Division de la Recherche et des Laboratoires, Agence internationale de l'Energie atomique, Vienne, Autriche

Secrétariat

M. M. E. Auerbach, Albany, N.Y., Etats-Unis d'Amérique (Consultant)

Dr J. Dony, Directeur scientifique du Service de Contrôle des Médicaments, Association pharmaceutique belge, Bruxelles, Belgique (Consultant)

M. B. Öhrner, Centre international OMS des substances chimiques de référence, Solna, Suède (Consultant)

M. O. Wallén, Chef du service des Préparations pharmaceutiques, OMS (Secrétaire)

* N'a pu participer à la réunion : Dr L. C. Miller, Director of Revision, The United States Pharmacopoeia, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique.

INTRODUCTION

Le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques s'est réuni à Genève du 25 au 29 novembre 1969. Le Dr L. Bernard, Sous-Directeur général, a ouvert la réunion au nom du Directeur général.

1. SPECIFICATIONS POUR LA PHARMACOPÉE INTERNATIONALE

1.1 Spécifications proposées pour les médicaments antituberculeux

Le Comité a poursuivi ses travaux sur les spécifications relatives à certains médicaments antituberculeux qui ne figurent pas dans la deuxième édition de la Pharmacopée internationale,¹ mais qui sont largement utilisés dans la mise en oeuvre sur le terrain de projets bénéficiant d'une aide conjointe du FISE et de l'OMS.

Au cours de sa vingt-deuxième réunion, le Comité avait accepté, sous réserve de quelques modifications et additions, des projets de spécifications relatives au benzamidosalicylate de calcium, à l'éthionamide, au pyrazinamide, à la thioacétazone, aux comprimés de thioacétazone et aux comprimés de thioacétazone et d'isoniazide en association.

Les épreuves de contrôle nécessaires ont été mises au point en collaboration par les laboratoires de la British Pharmacopoeia Commission, Londres, le National Biological Standards Laboratory, Canberra, le Centre international OMS des substances chimiques de référence, Solna, l'Institut d'Etat pour le Contrôle des Médicaments, Prague, et les laboratoires de divers fabricants.

Les laboratoires précités ont en outre travaillé à l'établissement de spécifications pour les préparations suivantes : comprimés de benzamidosalicylate de calcium, comprimés d'éthionamide, comprimés de pyrazinamide, comprimés de benzamidosalicylate de calcium et d'isoniazide en association, comprimés de paraminosalicylate de sodium et d'isoniazide en association.

Après les avoir passées en revue, vérifiées et discutées, le Comité a accepté les spécifications relatives aux médicaments suivants² : benzamidosalicylate de calcium, comprimés de benzamidosalicylate de calcium, comprimés de benzamidosalicylate de calcium et d'isoniazide, éthionamide, comprimés d'éthionamide, pyrazinamide, comprimés de pyrazinamide, comprimés de paraminosalicylate de sodium et d'isoniazide, thioacétazone, comprimés de thioacétazone et comprimés de thioacétazone et d'isoniazide.

1.1.1 Travaux futurs

Le Comité a examiné des questions connexes en vue de nouvelles insertions possibles dans les éditions ultérieures de la Pharmacopée internationale.

Il a jugé que, pour le dosage spectrophotométrique du benzamidosalicylate de calcium en comprimés, il y aurait lieu de faire procéder à une vérification collective d'une méthode par plusieurs laboratoires.

Il a en outre estimé qu'il conviendrait de mettre au point une épreuve plus satisfaisante pour contrôler l'absence d'isoniazide dans ces comprimés,

¹ Organisation mondiale de la Santé (1967) Spécifications pour le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques - Deuxième édition de la Pharmacopée internationale, Genève.

² Ces spécifications figurent dans le document WHO/PHARM/70.457 (non publié).

Quant à la spécification relative à la thioacétazone, il serait souhaitable d'en envisager l'amélioration en indiquant un intervalle de température de fusion et (ou) en prévoyant une épreuve d'identification par spectroscopie infrarouge.

