

Guide Structures / Nomenclature

GUIDE SUR LA REPRÉSENTATION
GRAPHIQUE ET LA DÉNOMINATION DES
FORMULES CHIMIQUES DANS
LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Direction Européenne de la Qualité du Médicament



**Novembre 2006
1^e Edition**

© Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2006

La reproduction de ce fichier à des fins commerciales ou sa publication sur un site ouvert à la consultation publique est strictement interdite.

DÉNOMINATION ET REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DES FORMULES CHIMIQUES

SOMMAIRE

PRÉAMBULE

SECTION A – Règles générales de représentation graphique

SECTION B – Spécificités graphiques de la Ph. Eur.

SECTION C – Grandes classes structurales

SECTION D – Nomenclature et respect des règles IUPAC

SECTION E – Questions les plus fréquentes (FAQ)

RÉFÉRENCES

PRÉAMBULE

Le guide Dénomination et représentation graphique des formules chimiques a été élaboré pour répondre à un certain nombre de questions de la Commission Européenne de Pharmacopée et des utilisateurs de la Ph. Eur.

I. DÉNOMINATION CHIMIQUE OU REPRÉSENTATION GRAPHIQUE ?

En principe, la structure chimique ou la nomenclature peuvent isolément suffire à définir un composé chimique. Elles sont cependant toutes les 2 utilisées dans la Ph. Eur. pour faciliter les vérifications et lever les ambiguïtés. Chaque système présente des avantages et des inconvénients brièvement exposés ci-après.

1. LES STRUCTURES

Avantages : reconnaissance directe de la molécule, comparaison de structures facile.

Limites : toute représentation de structure chimique comporte un certain degré d'inexactitude puisqu'on dessine dans le plan des molécules qui évoluent dans l'espace ; les angles de liaison et les longueurs de liaison ne sont en conséquence pas nécessairement respectés.

2. LES NOMENCLATURES

Avantages : accès direct à la stéréochimie sans interprétation de la structure.

Limites : les règles de nomenclature sont très complexes, très nombreuses et difficiles à maîtriser ; il n'existe pour le moment pas de règles qui permettent de dire quelle nomenclature est officiellement préférable.

II. CHAMP D'APPLICATION DU GUIDE

Dans la Ph. Eur., les structures et nomenclatures concernent 4 classes de composés : les substances-parents, les réactifs, les substances chimiques de référence et les impuretés.

1 *1. LES SUBSTANCES-PARENTS*

2 Elles sont dessinées par les administrateurs structure/nomenclature, puis validées et
3 nommées par l'expert en structures et nomenclatures (expert S/N).

4
5 *2. LES RÉACTIFS*

6 Ils portent des noms triviaux pour raccourcir le nom et éviter les caractères particuliers
7 (symboles primes, symboles grecs) qui compliquent les recherches électroniques pour
8 les versions CD-ROM et internet. Quand un réactif correspond à une impureté, dans la
9 liste de transparence ce nom trivial est placé entre parenthèses après la nomenclature de
10 l'impureté en question. Dans l'essai des substances apparentées, il est possible d'indiquer
11 entre parenthèses le nom de l'impureté à laquelle un réactif correspond de manière à
12 faire le lien avec l'expression des limites.

13 *3. LES SUBSTANCES CHIMIQUES DE RÉFÉRENCE*

14 Elles sont nommées de manière systématique en portant :

- 15
16 – soit le nom d'une substance faisant l'objet d'une monographie (prioritairement), par
17 exemple *cétobémidone SCR*,
18
19 – soit le nom d'une impureté d'une substance donnée, auquel cas on n'indique que la
20 partie active (ni sel, ni solvate) par exemple *impureté A de kétobémidone SCR* et non
21 pas *impureté A de chlorhydrate de kétobémidone SCR*.

22 *4. LES IMPURETÉS*

23 Leur représentation est alignée sur celle de la substance-parent pour mettre en
24 évidence leur analogie structurale. Elles sont dessinées par les administrateurs
25 structure/nomenclature, puis validées et nommées par l'expert S/N. Elles sont
26 regroupées, dès que les structures le permettent, de façon à économiser de la place en vue
27 de la publication (frais d'expédition) et à mettre en évidence leur analogie structurale pour
28 faciliter la compréhension de la liste de transparence. Pour des raisons éditoriales, ni les
29 sels, ni les contre-ions, ni les solvates ne sont indiqués pour les impuretés, contrairement
30 aux substances-parents.

31
32 **III. ARCHITECTURE DU GUIDE**

33 Il est composé de 5 sections qui traitent d'aspects bien distincts relevant des structures et
34 nomenclatures chimiques.

35
36 *1. LA SECTION A*

37 Elle rassemble les règles de dessin inspirées des recommandations de l'OMS mais épurées
38 de celles dont la Ph. Eur. ne tient pas compte.

39
40 *2. LA SECTION B*

41 Cette section est destinée à servir de référence pour répondre à la plupart des questions
42 relatives aux structures et nomenclatures, soulevées lors des enquêtes publiques ou
43 pendant les sessions de la Commission, en fixant par écrit les règles éditoriales suivies par
44 l'expert S/N.

45
46 *3. LA SECTION C*

47 Cette section fait référence aux grandes classes structurales qui définissent des composés
à l'analogie structurale évidente.

1 *4. LA SECTION D*

2 Elle rassemble les références aux règles de nomenclature que la Ph. Eur. utilise pour
3 établir les dénominations.

4
5 *5. LA SECTION E*

6 Elle rassemble les questions relatives aux structures et nomenclatures les plus
7 fréquemment posées (FAQ), ainsi que les réponses-types.

8
9 **SECTION A - Règles générales de représentation graphique**

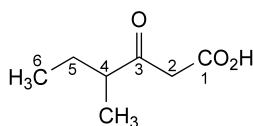
10
11 **NOTE D'INTRODUCTION**

12 Il est important de pouvoir définir dans la Ph. Eur. les représentations et les
13 dénominations chimiques avec autant de précision que possible et sans ambiguïté. Pour
14 une molécule donnée, il existe une multitude de manières de dessiner sa structure
15 dans le plan, toutes ces représentations étant parfaitement correctes d'un point de vue
16 chimique. Pour des raisons éditoriales et dans un souci de cohérence et d'harmonisation,
17 il convient cependant de suivre les conventions qui permettent, en principe, à 2 personnes
18 indépendantes de dessiner une structure de la même manière. Dans ce contexte, la
19 Ph. Eur. suit les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en matière de
20 dessin de structures [1]. Quand il subsiste néanmoins une ambiguïté à propos d'une
21 structure, la nomenclature systématique élaborée conformément aux règles érigées par
22 l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée [3,13] sert à lever le doute. Ce guide a
23 été élaboré dans le but de fixer les règles suivies par la Ph. Eur. et de les illustrer par des
24 exemples issus des monographies.

25
26 **A-1. CONVENTIONS GRAPHIQUES**

27 *I. ORIENTATION DES STRUCTURES*

28 Dans la mesure du possible, les structures sont dessinées horizontalement plutôt que
29 verticalement. Elles sont orientées de sorte que les atomes présentant les indices les plus
30 grands soient sur la gauche et que les indices décroissent de gauche à droite [1].



37 Figure A-1-1

38 *II. NUMÉROTATION DES CYCLES*

39 La numérotation des cycles est établie suivant les règles de nomenclature chimique. Dans
40 la mesure du possible, les cycles doivent être numérotés dans le sens des aiguilles d'une
41 montre [1].

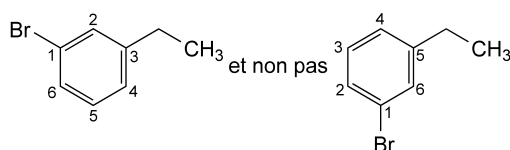


Figure A-1-2

III. REPRÉSENTATION DES GROUPES CHIMIQUES

1. Règle générale

Les liaisons entre différents atomes sont représentées par des traits. La structure doit être décrite dans sa totalité. Un groupement polyatomique est dessiné de manière que les atomes indiqués soient le plus près possible des traits qui symbolisent les liaisons [1].

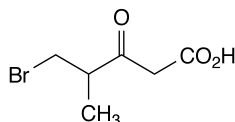


Figure A-1-3

2. Groupes condensés

Il est cependant courant de représenter certains groupes sous forme condensée [1].

Tableau A-1-1. Groupes représentés sous forme condensée

—CH ₃	méthyl	—CHO	formyl
—CN	cyano	—NC	isocyano
—CO ₂ H	carboxy	—CO ₂ ⁻	carboxylate
—OH	hydroxy	—OCH ₃	methoxy
—NH ₂	amino	—NO ₂	nitro
—SO ₃ H	sulfo	—SO ₃ ⁻	sulfonate
—N ₃	azido		

Il est fortement déconseillé d'utiliser les représentations condensées suivantes, sauf dans le cas des polypeptides [1] :

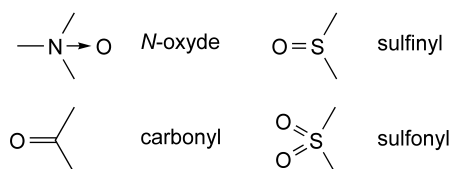


Figure A-1-4

3. Groupes non condensés

Un choix dans la représentation des groupements caractéristiques a été fait et les différentes fonctions chimiques sont construites en assemblant ces groupements de base [1].

Tableau A-1-2. Groupes représentés sous forme non condensée



IV. CAS PARTICULIER DES N-OXYDES

Aucun consensus n'existe à l'heure actuelle sur le mode de représentation des N-oxydes et différentes façons de les représenter coexistent :

- Par une liaison simple N-O accompagnée d'une charge + sur N et – sur O. Ce mode de représentation alourdit cependant les structures de manière inutile et complique la nomenclature.

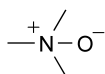


Figure A-1-5

– Par une flèche dirigée dans le sens N vers O.

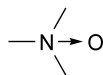


Figure A-1-6

– Par une double liaison N=O.

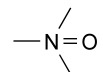


Figure A-1-7

Il a été décidé de représenter les *N*-oxydes dans la Ph. Eur. par une flèche tant qu'aucun consensus ne sera adopté à ce sujet. Ce point a déjà fait l'objet de commentaires (voir section E).

A-2. STRUCTURES ACYCLIQUES

I. REPRÉSENTATION DES LIAISONS COVALENTES

1. Convention pour les différents types de liaison

Dans les structures acycliques, une liaison simple est représentée par un trait simple, une double liaison par un trait double et une triple liaison par un trait triple [1].

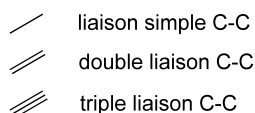


Figure A-2-1

2. Particularité des doubles liaisons

Dans les structures linéaires, les doubles liaisons sont représentées centrées sur les 2 atomes qui la délimitent (dans le cas des structures cycliques elles sont représentées vers l'intérieur du cycle, voir section A-3).