Après avoir examiné l'avancement des travaux sur les spécifications relatives à l'éthambutol, le Comité a exprimé l'avis que de nouvelles études s'imposent pour achever cette monographie.

1.2 Spécifications pour les préparations pharmaceutiques radioactives

Dans son vingt-deuxième rapport,¹ le Comité avait recommandé que l'OMS développe ses travaux concernant la préparation de spécifications pour les produits pharmaceutiques radioactifs. Il notait que l'OMS, quoique responsable de l'établissement de ces spécifications, faisait au besoin appel pour certaines questions techniques à la collaboration de l'Agence internationale de l'Energie atomique.

1.2.1 Spécifications

Les spécifications proposées pour le soluté injectable de citrate radioferrique (^{59}Fe), la solution de radio-iodure (^{125}I) de sodium, la radiocyanocobalamine (^{57}Co), la radiocyanocobalamine (^{58}Co), le soluté injectable de radio-or (^{198}Au) colloïdal, le soluté injectable de sérum-albumine humaine radio-iodée (^{131}I), le soluté injectable de sérum-albumine humaine radio-iodée (^{125}I), le soluté injectable de radio-iodohippurate (^{131}I) de sodium et le soluté injectable de rose bengale sodique radio-iodé (^{131}I) ont été examinées et acceptées sous réserve de modifications mineures.²

1.2.2 Appendice concernant la radioactivité

Au cours de la préparation des monographies précitées, il est apparu nécessaire de remanier l'appendice 13 de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale intitulé Radioactivité. Un texte révisé a donc été soumis au Comité, qui l'a accepté sous réserve de modifications mineures.³

1.2.3 Soluté injectable de radiochromate (^{51}Cr) de sodium - méthodes de détermination de la pureté radiochimique

Le Comité a pris note des travaux du Dr L. Oniciu et du Dr I. Galatzeanu de l'Agence internationale de l'Energie atomique, qui ont comparé en laboratoire plusieurs méthodes de détermination de la pureté radiochimique du soluté injectable de radiochromate (^{51}Cr) de sodium, ainsi que d'une étude analogue réalisée à l'Institut national de Contrôle des Médicaments, de Prague. Compte tenu des rapports sur ces travaux et de l'avis d'autres experts, le Comité a formulé les conclusions suivantes :

- 1) La méthode prescrite dans la deuxième édition de la Pharmacopée internationale (édition française, p. 384) est basée sur la formation d'un précipité de chromate de plomb; elle sous-estime considérablement la proportion des ions chrome (VI) éventuellement présents en tant qu'impuretés et ne peut être recommandée.
- 2) Accompagnée des indications nécessaires quant aux débits, la méthode de la Pharmacopée britannique fondée sur l'échange d'ions est sûre mais d'application fastidieuse.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1969, N° 418.

² Ces spécifications figurent dans le document WHO/PHARM/70.457 (non publié).

³ Ce texte figure dans le document WHO/PHARM/70.457 (non publié).

3) Les rapports soumis au Comité soulignaient les difficultés que peut présenter la chromatographie sur papier avec le système solvant éthanol/eau/ammoniac, tout en indiquant qu'il s'agit d'une méthode satisfaisante dans la pratique. Elle conduit à des résultats qui concordent suffisamment avec ceux que donne la méthode de la Pharmacopée britannique; de plus, elle a été employée avec succès pendant de nombreuses années dans un laboratoire s'occupant du produit en cause.

4) La méthode de chromatographie en couche mince, proposée par l'Agence internationale de l'Energie atomique, pourrait certes se révéler satisfaisante, mais elle n'a pas encore été soumise à une période d'épreuve suffisamment longue, ni essayée de manière aussi approfondie que les autres méthodes.

Il a donc été décidé que la méthode de chromatographie sur papier devrait être considérée comme un rectificatif à apporter à la Pharmacopée internationale, sous réserve que soit soulignée la nécessité de commencer à révéler le chromatogramme sitôt après le dépôt de la touche sur le papier, avant que le produit déposé ait eu le temps de sécher.¹

1.2.4 Soluté injectable de radiophosphate (³²P) de sodium - corrigendum

Il a été noté que, par souci d'homogénéité entre la réaction d'identité figurant dans la Pharmacopée internationale et l'appendice intitulé Radioactivité, le calcul devrait être basé sur la détermination du coefficient d'absorption des rayons bêta. Un texte approprié a été approuvé.¹

1.2.5 Sérum-albumine humaine

Le Comité a pris note de la nécessité d'un approvisionnement en sérum-albumine humaine utilisable pour l'épreuve de pureté radiochimique prévue dans les deux monographies sur le soluté injectable de sérum-albumine humaine radio-iodée; il a demandé au Secrétariat d'étudier la question.

1.2.6 Appendice sur les radio-éléments

Le Comité a été saisi d'une proposition visant la préparation, en vue de son insertion éventuelle dans la Pharmacopée internationale, d'un appendice qui rassemblerait les caractéristiques essentielles des radio-éléments dont l'intérêt pour les travaux pharmaceutiques est reconnu. Approuvant cette proposition, il a chargé le Secrétariat de réunir les renseignements nécessaires.

1.2.7 Travaux futurs

Le Comité a noté la progression des travaux concernant la préparation des monographies sur le soluté injectable de chlormérodine (¹⁹⁷Hg), le soluté injectable de xénon (¹³³Xe), le soluté injectable de pertechnate (^{99m}Tc) de sodium, le soluté injectable de L-sélénométhionine (⁷⁵Se), les capsules d'iodure (¹³¹I) de sodium pour diagnostic, les macro-agrégats de sérum-albumine humaine iodée (¹³¹I), le soluté injectable d'eau tritiée et le soluté injectable de bromomercure-3 hydroxy-2 propane (¹⁹⁷Hg).

Il a constaté avec satisfaction l'importance de l'aide technique fournie par l'Agence internationale de l'Energie atomique et a exprimé l'espoir que la collaboration avec cet organisme se poursuivrait dans le domaine de la radiochimie et des radionucléides.

¹ Ce texte figure dans le document WHO/PHARM/70.457 (non publié).

1.3 Recommandations générales

Ayant examiné les monographies sur les médicaments antituberculeux et les produits pharmaceutiques radioactifs, le Comité a formulé plusieurs recommandations générales :

1) Dans la Pharmacopée internationale, il conviendrait que la description des réactions d'identité basées sur la spectrophotométrie précise :

- a) le solvant et la concentration utilisés;
- b) les intervalles d'enregistrement du spectre;
- c) la (ou les) longueur(s) d'onde correspondant au(x) pic(s) caractéristique(s), l'épaisseur de la couche à mesurer et la valeur approximative de la densité optique obtenue;
- d) les épaulements et minimums, sans données de densité optique, s'ils présentent des caractéristiques utiles à l'identification.

2) Il faudrait envisager sans tarder de réviser complètement l'appendice 14 (Chromatographie) de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale, de manière à répondre aux besoins croissants nés de l'utilisation de plus en plus étendue des techniques chromatographiques.

3) Les Renseignements d'ordre général de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale devraient être modifiés comme il est indiqué ci-après :

a) le texte du paragraphe de la page xxxii, intitulé Normes pour les drogues et les préparations, deviendrait :

"A certaines exceptions près, signalées ci-dessous, toutes les indications données dans les monographies constituent des normes pour les substances officinales. Seule est officinale une substance qui satisfait à toutes les conditions stipulées. Les méthodes de dosage et d'épreuve décrites sont celles qui ont servi à déterminer ces conditions, mais l'opérateur a toute latitude pour en appliquer d'autres, à condition toutefois qu'il ait démontré qu'elles conduisent à des résultats équivalents du triple point de vue de la précision, de l'exactitude et de la sélectivité."