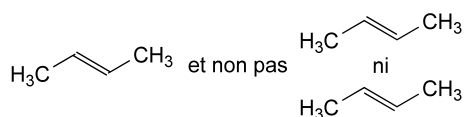


Figure A-2-2

3. Particularité des triples liaisons

La géométrie des triples liaisons est fixe dans les structures linéaires. Les 2 liaisons encore possibles pour les atomes de carbone sont représentées dans l'axe de la triple liaison.

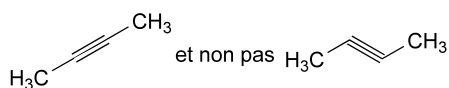
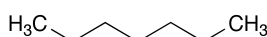


Figure A-2-3

1 II. REPRÉSENTATION DES CHAÎNES CARBONÉES

2 1. Représentation en « zig-zag »

3 Dans la Ph. Eur., la totalité de la chaîne carbonée est décrite. Les chaînes sont dessinées
 4 en « zig-zag » car ce mode de représentation permet de décrire plus facilement les centres
 5 asymétriques. On omet volontairement les atomes de carbone et d'hydrogène de cette
 6 chaîne de manière à ne pas surcharger la structure principale ; la chaîne est simplement
 7 représentée par une série de liaisons qui forment des angles entre elles. Seuls les
 8 groupements terminaux sont indiqués. Les groupements situés à gauche de la formule
 9 sont inversés, les hydrogènes étant dessinés à gauche du carbone [1].

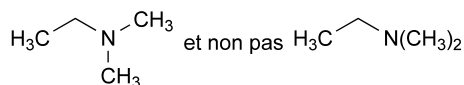


13
14 Figure A-2-4

15 2. Les répétitions de sections de chaînes

16 *Les parenthèses*

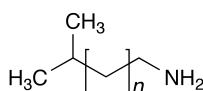
17 Les parenthèses ne sont en général pas utilisées pour décrire un même substituant lié
 18 plusieurs fois à un atome ou un groupement lié à la chaîne principale [1] sauf dans
 19 certaines structures encombrées et pour la définition des groupes substituants dans le cas
 20 des impuretés groupées (voir section B-1).



24
25
26 Figure A-2-5

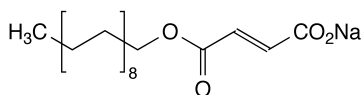
27 *Les crochets*

28 Les crochets symbolisent la répétition d'un grand nombre de groupements identiques. Si
 29 un de ces groupements termine la chaîne ou porte un hétéroatome, il est maintenu hors
 30 des crochets [1].

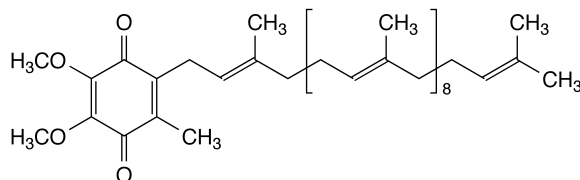


34
35
36 Figure A-2-6

37 Dans la Ph. Eur. on a recours aux crochets seulement quand la structure est trop grande
 38 pour tenir sur une seule colonne ainsi que pour la définition des groupes substituants
 39 dans le cas des impuretés groupées (voir section B-1). Il est esthétiquement préférable,
 40 quoique non obligatoire, d'utiliser des crochets plutôt que de replier la structure dans le
 41 plan. L'unité élémentaire peut être linéaire (figure A-2-7) ou ramifiée (figure A-2-8).



45
46
47 Figure A-2-7. – Stéaryl (fumarate de) sodique (1567)

Figure A-2-8. – *Ubidécarénone (1578)*

III. INDICATION DE LA STÉRÉOCHIMIE

Seuls les atomes de carbone et d'hydrogène en fin de chaîne sont systématiquement indiqués. Les atomes d'hydrogène sont cependant représentés s'ils sont nécessaires à la spécification de la stéréochimie.

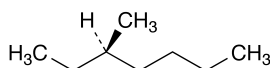


Figure A-2-9

Il convient de noter à ce sujet que dans la Ph. Eur. la stéréochimie est spécifiée dès que cela s'avère nécessaire (voir section A-7). Si une imprécision existe, elle doit être levée.

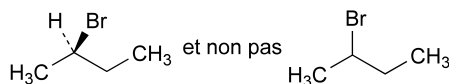


Figure A-2-10

Pour spécifier la stéréochimie d'un centre asymétrique, on peut être amené à remplacer la liaison simple par un trait en pointillé (liaison vers l'arrière du plan de dessin) ou un triangle plein (liaison vers l'avant du plan) [1]. Les règles de représentation de la stéréochimie sont développées dans la section A-7 de ce guide.

Les doubles liaisons et triples liaisons ne peuvent pas être représentées dans l'espace ; si un centre asymétrique possède une de ces liaisons, elle est représentée dans le plan de dessin et les autres liaisons simples sont disposées de manière à spécifier la stéréochimie [1].

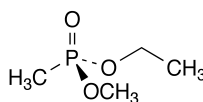


Figure A-2-11

A-3. STRUCTURES CYCLIQUES

I. FORMES GÉOMÉTRIQUES DE BASE

1. Systèmes monocycliques

Les cycles sont représentés sous forme de polygones réguliers, au moins pour ceux qui comportent jusqu'à 8 atomes de carbone [8].

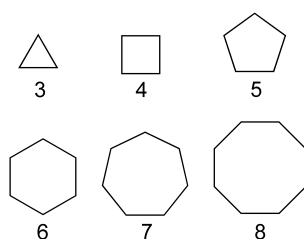


Figure A-3-1

Les cycles comportant plus de 8 chaînons sont souvent représentés avec des angles rentrants. Le Chemical Abstract Service (CAS) recommande de les représenter sous forme d'un assemblage de cycles à 5, 6 ou 7 chaînons [8].

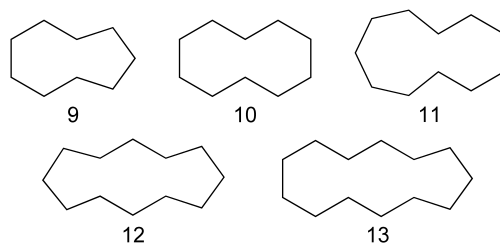


Figure A-3-2

2. Systèmes polycycliques

Dans la mesure du possible, la représentation des composés polycycliques à noyaux condensés doit conserver la régularité des polygones [8].

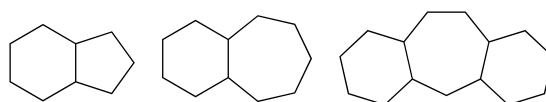


Figure A-3-3

Toutefois, les polygones des systèmes polycycliques à noyaux condensés devront être déformés pour conserver la symétrie de la structure [8].



Figure A-3-4

II. HÉTÉROCYCLES

Les cycles sont représentés entièrement. Les atomes de carbone qui les forment ne sont pas représentés. Les atomes d'hydrogène qui sont attachés à ces atomes de carbone ne sont pas représentés sauf s'ils sont nécessaires à la spécification de la stéréochimie. Les hétéroatomes sont dessinés avec tous les hydrogènes qui leur sont attachés mais sans dessiner les liaisons [1].

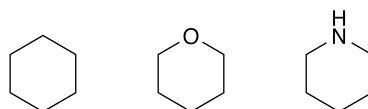


Figure A-3-5

Il existe des noms d'usage pour les hétérocycles qui peuvent être utilisés pour établir une nomenclature.

III. INSATURATIONS

Dans les systèmes aromatiques, toutes les doubles liaisons sont représentées [1]. La Ph. Eur. n'utilise pas le cercle pour symboliser des électrons délocalisés.

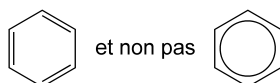


Figure A-3-6

5
6

1. Systèmes monocycliques

7 Les doubles liaisons sont représentées vers l'intérieur du cycle et non pas centrées sur les
8 2 atomes de carbone qui la limitent.

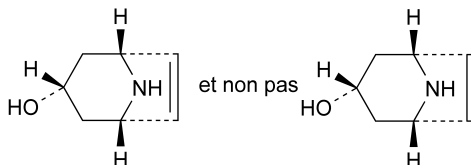


Figure A-3-7

14 Dans les systèmes monocycliques, par convention, les doubles liaisons sont représentées
15 de manière qu'elles aient les plus petits indices possibles [1].

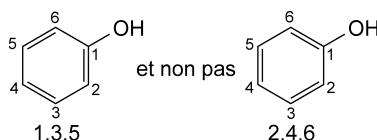


Figure A-3-8

23
24

2. Systèmes polycycliques

25 Dans les systèmes polycycliques à noyau condensé, lorsque plusieurs représentations sont
26 possibles, il convient de choisir celle où le côté commun le plus à droite comporte une
27 double liaison [8].

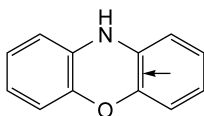


Figure A-3-9

33
34

IV. SUBSTITUANTS ET HYDROGÈNES INDIQUÉS

35 Les substituants et les hydrogènes indiqués se placent habituellement à l'extérieur des
36 systèmes monocycliques ou des systèmes polycycliques si la configuration des cycles
37 le permet (pas d'encombrement).

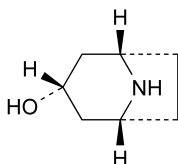


Figure A-3-10

44 Dans le cas des stéroïdes, des terpènes et des alcaloïdes et quand les structures sont
45 encombrées, les substituants ou les hydrogènes indiqués attachés au niveau des têtes de
46 pont des structures polycycliques peuvent être placés à l'intérieur des cycles [8].
47

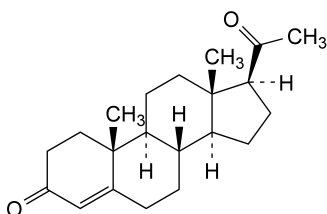


Figure A-3-11

A-4. STRUCTURES IONIQUES

I. RÈGLES DE PRÉSENTATION GÉNÉRALES

1. Dans quel ordre apparaissent les ions ?

Les règles suivantes s'appliquent au dessin des substances-parents mais ne s'appliquent ni aux impuretés pour lesquelles on dessine les acides et bases conjugués, ni aux ammoniums quaternaires pour lesquelles on n'indique pas le contre-ion.

Dans la majorité des cas, l'ion peut être représenté sous forme condensée (voir section A-1) ; la structure est alors dessinée comme si elle n'était pas considérée comme un ion. C'est le cas notamment avec les sels d'alcoolates, de carboxylates, les esters phosphoriques et sulfuriques.

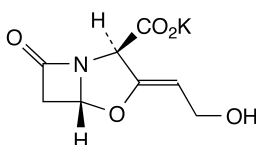


Figure A-4-1. – Potassium (clavulanate de) dilué (1653)

En général, dans les structures ioniques le cation est placé à gauche et l'anion à droite [1]. Les cations et les anions ne sont séparés ni par une virgule, ni par un point.