"Données seulement à titre indicatif, les formules chimiques et les caractéristiques de solubilité ne doivent pas être considérées comme jouissant du même statut que les normes et les essais de pureté."

b) le nouvel alinéa suivant serait ajouté :

"Excipients

"Les substances ajoutées pour obtenir les préparations sous les formes décrites dans la Pharmacopée doivent être inoffensives et sans effet adverse sur l'efficacité thérapeutique des principes actifs; aux doses utilisées, elles ne doivent gêner ni les dosages ni les épreuves. En cas de difficulté à cet égard, on pourra recourir à d'autres méthodes équivalentes du triple point de vue de la précision, de l'exactitude et de la sélectivité."

c) Le nouvel alinéa suivant serait également ajouté :

"Emploi de noms commerciaux

"La mention d'un nom commercial dans la description de certains matériels utilisés pour les dosages et les essais n'implique nullement qu'il n'existe pas d'autres matériels équivalents tout aussi satisfaisants."

2. DOSAGE DE LA MORPHINE DANS L'OPIUM

Le Comité a fait le point des travaux sur ce sujet dont l'étude est en cours depuis cinq ans. Les rapports de recherches et les avis d'un certain nombre d'experts ont permis de cerner le problème, d'éliminer des ambiguïtés et de rejeter les méthodes qui laissaient à désirer. Grâce au déploiement simultané d'efforts par l'OMS et par des experts étrangers à l'Organisation, la mise au point d'une méthode améliorée applicable au dosage de la morphine dans l'opium paraît en vue.

Dans son vingt-deuxième rapport, le Comité d'experts avait mentionné la méthode de Schultz & Schneckenburger¹ ainsi qu'un procédé décrit par Smith, Levine & Banes.²

Malgré de minutieuses recherches analytiques, les imperfections mineures de la méthode de Schultz & Schneckenburger n'ont pas encore pu être corrigées.

Les études faites en collaboration sur la méthode de Smith, Levine & Banes, initialement utilisée pour le dosage de l'élixir parégorique, ont mis en évidence les insuffisances de cette méthode, lorsqu'elle est appliquée au dosage de l'opium. Les nouveaux travaux de Smith & Levine³ semblent avoir résolu le problème et les résultats d'études collectives entreprises dans un pays ont été très prometteurs.

Cependant, compte tenu de l'importance toute particulière du dosage de la morphine dans l'opium, il est extrêmement souhaitable que ce nouveau procédé soit étudié, parallèlement aux techniques actuelles, dans un certain nombre de pays, afin d'en vérifier la valeur. Pour que la méthode de Smith & Levine soit acceptable, il faut également que la corrélation entre les résultats auxquels elle conduit et les rendements en morphine obtenus par les fabricants soit satisfaisante.

Le Comité a décidé qu'il convenait d'accepter provisoirement la méthode de Smith & Levine, son acceptation définitive étant subordonnée aux résultats des études préconisées ci-dessus. Le Comité a recommandé que soit préparé et publié un rapport détaillé à ce sujet.

3. SUBSTANCES CHIMIQUES INTERNATIONALES DE REFERENCE

Dans son vingt-deuxième rapport, le Comité d'experts avait recommandé que soient entrepris certains travaux touchant la préparation de substances chimiques de référence et que soient envisagés des moyens de resserrer la collaboration internationale dans ce domaine. Le Comité a examiné les rapports concernant ces travaux.

3.1 Prednisolone

Le Comité a noté que les efforts déployés en vue d'obtenir une substance de plus grande pureté n'ont pas abouti. De nouveaux travaux d'analyse ayant été effectués sur l'échantillon existant, le Comité a estimé que celui-ci était suffisamment pur aux fins pour lesquelles il est prévu. Des techniques de purification mises en oeuvre à petite échelle au Centre OMS ont permis d'obtenir une petite quantité d'un matériel plus pur, mais il a été décidé de ne pas entreprendre la purification des quantités plus considérables qu'impliquerait l'établissement d'une substance de référence.

3.2 Nafcilline sodique

Lors de l'établissement de cette substance de référence, il a été noté que, pour le dosage de l'eau, la méthode de Karl Fischer conduisait à des résultats plus sûrs que la

¹ Arch. Pharm. (Weinheim), 1965, 298, 548.

² J. Ass. off. anal. Chem., 1968, 51, 130.

³ J. Ass. off. anal. Chem., "sous presse".

détermination de la perte de poids par dessiccation. Toutefois, étant donné que la méthode de Karl Fischer donne des résultats nettement élevés, il a été recommandé de porter à 4 % la valeur limite de la teneur en eau indiquée dans la Pharmacopée internationale.

3.3 Warfarine

Dans son vingt-deuxième rapport, le Comité avait noté que la révision de la monographie sur la warfarine sodique s'imposait d'urgence, notamment du fait que ce produit est maintenant remplacé, comme substance chimique internationale de référence, par la warfarine même. Le Comité a donc adopté des monographies révisées pour la warfarine sodique et les comprimés de warfarine sodique.¹

3.4 Chromatographie gaz-liquide

Comme la nouvelle monographie de la warfarine sodique exige la mise en application d'une méthode de chromatographie gaz-liquide, le Comité a examiné, puis adopté, un appendice consacré à la description de cette méthode.²

3.5 Chromatographie en couche mince appliquée aux substances corticostéroïdes de référence

Le Comité a noté que de nouveaux travaux de chromatographie ont été effectués en application des recommandations formulées dans son vingt-deuxième rapport. Il a décidé que ces renseignements complémentaires seraient incorporés dans les rapports concernant les diverses substances corticostéroïdes de référence.

3.6 Analyse de solubilité par phases

Étant donné l'importance du rôle de cette technique dans l'évaluation des substances de référence, il a été décidé qu'un appendice serait préparé en vue de son insertion éventuelle dans la Pharmacopée internationale. Après avoir examiné et modifié le texte qui lui était soumis à ce sujet, le Comité l'a accepté.²

3.7 Rapport du Centre OMS des substances chimiques de référence

Le Comité a pris connaissance d'un rapport du Centre OMS des substances chimiques de référence.

3.7.1 Phénoxyméthylpénicilline

Les travaux sur cette substance ont fait l'objet d'un rapport mais, eu égard à certaines différences entre l'échantillon examiné et d'autres substances nationales de référence, il a été décidé que de nouvelles recherches s'imposaient.

3.7.2 Chlorure de tubocurarine

Le Comité a noté qu'un nouveau stock de ce produit était nécessaire et que des travaux préliminaires avaient été effectués sur un nouveau lot. Il a estimé que les substances de référence existantes et proposées ainsi que d'autres échantillons devraient être comparés dans un certain nombre de laboratoires par la méthode biologique décrite à l'appendice 58 de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale.

¹ Ces monographies (warfarine sodique et comprimés de warfarine sodique) figurent dans le document WHO/PHARM/70.457 (non publié).

² Ce texte figure dans le document WHO/PHARM/70.457 (non publié).

3.7.3 Acétate de prednisonne

Un produit de bonne qualité a été maintenant obtenu; il a été adopté comme substance chimique internationale de référence.

3.7.4 Acétate de fludrocortisone

Il n'a pas été possible d'obtenir un produit de qualité convenable. Compte tenu du fait que l'emploi de cette substance à des fins médicales paraît diminuer, le Comité a décidé de supprimer de la Pharmacopée internationale la monographie correspondante.

3.7.5 Nouvelles substances de référence

Le Comité a noté qu'il serait nécessaire d'établir des substances de référence pour l'acide o-iodohippurique, le rose bengale sodique, la p-acétamidobenzalazine, la dicloxacilline et la carbénicilline sodique.

3.8 Travaux futurs

A sa vingt-deuxième réunion, le Comité avait exprimé l'avis qu'il conviendrait d'entreprendre la préparation d'un certain nombre de substances de référence. Il avait toutefois jugé que, pour bien évaluer les travaux qu'exige la préparation d'une substance de référence, il était indispensable d'être parfaitement renseigné sur l'emploi prévu de cette substance, qui conditionne le degré de pureté à rechercher et l'étendue des épreuves à exécuter. Il est maintenant requis que, préalablement à tout travail sur une substance quelle qu'elle soit, les promoteurs de la demande soient invités à fournir des renseignements détaillés sur l'utilisation à laquelle est destinée la substance.