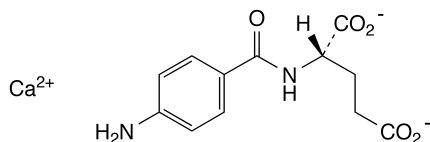
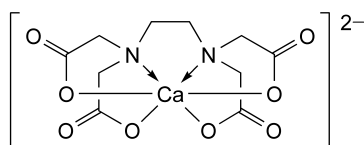


Figure A-4-2

2. Comment les charges sont-elles symbolisées ?

Les charges ioniques ne sont pas entourées de cercles et sont écrites en exposant à la droite de l'atome chargé.



et non pas

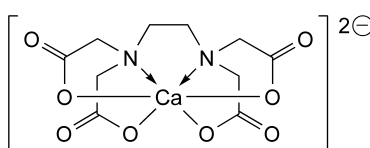
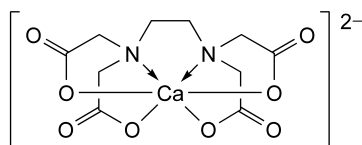
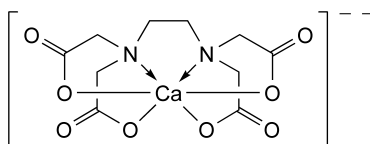


Figure A-4-3

1 Les charges multiples sont indiquées en écrivant $n+$ ou $n-$ et non pas en répétant n fois
 2 le signe + ou - [1].
 3
 4



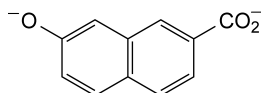
9 et non pas



14
 15 Figure A-4-4

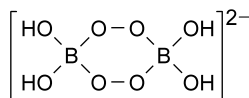
16 **3. Où placer la charge sur la molécule ?**

17
 18 Une charge terminale est indiquée en exposant à droite du groupe concerné, à moins
 19 que l'ordre des symboles des atomes du groupe ne soit inversé, auquel cas la charge est
 20 indiquée en exposant à gauche.



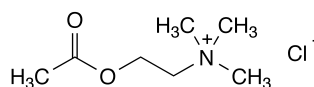
26
 27 Figure A-4-5

28 Quand on ne peut pas préciser la position des charges sur la molécule, la molécule est
 29 mise entre crochets et la charge globale nette est indiquée à l'extérieur des crochets, en
 30 exposant à droite.



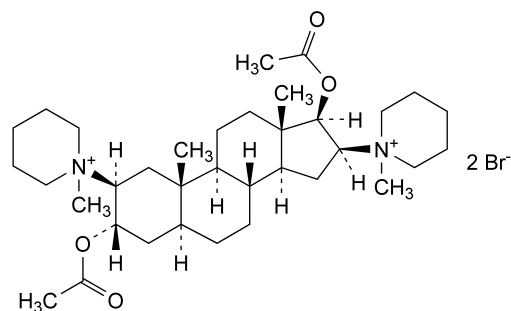
36
 37 Figure A-4-6

38 Dans une chaîne latérale acyclique, s'il n'y a pas de place pour indiquer la charge à droite,
 39 elle peut être indiquée juste au-dessus de l'atome porteur de cette charge.



45
 46 Figure A-4-7. - Acétylcholine (chlorure d') (1485)

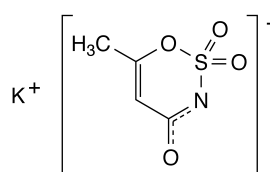
47
 48 Quand un cycle est impliqué, la charge est généralement placée à l'extérieur du cycle sauf
 49 quand il est impossible de positionner la charge sans ambiguïté [1].



10 Figure A-4-8. – Pancuronium (bromure de) (0681)

11 **II. CHARGE DÉLOCALISÉE**

12 Dans les structures avec charge délocalisée, la structure est placée entre crochets et la
13 charge est indiquée en exposant à droite des crochets [1].

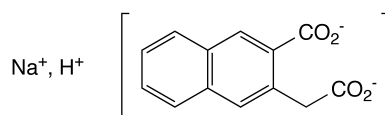


20 Figures A-4-9. – Acésulfame potassique (1282)

21 **III. SUBSTANCES AYANT PLUSIEURS FONCTIONS SALIFIABLES**

22 **1. Cas de plusieurs fonctions acides différemment salifiées**

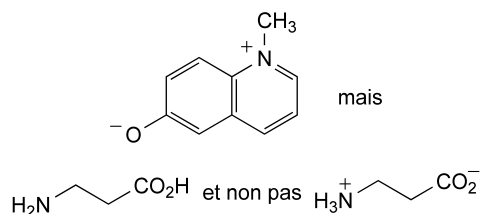
24 Quand la substance contient plusieurs groupes acides auxquels on ne peut pas attribuer
25 facilement les différents cations ou hydrogènes, on utilise les formes ioniques [1].



30 Figure A-4-10

31 **2. Les zwitterions**

33 Dans les zwitterions, les charges + et - sont dessinées et sont placées selon les règles
34 édictées ci-dessus [1], à condition que ces charges soient indispensables.



42 Figure A-4-11

43 **IV. SELS SOLVATES**

44 La Ph. Eur. ne suit pas les recommandations IUPAC qui préconisent l'utilisation d'un
45 point pour symboliser les solvates des composés inorganiques. Elle utilise la virgule aussi
46 bien pour les composés organiques, que pour les composés inorganiques. Il convient
47 de noter que pour les formules brutes dans la Ph. Eur. il n'y a aucun espace entre la

1 formule brute proprement dite, la virgule, le nombre de molécules d'eau et la formule
 2 brute de l'eau. En revanche dans les formules semi-développées il y a un espace entre
 3 ces différentes mentions.

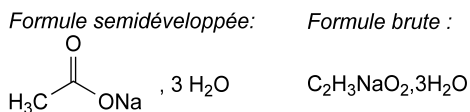


Figure A-4-12

10 V. SELS MÉTALLIQUES

11 1. Sels minéraux

12 Les sels métalliques (par exemple KMnO₄), tout comme les acides minéraux (par exemple
 13 HClO₄), sont représentés sans charge ni liaison. Dans les monographies, aucune formule
 14 semi-développée n'est indiquée car la formule brute est considérée comme suffisante sauf
 15 dans le cas des composés de coordination pour lesquels la stéréochimie des complexes
 16 doit être spécifiée (voir section A-6). Si les sels métalliques minéraux sont composés de
 17 plusieurs métaux, les symboles des métaux sont écrits dans l'ordre alphabétique (par
 18 exemple K₂NaPO₄). Dans les sels minéraux, le métal précède l'hydrogène (par exemple
 19 NaH₂PO₄) [1]. Les molécules d'eau de cristallisation ou les substances de solvation
 20 suivent la formule du sel dont ils sont séparés par une virgule sans espace ni avant ni après
 21 (par exemple H₃PO₄·5H₂O ou Na₂SO₄·³/₂H₂O).

22 2. Sels organiques

24 Dans les sels de métaux des acides organiques, les composés des métaux avec les alcools et
 25 phénols (et leurs analogues du soufre, du sélénium et du tellurium), les amines et amides,
 26 le symbole du métal remplace habituellement l'hydrogène acide [1].

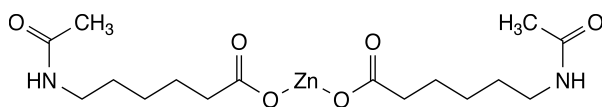


Figure A-4-13. – Zinc (acéxamate de) (1279)

33 VI. SELS D'AMINES

34 Les sels d'amines sont représentés avec la structure de l'amine sur la gauche (comme si
 35 elle était sous forme d'ammonium) suivie à droite de la virgule, par la formule de l'acide
 36 minéral approprié [1].

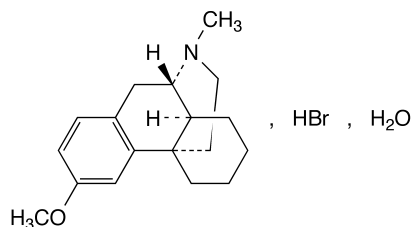
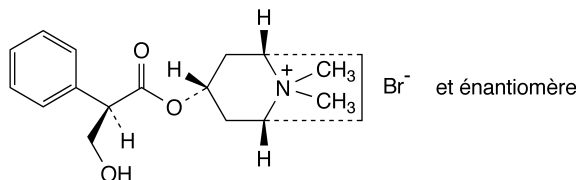


Figure A-4-15. – Dextrométhorphan (bromhydrate de) (0020)

45 Les sels d'ammonium quaternaires ainsi que les autres composés portant une charge
 46 positive sur un hétéroatome (P, As, Sb, O, S, Se, Te) sont dessinés sous forme ionique
 47 (avec des charges + et -), les 2 ions étant séparés par un espace [1].

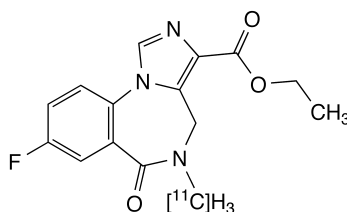
Figure A-4-16. – *Méthylatropine (bromure de) (0511)*

A-5. COMPOSÉS ISOTOPIQUEMENT MODIFIÉS

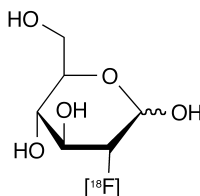
Dans la Ph. Eur. la plupart des monographies relatives à des substances radiopharmaceutiques ne comportent ni formule semi-développée, ni formule brute. Dans certaines monographies en revanche, il peut être nécessaire de les indiquer.

Pour un composé isotopiquement modifié, l'isotope utilisé est indiqué par son nombre de masse placé en exposant à la gauche du symbole de l'élément concerné. Les atomes de deutérium et de tritium sont respectivement représentés par les symboles ^2H et ^3H [1].

Les atomes de carbone dans un cycle ou dans un mode de chaîne en zig-zag sont explicitement désignés quand leur nombre de masse doit être spécifié [1].

Figure A-5-1. – *Flumazénil (N-[^{11}C]méthyl), solution injectable de (1917)*

Pour représenter un marquage isotopique (remplacement partiel de l'atome par le nucléide indiqué), le symbole atomique de l'atome en question est placé entre crochets [1].

Figure A-5-2. – *Fludésoxyglucose (^{18}F) (solution injectable de) (1325)*

Quand les symboles atomiques dans une formule sont indiqués sans crochets, cela signifie que le composé est isotopiquement substitué, c'est-à-dire que l'atome concerné est complètement remplacé par le nucléide indiqué [1]. Ce n'est normalement pas le cas dans les monographies.

A-6. COMPOSÉS DE COORDINATION

I. STRUCTURES LINÉAIRES NON-CYCLIQUES

Selon l'usage actuel [2], comme dans l'exemple du *Sodium (nitroprussiate de) (0565)* : $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})], 2\text{H}_2\text{O}$, une structure non-cyclique est composée à partir des mentions suivantes, dans l'ordre indiqué :

- le symbole de l'atome central est placé sur la gauche,
- les ligands ioniques dans l'ordre cations puis anions,
- puis les ligands neutres.