Le Comité a noté que le Centre OMS examine actuellement une liste de substances qui pourraient éventuellement figurer dans une série révisée de substances de référence pour le point de fusion. Il a toutefois suggéré, qu'en raison du déclin de l'importance d'une détermination précise du point de fusion comme moyen d'évaluer la pureté d'un médicament, le degré de priorité assigné à ces travaux soit peu élevé.

En ce qui concerne les principes directeurs de la politique future quant à l'établissement de substances de référence, le Comité a estimé souhaitable d'adopter des modalités réservant une liberté d'action maximale. Il a donc décidé qu'il faudrait préparer, d'une part, les nouvelles substances que pourront exiger l'extension et la révision éventuelle de la Pharmacopée internationale, d'autre part, celles que pourrait requérir de temps à autre le Comité d'experts.

Dans son vingt-deuxième rapport, le Comité déclarait souhaitable que les organisations qui préparent des substances de référence resserrant leur collaboration. Tant sur le plan international que scientifique, cette coopération est certainement indispensable, mais il a été reconnu qu'en raison de certains facteurs, il n'était guère possible d'envisager autrement qu'à long terme l'intégration des divers programmes relatifs aux substances de référence. Pour promouvoir une collaboration plus étroite et favoriser l'échange de connaissances et d'expérience, il a été décidé que les contacts officieux entre les responsables des diverses organisations qui s'occupent actuellement de l'évaluation des substances de référence devraient être encouragés au maximum.

Le Comité a estimé qu'il convenait de favoriser une meilleure compréhension des problèmes liés à la préparation et à la fourniture de substances chimiques de référence. Il serait avantageux que des dispositions puissent être prises pour permettre aux spécialistes scientifiques qu'intéresse ce domaine de travailler pendant un certain temps au Centre OMS de Solna.

Le Comité a également été d'avis qu'il serait utile, à l'avenir, de joindre aux rapports du Centre OMS une liste des pays auxquels sont distribuées des substances chimiques de référence.

4. CONTAMINATION MICROBIENNE DES MEDICAMENTS NON STERILES

Le Comité a pris connaissance d'un document OMS (non publié) traitant de la contamination microbienne des médicaments non stériles.¹

Cette étude précise la portée de ce très important problème et suggère des méthodes qui pourraient conduire à la mise au point de spécifications visant à limiter la contamination microbienne. Malgré la grande utilité de tous les travaux effectués, le Comité a estimé nécessaire le rassemblement de nouveaux renseignements avant que soient publiées et prescrites des spécifications précises.

Les observations formulées au sujet de ce document par nombre de chercheurs individuels et d'organisations ont appelé l'attention sur divers points qui exigent des études complémentaires.

Malgré les problèmes restés en suspens, le Comité a adopté la voie d'approche générale exposée dans l'étude dont il avait été saisi.

A la suite de l'examen de ce document, il a été suggéré d'exiger que toutes les préparations à l'usage ophtalmologique, ou destinées à être introduites dans des cavités corporelles normalement stériles, ou encore devant servir à certaines applications topiques, soient stériles.

Il a été reconnu que les mesures de lutte contre la contamination en cours de fabrication jouent à cet égard un rôle important. Le Comité, tenant compte par ailleurs de la résolution WHA22.50, a donc recommandé que les Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité² fassent, le plus tôt possible, l'objet de certaines adjonctions.

Les discussions ont montré que, si nombre de normes alimentaires sont applicables aux médicaments, tel n'est pas toujours le cas. Aussi le Comité a-t-il exprimé l'avis que, dans les renseignements d'ordre général de la Pharmacopée internationale, le paragraphe concernant la contamination microbiologique n'était plus satisfaisant, et il a recommandé que sa révision soit entreprise.

Le Comité a noté avec satisfaction qu'un groupe de travail de la Fédération pharmaceutique internationale étudiait actuellement ce problème en profondeur. Les recommandations éventuellement issues de ce groupe seront examinées avec intérêt. Le Comité a accueilli avec faveur les preuves de collaboration déjà existante et a insisté pour qu'à l'avenir celle-ci soit encore encouragée et amplifiée.

Il est apparu évident que ces développements donnaient une nouvelle dimension au contrôle de la qualité des médicaments. Les fabricants seront désormais obligés de s'occuper de la contamination microbienne, dans la mesure où elle affecte les matières premières, les processus de fabrication, les médicaments actuellement en usage et ceux dont la mise en circulation est envisagée.

¹ WHO/PHARM/69.453.

² Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1969, N° 418, p. 17.

5. PROPOSITIONS DE TRAVAUX FUTURS SUR LES SPECIFICATIONS DE MEDICAMENTS

5.1 Pharmacopée internationale

Le Comité a examiné de nombreux articles susceptibles de devenir de nouvelles monographies dans la Pharmacopée internationale et a recommandé certaines modifications à apporter aux renseignements d'ordre général. Il a ainsi été conduit à considérer la nécessité d'une révision générale de la Pharmacopée internationale et a préconisé qu'elle soit entreprise dès que possible.

Entre-temps, selon son avis, il serait souhaitable qu'un additif, comprenant des rectificatifs, soit publié dans un proche avenir de façon à tenir la Pharmacopée internationale à l'avant-garde des progrès récents. Cet additif serait fondé sur les multiples monographies et appendices acceptés par le Comité au cours de sa vingt-troisième réunion et réunis dans le document OMS (non publié) WHO/PHARM/70.457. Les rectificatifs adoptés par le Comité figurent eux aussi dans ce document.

De l'avis du Comité, les dispositions des Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité, que la Vingt-Deuxième Assemblée mondiale de la Santé (WHA22.50, 25 juillet 1969) a recommandé aux Etats Membres d'adopter et d'appliquer, devraient être insérées dans l'additif sous forme d'appendice, car elles font partie intégrante du programme de l'OMS en matière de contrôle de la qualité des médicaments.

Après avoir examiné une liste provisoire d'adjonctions proposées, le Comité a recommandé que des travaux soient entrepris en vue d'établir des monographies concernant les substances énumérées dans l'annexe au présent rapport. De plus, il a estimé que des mesures devraient être prises pour étudier les problèmes que soulève la préparation de spécifications applicables aux polypeptides synthétiques; il a toutefois reconnu qu'il s'agissait là d'un projet à long terme. Par ailleurs, il a préconisé que soit préparé un appendice traitant des méthodes électrophorétiques.

Finalement, le Comité a recommandé que le Secrétariat reconsidère le processus de sélection des médicaments à insérer dans la Pharmacopée internationale. En effet, diverses substances particulièrement importantes dans certaines régions ne figurent pas dans les pharmacopées. Pour envisager leur insertion dans la Pharmacopée internationale, il faudrait prévoir des moyens qui permettraient d'obtenir des avis médicaux compétents quant à leur valeur.

5.2 Accélération de l'établissement des spécifications relatives aux médicaments

Le Comité a noté que les travaux proposés pour accélérer l'établissement de spécifications relatives aux médicaments ont déjà été entrepris pour la rifampicine. Il a recommandé que ce projet à long terme, concernant l'établissement rapide de spécifications relatives aux médicaments, soit poursuivi et amplifié en raison de son importance pour le programme OMS sur le contrôle de la qualité des médicaments.

REMERCIEMENTS

Le Comité tient à remercier de leur précieux concours : M. W. H. Briner, Radio-pharmaceutical Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique; M. J. Buriánek, Institut d'Etat pour le Contrôle des Médicaments, Prague, Tchécoslovaquie; le Dr J. C. Charlton, The Radiochemical Centre, Amersham, Angleterre; le Dr M. Gay, F. Hoffmann-La Roche & Co. S.A., Bâle, Suisse; le Professeur L. O. Kallings, Laboratoire national de Bactériologie, Stockholm, Suède; M. W. J. Mader, Drugs Standards Laboratory, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique; M. B. W. Mitchell, Smith & Nephew Research Ltd., Harlow, Angleterre; et le Dr G. Urakubo, Département de Radiochimie, Institut national d'Hygiène, Tokyo, Japon.