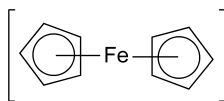
1 Les ligands polyatomiques sont placés entre parenthèses, l'atome lié à l'atome central
2 se trouvant sur la gauche, par exemple $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})], 2\text{H}_2\text{O}$. Si plusieurs ligands
3 identiques sont attachés à l'atome central, leur nombre est indiqué sur la droite en indice.
4 Dans chaque classe de ligand, le symbole de l'atome de liaison est indiqué, suivi des autres
5 atomes par ordre alphabétique. La formule complète du composé de coordination (groupe
6 neutre ou ion complexe) est placée entre crochets [1]. Aucun espace ne sépare les espèces
7 ioniques dans la formule du composé de coordination.

8 Si la charge du composé de coordination doit être indiquée, elle est placée à l'extérieur
9 des crochets, en exposant [1]. Les charges individuelles portées par l'atome central et
10 les ligands ne sont pas habituellement représentés, sauf quand il est difficile d'indiquer
11 tous les liens de coordination [1].

12 *II. STRUCTURES CYCLIQUES*

13 Les cycles suivent la convention des composés cycliques (voir section A-3). Dans la mesure
14 du possible, l'atome de métal est placé au centre du groupe. Des crochets sont placés
15 autour de chaque coordinaat contenant un ou plusieurs cycles, même si la charge est
16 nulle [1].

17 Les structures en « sandwich » sont représentées avec les cycles connectés à l'atome
18 central par une ligne commençant au centre du cycle et traversant un des côtés [1]. Dans
19 ces structures sandwich, les cycles benzène sont représentés en alternant les liaisons
20 simples et les doubles liaisons, alors que les cycles pentagonaux et heptagonaux sont
21 dessinés avec un cercle au centre du cycle [1].

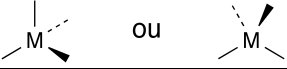







27 Figure A-6-1

28 *III. STÉRÉOCHIMIE*

29 La stéréochimie des complexes mononucléaires est exprimée au moyen de descripteurs
30 particuliers qui sont formés par une abréviation décrivant la géométrie de l'atome central
31 et du nombre de coordination [1].
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Tableau A-6-1

Symboles polyédriques	Représentation
<i>T-4</i>	
<i>SP-4</i>	
<i>TBPY-5</i>	
<i>SPY-5</i>	
<i>OC-6</i>	
<i>PBPY-7</i>	

Les liaisons de coordination de type partage de doublet libre sont représentées au moyen de flèches dirigées vers l'atome central (voir figure A-6-2) ; ces flèches ne pouvant pas être dessinées vers l'avant ou vers l'arrière du plan, elles doivent être dessinées dans le plan et les autres coordinats sont orientés en conséquence.

1. Complexe tétraédrique *T-4*

Il est décrit par les symboles chiraux (*R*) et (*S*) et dessiné de la même manière que les atomes de carbone stéréogènes, selon la même convention [1].

2. Complexe carré plan *SP-4*

Les 4 liaisons de coordination sont dessinées dans le plan de la feuille de papier [1].

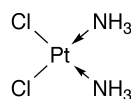


Figure A-6-2. – Cisplatine (0599)

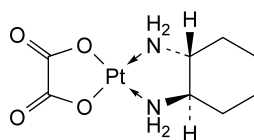


Figure A-6-3. – Oxaliplatine (2017)

3. Complexe trigonal bipyramidal *TBPY-5*

L'axe de référence est dessiné dans le plan ; pour les 3 ligands équatoriaux, 1 est placé dans le plan, 1 vers l'arrière et 1 vers l'avant [1].

4. Complexe carré pyramidal *SPY-5*

L'axe de référence avec son atome de coordination solitaire est dessiné dans le plan et les 4 autres ligands sont en position équatoriale : 2 vers l'avant et 2 vers l'arrière [1].

5. Complexe octaédrique *OC-6*

2 liaisons de coordination forment l'axe du plan et les 4 autres ligands sont en position équatoriale : 2 vers l'avant et 2 vers l'arrière [1].

6. Complexes pentagonal bipyramidal *PBPY-7*

2 liaisons de coordination forment l'axe du plan et les 5 autres ligands sont en position équatoriale : 1 dans le plan, 2 vers l'avant et 2 vers l'arrière [1].

A-7. STÉRÉOCHIMIE

I. GÉNÉRALITÉS

Les règles sont appliquées quand les contraintes spatiales de la molécule le permettent. La stéréochimie est la branche de la chimie qui traite des arrangements tridimensionnels des atomes dans les molécules ; les stéréoisomères sont des isomères sans différence de connectivité ou de multiplicité des liaisons, mais dont l'arrangement spatial des atomes diffère. Comme mentionné précédemment, une ligne en pointillés dénote une liaison projetée vers l'arrière du plan de dessin et un triangle plein une liaison vers l'avant de ce plan. Une ligne d'épaisseur normale symbolise une liaison dans le plan de dessin [1]. L'hydrogène est représenté par son symbole H chaque fois qu'il est nécessaire de préciser une configuration [1].

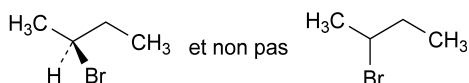


Figure A-7-1

II. ISOMÉRIE GÉOMÉTRIQUE

1. Isométrie *EZ*

Règles générales de représentation

Les composés contenant des doubles liaisons carbone-carbone suivent la représentation en « zig-zag » ; les isomères *Z* et *E* sont représentés en changeant la courbure de la chaîne (isomère *Z*) ou non (isomère *E*).

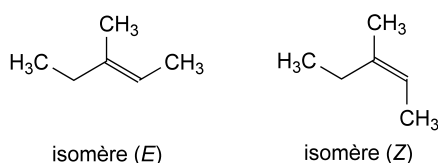


Figure A-7-2

Il est à noter que les hydrogènes liés aux 2 atomes de carbone formant la double liaison sont omis [1] dans le cas de l'isométrie *EZ*.

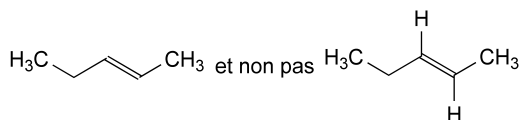


Figure A-7-3

Isométrie *EZ* des imines/oximes

La même convention est utilisée pour les isomères des imines/oximes et les composés comportant plusieurs doubles liaisons [1].

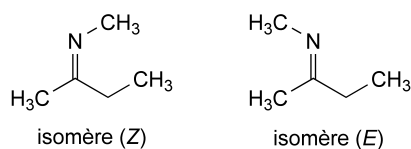


Figure A-7-4

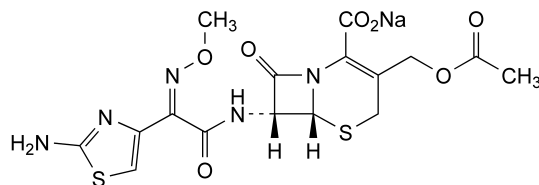


Figure A-7-5. – Céfotaxime sodique (0989)

Comment représenter un mélange des isomères E et Z d'un composé ?

Pour décrire un mélange des isomères Z et E d'un composé, on représente l'isomère E et la mention « et l'isomère (Z) » est ajoutée à la droite de la structure. Ce mode de représentation ne signifie pas nécessairement que les 2 isomères sont présents en même quantité.

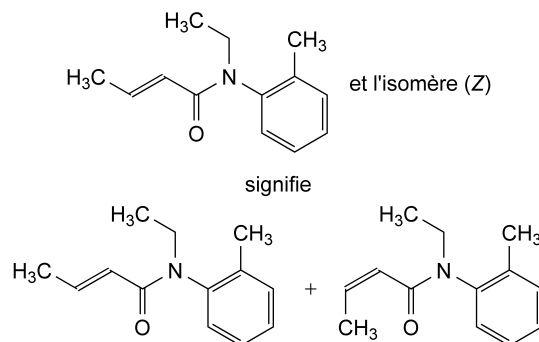


Figure A-7-6. – Crotamiton (1194)

Comment représenter la stéréochimie non définie d'une double liaison ?

Dans certains cas, la stéréochimie d'une double liaison peut ne pas être connue, c'est-à-dire que le groupe d'experts ne sait pas si l'impureté est composée de l'isomère E, de l'isomère Z ou des 2 à la fois. Cette lacune est représentée par convention en dessinant la double liaison alignée avec l'une des 2 liaisons C-C qui l'entourent (voir figure A-7-7).

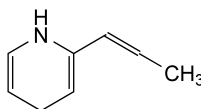


Figure A-7-7

L'information véhiculée par cette représentation est sensiblement différente de celle d'un mélange des 2 isomères (figure A-7-8).

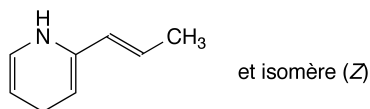


Figure A-7-8

Ce point a déjà fait l'objet de commentaires (voir section E).

Résumé des modes de représentation de l'isométrie EZ

Voir tableau A-7-1.

2. Isomérisie *cis-trans* pour un cycle

La chiralité *cis-trans* pour un cycle se définit pour une molécule possédant un plan de symétrie comme l'existence d'isomère *cis* et *trans* en fonction de la position des substituants d'un cycle par rapport au plan de ce cycle. Les *N*-oxydes des amines cycliques présents comme impuretés d'oxydation dans les monographies de certaines amines cycliques, présentent ce type d'isomérisie.

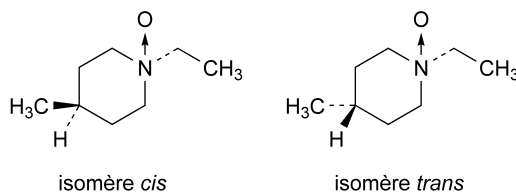


Figure A-7-9

Comment représenter un mélange des isomères *cis-trans* d'un composé cyclique ?

Pour décrire un mélange des isomères *cis-trans* d'un composé cyclique, on représente l'isomère *cis* et la mention « et l'isomère *trans* » est ajoutée à droite de la structure. Ce mode de représentation ne signifie pas nécessairement que les 2 isomères sont présents en même quantité.

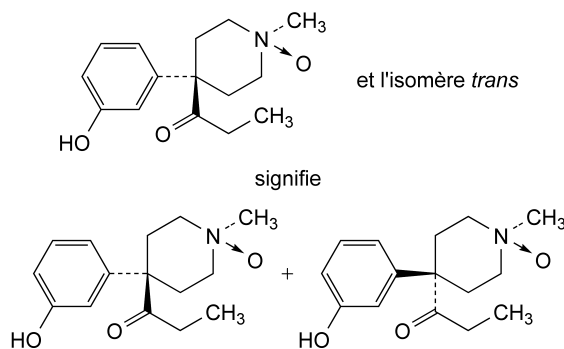


Figure A-7-10. – Impureté A de Cétobémidone (*chlorhydrate de*) (1746)

Ce point a déjà fait l'objet de commentaires (voir section E).

III. COMPOSÉS AVEC UN CENTRE D'ASYMÉTRIE

Règles de présentation des énantiomères

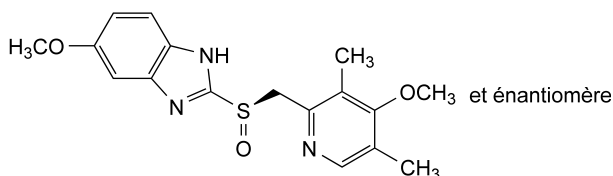
Tableau A-7-1. – Représentations de l'isomérisie *EZ*

Représentation	Isomère présent	Type de stéréochimie
	(<i>E</i>)	définie
	(<i>Z</i>)	définie
	(<i>E</i>) + (<i>Z</i>)	définie
	(<i>E</i>) ou (<i>Z</i>) ou (<i>E</i>) + (<i>Z</i>)	non définie

1 Un énantiomère se dit de l'une des entités moléculaires qui sont l'image l'une de l'autre
 2 dans un miroir et qui ne sont pas superposables [4]. La diastéréoisomérisie se définit comme
 3 la stéréoisomérisie autre que l'énantiomérisie. Les diastéréoisomères sont des stéréoisomères
 4 qui ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir [4].

5 *Enantiomérisie des sulfoxydes*

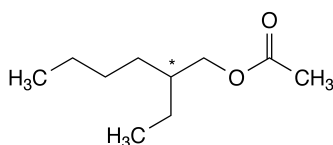
6
 7 Les sulfoxydes présentent une énantiomérisie. Ce point fait régulièrement l'objet de
 8 questions (voir section E).



15 Figure A-7-12. – Oméprazole (0942)

16 *Chiralité non définie*

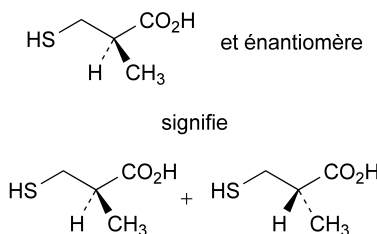
17 Si la chiralité du centre asymétrique est inconnue, les liaisons de ce centre sont
 18 représentées par un trait d'épaisseur normale et un astérisque marque ce centre [1]. Les
 19 oses et les macrolides font exception car une liaison dont l'orientation est inconnue est
 20 symbolisée par une vague.



27 Figure A-7-13.

28 *Comment représenter un mélange d'énantiomères d'un composé ?*

29 Pour décrire un mélange des 2 énantiomères d'un composé, on représente l'isomère
 30 (R) et la mention « et énantiomère » est ajoutée à droite de la structure. Ce mode de
 31 représentation ne signifie pas nécessairement que les 2 isomères sont présents en même
 32 quantité. Quand ils le sont, on parle de racémate ou de mélange racémique.



41 Figure A-7-14

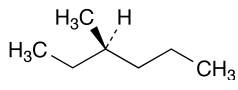
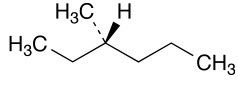
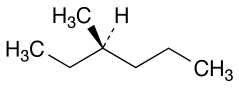
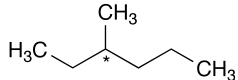
42 *Résumé des modes de représentation de l'isomérisie (RS)*

43 Voir tableau A-7-2.

44
 45 *IV. COMPOSÉS AVEC PLUSIEURS CENTRES D'ASYMÉTRIE*

46 Dans les composés avec plusieurs centres d'asymétrie, les mêmes conventions
 47 s'appliquent [1].

Tableau A-7-2. – Représentations de l'isométrie (*RS*)

Représentation	Isomère présent	Type de stéréochimie
	(<i>R</i>)	définie
	(<i>S</i>)	définie
 et énantiomère	(<i>R</i>) + (<i>S</i>)	définie
	(<i>R</i>) ou (<i>S</i>) ou (<i>R</i>) + (<i>S</i>)	non définie

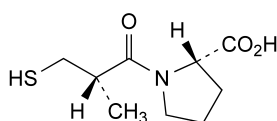


Figure A-7-15. – Captopril (1079)

C'est également le cas pour la représentation des isomères *cis-trans* dans les systèmes cycliques [1].

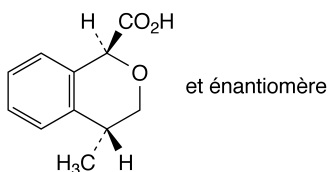


Figure A-7-16

1. Les épimères

Règles générales de présentation

Les épimères sont des diastéréoisomères possédant des configurations opposées au niveau de seulement un des centres stéréogènes tétraédriques présents dans les entités moléculaires correspondantes [4]. Si un composé présente 2 centres d'asymétrie, il existe 4 stéréoisomères différents. 2 épimères de ce composé ont 1 des 2 configurations identique et l'autre différente.

Mélanges de 2 épimères

Pour définir un mélange de 2 épimères d'un composé comportant au moins 2 carbones asymétriques, on dessine l'isomère (*R*) du centre d'asymétrie d'intérêt marqué d'un astérisque et la mention « et l'épimère en C* » (se dit « et l'épimère en C star ») est indiquée à droite de la structure [1].

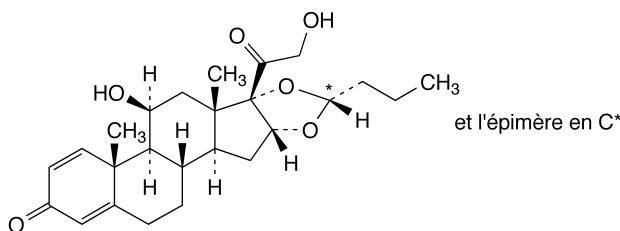


Figure A-7-17. – Budésonide (1075)

Si les 2 centres d'asymétrie sont un carbone et un azote par exemple, on dessine l'isomère (*R*) du centre d'asymétrie d'intérêt sans astérisque et la mention « et l'épimère en C » ou « et l'épimère en N » est indiquée à droite de la structure.

2. Les anomères

Règles générales de présentation

Un cas particulier de l'épimérie est celui de l'anomérisation des sucres. Les anomères sont définis comme des diastéréoisomères de glycosides, d'hémiacétals ou de formes cycliques apparentées de sucres ou de molécules apparentées ne différant que par la configuration du C-1 d'un aldose, du C-2 d'un 2-cétose, etc [4].

Mélanges de 2 anomères

Pour définir un mélange de 2 anomères d'un composé comportant au moins 2 centres d'asymétrie, on dessine l'isomère (*R*) du centre d'asymétrie d'intérêt marqué d'un astérisque et la mention « et l'anomère en C* » (se dit « et l'anomère en C star ») est indiquée à droite de la structure [1].

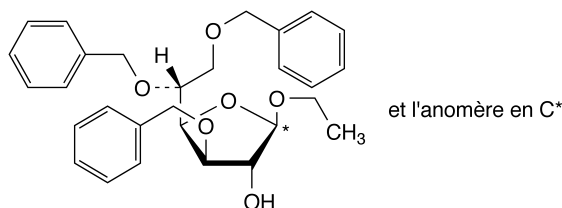


Figure A-7-18. – Tribenoside (1740)

3. Les mélanges de plus de 2 stéréoisomères

Pour décrire un mélange de plus de 2 isomères d'un composé comportant au moins 2 centres d'asymétrie, il convient de procéder en 2 étapes :

- premièrement, identifier les centres d'asymétrie qui permutent ensemble et isoler 2 groupes d'énantiomères,
- deuxièmement, isoler le centre d'asymétrie marginal (C*) car c'est lui qui permet de faire le lien entre les 2 groupes d'énantiomères.

On représente ensuite l'isomère (*R*) en C*, on indique la mention « et épimère en C* » ce qui définit les 2 groupes précités. On indique en plus la mention « et leurs énantiomères » ce qui signifie que pour les 2 épimères définis on obtient 2 isomères soit un total de 4 isomères. Décomposons une telle construction pour être plus explicite (voir figure A-7-19).

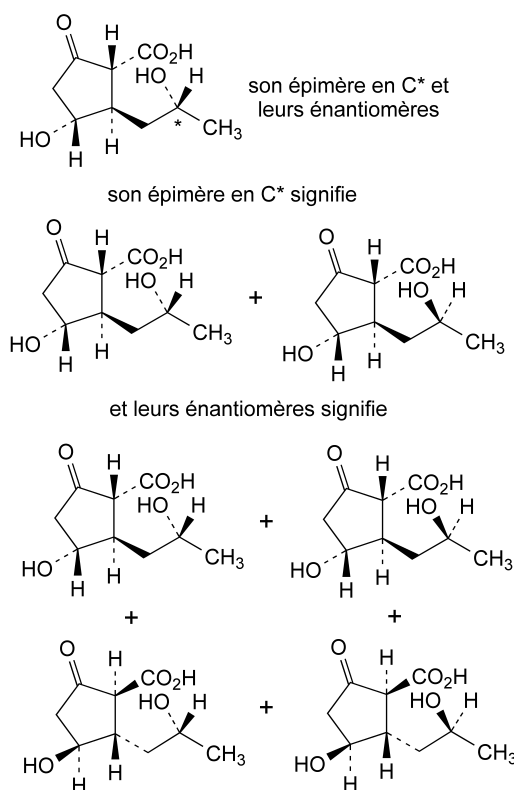


Figure A-7-19

23 La Ph. Eur. comporte des monographies relatives à de tels mélanges (figures A-7-20
24 et A-7-21).

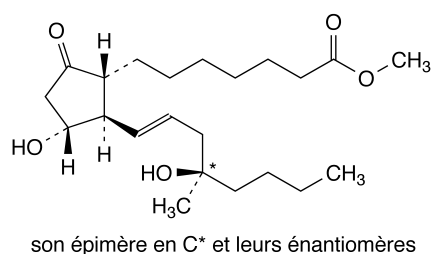


Figure A-7-20. – *Misoprostol* (1731)

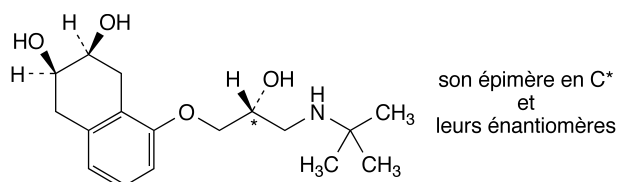


Figure A-7-21. – *Nadolol* (1789)

41
42 **V. STÉRÉODESCRIPTEURS EN NOMENCLATURE SYSTÉMATIQUE**

43
44 **(R) et (S)**

45 Ce sont les symboles codifiés (proposés par Cahn, Ingold et Prelog) des configurations
46 absolues des centres stéréogènes quadricordinés (quadriligand) et hexacoordinés
47 (sexiligand).