LISTE DE MEDICAMENTS QU'IL EST SUGGERE D'INSERER
DANS LA PHARMACOPEE INTERNATIONALE

Note :

Chaque fois qu'une dénomination commune internationale (DCI) a déjà été proposée par l'OMS pour la substance envisagée, elle a été utilisée. Les noms des sels et des esters ont été formés, conformément à l'usage courant, à partir de la DCI du constituant (acide, base ou alcool) libre. Les noms des substances pour lesquelles aucune DCI n'a encore été choisie sont marqués d'un astérisque.

acéclidine	disodium, édétate de
aethoxyde*	dioctyle (voir sodium, dioctyle sulfosuccinate de)
allopurinol	doxycycline
aminocaproïque, acide	écothiopate, iodure d'
amitriptyline, chlorhydrate d'	étacrynique, acide
anéthole trithione*	ethchlorvynol*
azéthioprine	éthosuximide *
béclométasone, dipropionate de	éthoxzolamide
benzadol, chlorhydrate de	éthynodiol, diacétate d'
benzatropine, mésilate de	fluorouracil
benzonal*	fluoxymestérone
bétanidine, sulfate de	fluphénazine, chlorhydrate de
bupivacaïne, chlorhydrate de	furosémide
capréomycine	galantamine, bromhydrate de
carbénicilline sodique	ganglèfène, chlorhydrate de
céfaloridine	gentamycine, sulfate de
céfalotine sodique	halazone*
chinocide, chlorhydrate de *	halopéridol
chloracyzine, chlorhydrate de	hydroprogestérone, caproate d'
chlordiazépoxyde, chlorhydrate de	idoxuridine
chlormadinone, acétate de	imipramine, chlorhydrate d'
chlorotrianisène	indométacine
chlorphénamine, maléate de	kanamycine
chlorprothixène	lévodopa
chlortalidone	lincomycine, chlorhydrate de
cléfamide	lithium, carbonate de*
clioquinol	lynestrénol
clofibrate	magnésium, chlorure de *
cyclopenthiazide	méfénamique, acide
cyclopentolate, chlorhydrate de *	mégestrol, acétate de
cyclophosphamide	melphalan
cyclosérine, tartrate de	mestranol
désipramine, chlorhydrate de	métacycline, chlorhydrate de
dexaméthasone, phosphate sodique de	métaraminol, bitartrate de
dextromoramide, tartrate de	metformine, chlorhydrate de
dextropropoxyphène, napsilate de	méthacine*
diazépam	méthaquealone
dicloxacilline	méthazide*
dicoline*	méthoserpidine
dihydrocodéine, tartrate de	méthotrèxate
dihydrotachystérol	méthoxyflurane
dimétindène, maléate de	méthylidopa

méthyl dopate, chlorhydrate de*
méthylphénidate, chlorhydrate de
métronidazole
métyrapone
mitomycine-C*
niclosamide
noréthistérone
noréthistérone, acétate de
norétynodrel
orciprénaline, sulfate d'
oxazépam*
oxylidine
oxyphenbutazone
panthénol
phénazocine, bromhydrate de
phénelzine, sulfate de
phenformine, chlorhydrate de
phytoménadione
pipazétate, chlorhydrate de
propranolol, chlorhydrate de
protionamide
quinéthazone

sécurinine, nitrate de*
sodium, acétate de*
sodium, hydrogénocarbonate de*
sodium, dicotyle sulfosuccinate de
sulfinpyrazone
sulfomyzine sodique
sultiamé
thioridazine, chlorhydrate de
thiotépa
tiabendazol
tiotixène
tolazamide
tolnaftate
triamcinolone
triamcinolone, hexacétonide de
triamtérène
trimépéridine, chlorhydrate de
tropicamide
vinblastine, sulfate de
vincristine, sulfate de
xantinol, nicotinâte de