1 **(r) et (s)**

2 On utilise les indicateurs stéréochimiques *r* et *s* (minuscules en italique) respectivement à
3 la place de *R* et *S* pour désigner la stéréochimie d'un carbone stéréogène, car possédant
4 4 substituants différents (2 ne diffèrent que par leur stéréochimie), et appartenant à une
5 structure non chirale, car possédant un plan de symétrie qui passe par ce carbone.
6

7
8 **SECTION B - Spécificités graphiques de la Ph. Eur.**

9
10 **NOTE D'INTRODUCTION**

11 Les règles générales qui font l'objet de la section A de ce guide ne sont pas toujours
12 strictement suivies et font parfois l'objet d'adaptations aux exigences scientifiques et
13 éditoriales de la Ph. Eur. En outre, contrairement à l'OMS, la Ph. Eur. décrit des impuretés
14 (section Impuretés des monographies, usuellement appelée « liste de transparence »). Ces
15 structures n'étant pas disponibles dans la base de données des DCI, elles sont entièrement
16 dessinées et nommées, par et pour l'usage de la Ph. Eur. :

- 17
- 18 – Les structures de grande taille doivent en particulier être dessinées de manière à tenir
19 sur la largeur de l'une des 2 colonnes d'une page (c'est-à-dire faire au maximum 8,5 cm
20 de large).
 - 21 – Pour des raisons de clarté, les impuretés ne sont pas dessinées isolément de la
22 substance-parent qui fait l'objet de la monographie. Ces impuretés lui sont en effet
23 apparentées car elles sont, le plus souvent, ses produits de dégradation. Pour dessiner
24 les structures des impuretés, on utilise ainsi la structure de la substance parent comme
25 une matrice que l'on modifie.
 - 26 – A des fins éditoriales (économie de place), les structures des impuretés sont regroupées
27 autant que possible. A cette occasion et par souci de clarté, un effort tout particulier
28 doit être porté sur la détermination des structures génériques (parties communes) et la
29 définition des groupes substituants (parties variables) les plus simples possibles.
- 30

31 La présente section rassemble les règles spécifiques à appliquer pour atteindre ces
32 3 objectifs particuliers.

33
34 **B-1. REGROUPEMENT DE STRUCTURES**

35 ***I. PRINCIPES GÉNÉRAUX***

36 Les structures sont regroupées dans la Ph. Eur. dans les 2 cas suivants :

- 37
- 38 – la substance-parent est définie comme un mélange de composés de structures voisines,
 - 39 – les impuretés de la liste de transparence présentent une analogie structurale évidente
40 (le regroupement des « impuretés spécifiées » sera séparé de celui des « autres impuretés
41 décelables »).
- 42

43 Le regroupement de structures consiste à :

- 44 – identifier la partie constante des molécules définissant le plus grand dénominateur
45 commun et dessiner cette structure générique,
- 46 – identifier les parties variant d'une structure à l'autre et définir les groupes substituants
47 pertinents qui seront insérés dans la nomenclature.

1 Le dessin des structures génériques est décrit dans la section A de ce guide en ce qui
2 concerne les règles générales, auxquelles s'ajoute un objectif spécifique de mise en
3 évidence du caractère apparenté des impuretés. Les recommandations à suivre pour
4 définir les groupes substituants sont exposées ci-après.

5 II. LES DIFFÉRENTS GROUPE SUBSTITUANTS

6 Les structures sont regroupées dans la Ph. Eur. au moyen de groupes substituants dont la
7 nature dépend du groupement à décrire, en particulier du mode de liaison :

- 8
- 9 – les *groupes monovalents* sont attachés à la structure générique par 1 liaison simple,
 - 10
 - 11 – les *groupes divalents* sont attachés à la structure générique par 2 liaisons simples
12 ou 1 liaison double,
 - 13
 - 14 – les *unités de répétition* décrivent des répétitions d'unités (maillon de la chaîne
15 carbonée de la structure générique).

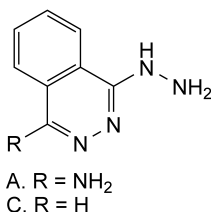
16 Il est possible de définir 1 ou plusieurs groupes substituants d'un type donné pour une
17 même structure. Les recommandations éditoriales à respecter sont décrites ci-dessous
18 pour chaque type. Les groupes substituants doivent être les plus petits possibles et les
19 structures génériques les plus grandes. Il arrive également pour certains regroupements
20 qu'il soit nécessaire de combiner les différents types de groupes substituants sur une
21 même structure. Il convient alors de les considérer indépendamment et de suivre les
22 règles relatives à chaque type décrites ci-après.

23 1. Les groupes monovalents

24 Un groupe monovalent est un atome ou groupe d'atomes lié à la structure générique par
25 une unique liaison de type liaison simple. On distingue différents cas selon la nécessité
26 de définir 1, 2 ou plus de 2 groupes ; des règles éditoriales s'appliquent spécifiquement
27 à chaque cas.

28 Cas n° 1 – 1 groupe monovalent

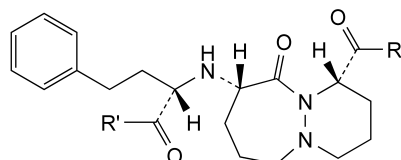
29 Lorsqu'un groupe monovalent unique est défini, il est noté R. Le groupe est spécifié juste
30 devant la nomenclature de chaque.



43 Figure B-1-1

44 Cas n° 2 – 2 groupes monovalents

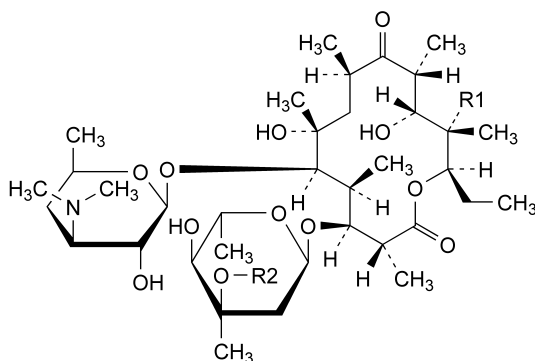
45 Lorsque exactement 2 groupes monovalents sont définis, ils sont généralement notés R
46 et R'.
47



- A. $R = C(CH_3)_3$, $R' = C_2H_5$
 B. $R = R' = H$
 C. $R = R' = C_2H_5$

Figure B-1-2

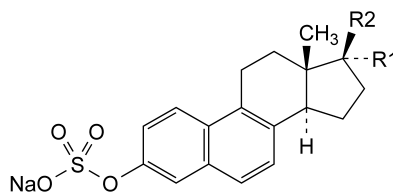
Ils peuvent néanmoins être notés R1 et R2 en particulier dans les structures encombrées où le symbole prime risquerait de passer inaperçue. Il convient de noter que le numéro du groupe substituant ne doit pas être indiqué en indice pour éviter les confusions avec les indices des groupements chimiques (symbolisant le nombre de fois que l'atome est présent dans un groupe polyatomique).



Erythromycine	Formule brute	M_r	R1	R2
A	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	734	OH	CH_3
B	$C_{37}H_{67}NO_{12}$	718	H	CH_3
C	$C_{36}H_{65}NO_{13}$	720	OH	H

Figure B-1-3

Le cas $R + R' = O$ ou $R1 + R2 = O$ est un cas particulier qui permet de regrouper une cétone ou une imine avec son alcane/amine/alcool homologue, comme c'est le cas ci-après.



- E : $R1 = OH$, $R2 = H$
 F : $R1 = H$, $R2 = OH$
 H : $R1 + R2 = O$

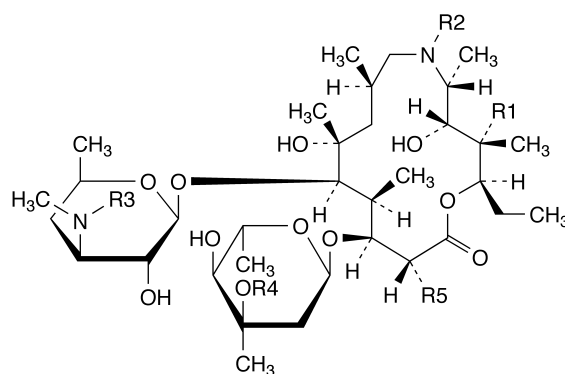
Figure B-1-4

Il est également possible de le faire au moyen des groupes divalents (voir cas n° 4).

Ce point a déjà fait l'objet de commentaires (voir section E).

Cas n° 3 – Plus de 2 groupes monovalents

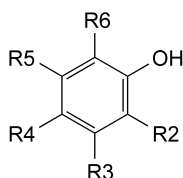
Lorsque plus de 2 groupes monovalents sont identifiés, ils sont notés R1, R2, R3... Rn.



- A : R1 = OH, R2 = H, R3 = R4 = R5 = CH₃
 B : R1 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH₃
 C : R1 = OH, R2 = R3 = R5 = CH₃, R4 = H
 D : R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH₃, R5 = CH₂OH
 F : R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = CHO
 G : R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = SO₂-C₆H₄-CH₃
 I : R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = H

Figure B-1-5

En principe, le numéro attribué au groupe substituant est indépendant de sa position sur la structure sauf dans le cas simple où les groupes sont attachés à un noyau aromatique, auquel cas les indices correspondent avec la numérotation systématique. Il convient de noter que R1 est presque toujours absent (la fonction principale est en position 1). D'autres groupes substituants intermédiaires peuvent également manquer (R3 pourrait être absent sans modifier la numérotation de R2, R4, R5 et R6).



- A : R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H
 B : R2 = CH₃, R3 = R4 = R5 = R6 = H
 C : R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = CH₃
 D : R2 = R6 = CH₃, R3 = R4 = R5 = H

Figure B-1-6

Ce point a déjà fait l'objet de commentaires (voir section E).

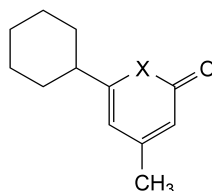
2. Les groupes divalents

Un groupe divalent est un atome ou groupe d'atomes capable de former 2 liaisons simples ou 1 double liaison avec la structure générique.

Cas n° 4 – 1 groupe divalent

Lorsqu'un seul groupe divalent est identifié, il est noté X. X peut former :

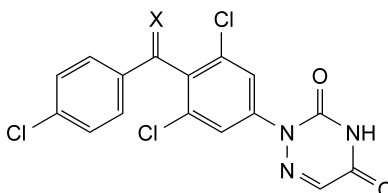
- 2 liaisons simples avec 2 atomes différents :



B : X = O
C : X = NH

Figure B-1-7

– 1 liaison double avec 1 seul atome :



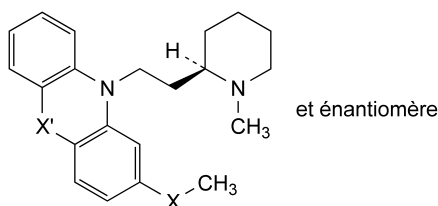
D : X = O
F : X = H₂

Figure B-1-8

Le cas X = H₂ est un cas particulier qui permet de regrouper une cétone ou une imine avec son alcane homologue, comme c'est le cas ci-dessus.

Cas n° 5 – 2 groupes divalents

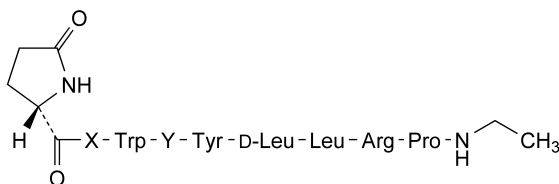
Dans le cas des composés chimiques, lorsque 2 groupes divalents sont identifiés, ils sont notés X et X'.



A : X = X' = SO₂
B : X = SO, X' = S
C : X = S, X' = SO
D : X = SO, X' = SO
E : X = SO₂, X' = S

Figure B-1-9

Dans le cas des peptides, lorsque 2 groupes divalents sont identifiés, ils sont notés X et Y.

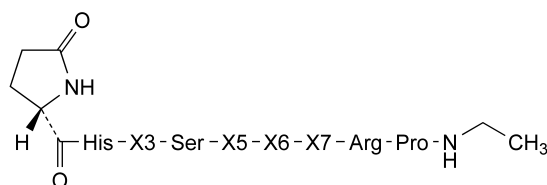


A. X = L-His, Y = D-Ser
B. X = D-His, Y = L-Ser
F. X = D-His, Y = D-Ser

Figure B-1-10

Cas n° 6 – Plus de 2 groupes divalents

Lorsque plus de 2 groupes divalents sont identifiés, ils sont notés X₁, X₂, X₃... X_n. Ce cas est très rare pour les produits chimiques mais très fréquent pour les peptides.



C. X3 = L-Trp, X5 = L-Tyr, X6 = X7 = L-Leu
 E. X3 = D-Trp, X5 = L-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = L-Leu
 G. X3 = L-Trp, X5 = D-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = L-Leu
 H. X3 = L-Trp, X5 = L-Tyr, X6 = X7 = D-Leu

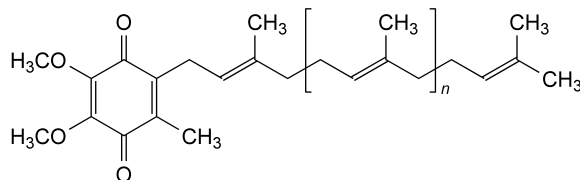
Figure B-1-11

Dans le cas des peptides / protéines, le numéro attribué au groupe substituant correspond avec les numéros attribués à l'acide aminé qu'il remplace dans la structure parent. La vérification de la nomenclature est rendue de ce fait plus facile.

3. Les unités de répétition

De la même manière que pour les polymères, il est possible de définir des unités répétées au moyen de crochets et de l'indice n qui indique le nombre de répétitions de l'unité :

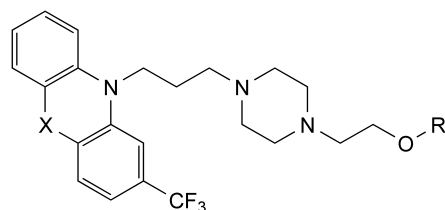
Cas n° 7 – 1 unité de répétition



B : $n = 5$
 C : $n = 6$
 D : $n = 7$

Figure B-1-12

Cette pratique n'est pas d'une absolue nécessité et on peut également introduire un groupe substituant R défini lui-même comme un polymère.



A : X = SO, R = H
 C : X = S, R = CO-[CH₂]₅-CH₃
 D : X = S, R = CO-[CH₂]₆-CH₃
 E : X = S, R = CO-[CH₂]₇-CH₃

Figure B-1-13

Cas n° 8 – 2 unités de répétition

Lorsque 2 unités de répétition sont définis, ils sont notés n et m .

Cas n° 9 – Plus de 2 unités de répétition

Lorsque plus de 2 unités de répétition sont définis, ils sont notés x , y , z , n , m .

Résumé des différents groupes substituants

Voir tableau B-1-1.

1 *III. RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES POUR LES PEPTIDES / PROTÉINES*

2 Pour les peptides, quand il y a plusieurs groupes substituants à décrire pour une impureté
3 et que certains sont de la série L et d'autres de la série D, il faut indiquer clairement
4 l'appartenance aux 2 séries.

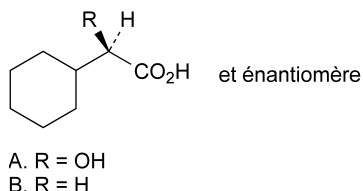
5 Quand on remplace un amino-acide, on peut utiliser 2 systèmes de nomenclature
6 équivalents. Par exemple, si le 2^e amino-acide de la leuproréline est remplacé par la
7 D-leucine, l'impureté est appelée [D-Leu²]leuproréline ou [2-D-leucine]leuproréline, la
8 préférence étant donnée au premier nom.

9
10 *IV. RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES POUR LES AMMONIUMS TERTIAIRES*
11 *ET QUATERNAIRES*

12 Un ammonium tertiaire et son homologue quaternaire ne sont jamais regroupés au moyen
13 d'un groupe substituant R lié à l'atome d'azote (qui prendrait la valeur R = H pour l'amine
14 tertiaire). On ne décrit pas les sels d'amines mais les bases correspondantes.

15 *V. REGROUPEMENTS ET ISOMÉRIE*

16 Il est possible de regrouper une impureté chirale et une impureté non chirale en
17 définissant des groupes substituants liés au centre d'asymétrie.



25 Figure B-1-14

26 Ce point fait souvent l'objet de commentaires (voir section E).

27 Dans le cas d'une structure groupée définie comme un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*), il
28 convient de se reporter aux impuretés B et C de la monographie *Halothane (0393)*.

29
30 **B-2. MÉLANGES DE COMPOSÉS**

31 *I. PRINCIPES GÉNÉRAUX*

32 Certaines substances-parents ou impuretés sont définies comme des mélanges de 2 ou
33 de plus de 2 composés présentant des structures différentes ou relativement proches.
34 Depuis plus de 50 ans, la politique de l'OMS relative aux DCI [9] a été de ne pas attribuer

35
36 Tableau B-1-1. – Représentations des groupes substituants

37 Représentation	Type de groupe	38 Domaine d'application
39 R	monovalent	1 groupe monovalent défini
40 R et R' ou R1 et R2	monovalent	2 groupes monovalents définis
41 R1, R2, R3... Rn	monovalent	plus de 2 groupes monovalents définis
42 X	divalent	1 groupe divalent défini
43 X et X' ou X et Y	divalent	2 groupes divalents définis
44 X1, X2, X3... Xn	divalent	plus de 2 groupes divalents définis
45 n	de répétition	1 groupe de répétition défini
46 n et m	de répétition	2 groupes de répétition définis
47 x, y, z, n, m	de répétition	plus de 2 groupes de répétition définis

de DCI aux mélanges de substances sauf dans le cas de produits naturels (notamment les antibiotiques produits par fermentation) pour lesquels les substances remplissent les 3 critères suivants :

- elles présentent des structures très voisines,
- elles exercent des activités comparables,
- elles ne sont pas séparables lors de leur isolement.

D'autres substances pour usage pharmaceutique sont décrites comme des mélanges, c'est le cas de la plupart des excipients (notamment les polymères) pour lesquels il existe parfois une DCI mais qui n'est le plus souvent pas utilisée au profit du nom d'usage ou du nom chimique [9]. Il existe enfin dans de rares cas, des associations entre plusieurs composés dont les proportions relatives sont fixes, qui ont fait l'objet d'une DCI [9].

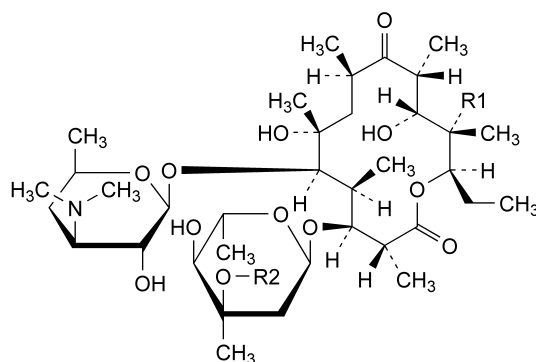
Pour connaître les règles éditoriales à suivre, il convient de se reporter aux différents cas possibles décrits ci-dessous :

- mélanges de structures regroupables au moyen de radicaux,
- mélanges de structures non regroupables au moyen de radicaux,
- mélanges de 2 groupes structuraux,
- mélanges dont les structures ne sont pas décrites dans la Ph. Eur.

II. MÉLANGES DE STRUCTURES REGROUPABLES

Quand la substance-parent est un mélange de structures groupées, on représente la structure générique accompagnée d'un tableau dans lequel figurent les données sur les différents composés qui définissent le mélange. Ces composés y sont généralement classés par ordre de teneur décroissante, le premier étant le composé principal.

Les antibiotiques de la famille des macrolides qui sont produits par isolement à partir des milieux de fermentation de souches de *Streptomyces* sont généralement décrits comme des mélanges de composés de structures regroupées au moyen de radicaux.



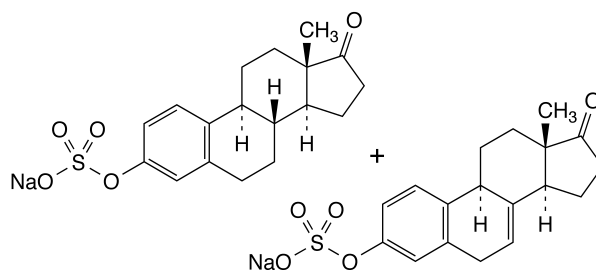
Erythromycine	Formule brute	M_r	R1	R2
A	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	734	OH	CH_3
B	$C_{37}H_{67}NO_{12}$	718	H	CH_3
C	$C_{36}H_{65}NO_{13}$	720	OH	H

Figure B-2-1. – *Erythromycine* (0179)

III. MÉLANGES DE STRUCTURES NON REGROUPABLES

Il convient d'indiquer les 2 structures en question et de les séparer par un signe + .

Dans ce cas, le rapport moléculaire entre les 2 entités n'est pas défini et il convient de se reporter à la teneur de chaque composé indiquée sous Définition.

Figure B-2-2. – *Estrogènes conjugués (1512)*

VI. MÉLANGES DONT LES STRUCTURES NE SONT PAS DESSINÉES DANS LA PH. EUR.

Dans certains cas, une monographie peut décrire un mélange de structures (notamment les héparines et les huiles). Il est décidé dans ce cas, avec l'administrateur responsable de la monographie, de ne pas indiquer de structures car la complexité du mélange ne permet pas d'apporter d'information pertinente à l'utilisateur. Le mélange est décrit sous Définition comme un mélange de composé A et de composé B en indiquant les proportions approximatives.

B-3. SELS ORGANIQUES ET INORGANIQUES

I. DISPOSITIONS GÉNÉRALES

1. Sels d'une substance-parent

Représentation des sels

Les sels sont indiqués dans la Ph. Eur. au moyen d'une virgule qui sépare la structure-parent du salifiant en question, qu'il soit de nature minérale ou organique.

Rapport moléculaire

Le rapport moléculaire est indiqué, généralement juste devant le salifiant. En l'absence de rapport moléculaire, le rapport par défaut est 1:1. Quand ce rapport n'est pas connu ou peut varier, il convient d'indiquer « *x* » devant la formule brute du sel ; c'est en particulier le cas pour certains produits de fermentation et peptides / protéines.

2. Sels d'une impureté

Les impuretés ne sont pas représentées dans la Ph. Eur. sous forme de sel, même si la monographie se rapporte à une substance-parent sous forme de sel. Pour les ammoniums primaires, secondaires et tertiaires, on représente uniquement la base correspondante non chargée. Dans le cas des ammoniums quaternaires, on représente le cation mais on n'indique pas le contre-ion.

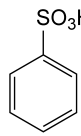
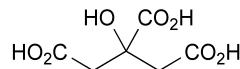
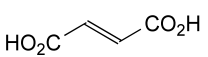
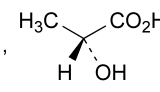
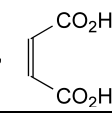
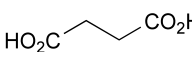
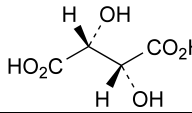
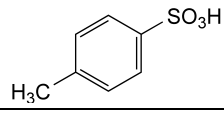
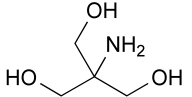
II. SELS INORGANIQUES

Les sels d'acides minéraux sont indiqués en plaçant la formule brute de l'acide après une virgule. Il existe dans la Ph. Eur. différents types de sels d'acides minéraux (voir tableau B-3-1).

III. SELS ORGANIQUES

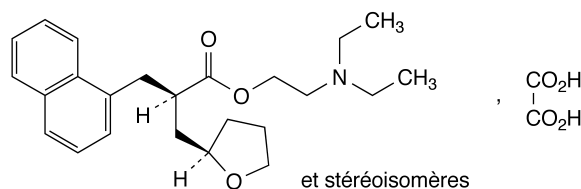
Pour assurer la cohérence dans la Ph. Eur., les sels organiques doivent toujours être dessinés de la même manière. Pour des raisons de manque de place, il est néanmoins toléré de procéder à des rotations du salifiant organique en question.

Tableau B-3-1. – Principaux sels de la Ph. Eur.

Sel	Représentation
Acétate	\cdot $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$
Bésilate	\cdot 
Bromhydrate	\cdot HBr
Chlorhydrate	\cdot HCl
Citrate	\cdot 
Fumarate	\cdot 
Lactate	\cdot  et énantiomère
Maléate	\cdot 
Mésilate	\cdot $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}$
Nitrate	\cdot HNO_3
Oxalate	\cdot $\text{HO}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$
Phosphate	\cdot H_3PO_4
Succinate	\cdot 
Sulfate	\cdot H_2SO_4
Tartrate	\cdot 
Tosilate	\cdot 
Trométamol	\cdot 

IV. ORDRE DE PRÉSÉANCE ENTRE LE SALIFIANT ET LA SUBSTANCE

Pour les sels organiques, on suit le principe général de représentation des ions : on fait comme si la salification avait lieu et on place le cation en premier puis l'anion, ce qui donne les 2 cas suivants. Quand le salifiant est un acide organique, il est placé en dernier :



7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

Figure B-3-7. – *Naftidrofuryl (hydrogénooxalate de) (1594)*

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Quand le salifiant est une base organique, il est placé en premier :

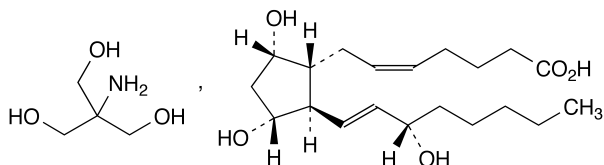


Figure B-3-8. – *Dinoprost trométamol (1312)*

B-4. TITRES DES MONOGRAPHIES

I. LES DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES (DCI-INN)

Les DCI sont attribuées par l'OMS et doivent être reprises dans les titres des monographies lorsqu'elles ont été recommandées. Si une objection contre une DCI existe, son utilisation est plus délicate et doit être décidée, au cas pas cas, en consultant le producteur.

1. Genre des DCI en français

Une règle a été établie afin de caractériser le genre des DCI en français : celles qui se terminent en « -one » ou « -ine » sont du genre féminin et toutes les autres sont du genre masculin [7].

2. Sels et esters

Lorsque la DCI est attribuée à un sel ou à un ester particulier (par exemple, lévothyroxine sodique) le nom de l'acide ou de la base, ou celui d'un autre sel ou ester peut être choisi comme DCI modifiée (DCIM) (par exemple lévothyroxine) dérivée de la DCI recommandée [7].

3. DCI pour les substituants et groupes

Il existe des DCI pour les groupes qui possèdent un nom trop long ou peu commode à utiliser (par exemple, mésilate pour méthanesulfonate) [9]. Ces DCI permettent d'éviter le recours à la stéréochimie et aux italiques dans les titres, en simplifiant l'étiquetage des substances pharmaceutiques (par exemple, le sel d'erbumine est à préférer au sel de *tert*-butylamine).

4. Substances non couvertes par les DCI

En principe, sont exclus du domaine d'attribution des DCI :

- les mélanges de substances, sauf exception,
- les substances qui ne sont pas entièrement caractérisées, sauf exception,
- les substances végétales,
- les préparations homéopathiques,
- les substances utilisées de longue date à des fins médicales sous des appellations bien établies, comme dans le cas des alcaloïdes, ou sous des noms chimiques courants.

Les exceptions à cette règle sont :

-
- 1 – les mélanges isolés à partir de sources biologiques (principalement des antibiotiques),
2
3 – les produits obtenus au moyen d'une réaction chimique donnant un mélange de
4 composés homologues (notamment les polymères synthétiques).

5 *II. DCI MODIFIÉES*

6 Il existe désormais un guide de l'OMS sur la formation des DCI modifiées [21] (c'est-à-dire
7 les sels et les esters qui intéressent tout particulièrement la Ph. Eur.) à partir des DCI
8 recommandées.

9 *III. LES EXCIPIENTS*

10 La détermination du titre d'une monographie de la Ph. Eur. relative à un excipient
11 est bien moins homogène que pour une substance active car elle peut reposer sur le
12 nom chimique, sur le nom trivial ou (moins souvent) sur la DCI si elle existe. Pour les
13 excipients, l'usage prévaut [7].
14

15 SECTION C - Grandes classes structurales

16
17
18 Il existe dans la Ph. Eur. de grandes classes structurales auxquelles appartiennent de
19 nombreuses substances faisant l'objet de monographies. Les structures de substances
20 appartenant à une même classe sont dessinées de manière à mettre en évidence leur
21 analogie structurale. Il est ainsi plus facile de comparer visuellement les structures d'une
22 même classe et d'identifier aisément d'une part les déterminants communs et d'autre part
23 les spécificités structurales. En outre, d'un point de vue éditorial, cette approche assure une
24 homogénéité et une cohérence sur l'ensemble des monographies.

25
26 Malgré l'existence des règles générales décrites dans la section A de ce guide, il peut
27 être cependant compliqué de les appliquer à certaines de ces classes structurales, en
28 particulier celles qui font l'objet de particularités dans la numérotation systématique, la
29 stéréochimie ou encore la nomenclature.

30 A titre indicatif, voici certaines de ces grandes classes structurales représentées dans la
31 Ph. Eur. :

- 32
33 – acides aminés,
34 – oses et dérivés,
35 – dérivés des bases puriques et pyrimidiques,
36 – stéroïdes,
37 – terpénoïdes,
38 – prostanoïdes,
39 – alcaloïdes,
40 – antibiotiques,
41 – peptides et protéines,
42 – polymères.
43
44
45
46
47

SECTION D - Nomenclature et respect des règles IUPAC

I - RÈGLES IUPAC SUIVIES

Les dénominations chimiques figurant dans la Ph. Eur. sont élaborées suivant d'une part les règles de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) publiées dans « A guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds Recommendations, 1993 » [14] et d'autre part les règles de nomenclature des oses élaborées par une commission mixte IUPAC et IUBMB « Nomenclature of carbohydrates » [15].

II - MISES À JOUR DES RÈGLES IUPAC

Des mises à jour ponctuelles des règles IUPAC ont été proposées et publiées dans *Pure & Appl. Chem.* Elles sont par ailleurs téléchargeables gratuitement sur le site officiel IUPAC [19]. Il convient à ce sujet de rester vigilant quant à l'utilisation des sites internet mélangeant imprudemment ces propositions aux règles formellement adoptées (notamment le site [20]). La Ph. Eur. ne tient pas compte de ces recommandations adoptées après 1993.

III - NOM PRÉFÉRÉ IUPAC

Il existe souvent pour un composé donné plusieurs dénominations acceptables au regard des règles IUPAC. Un document permettant de choisir le « nom préféré » est en cours d'élaboration par IUPAC et devrait être publié pour enquête selon toute vraisemblance en 2006. Néanmoins, tant qu'aucune adoption formelle de ce document n'aura eu lieu, la Ph. Eur. ne tiendra pas compte de ces recommandations. A ce jour, il n'est par ailleurs pas prévu d'entreprendre de révision systématique des nomenclatures pour les monographies déjà publiées, en rapport avec ce document.

IV - LOGICIEL NAME D'ACD/Labs

Les dénominations dans les textes publiés pour enquête sont, depuis Pharmeuropa 18.1, élaborée par la Ph. Eur. en utilisant le logiciel de nomenclature Name d'ACD/Labs (Advanced Chemistry Development [17]). Les règles IUPAC de nomenclatures à partir desquelles le logiciel fonctionne sont celles que la Ph. Eur. suit [14,15]. Le logiciel présente néanmoins une souplesse dans les préférences qui permet de le paramétrer avec les règles IUPAC de 1979 [13]. En revanche les recommandations IUPAC publiées après 1993 n'ont pas été prises en compte par les développeurs du programme.

SECTION E - Questions les plus fréquentes (FAQ)

Un certain nombre de questions portant sur les structures et les nomenclatures parviennent à la Ph. Eur. après publication des monographies pour enquête dans Pharmeuropa. Les questions les plus fréquentes ainsi que les réponses standard renvoyées figurent ci-après. Pour des réponses plus développées, il convient de se reporter à la section correspondante du présent guide.

Votre question / Commentaire	Réponse dans le paragraphe
Quand les corrections S/N sont-elles introduites dans les monographies ?	I
Comment signaler une erreur dans une structure ?	II
Comment signaler une erreur dans une nomenclature ?	III
Comment signaler une différence entre une structure et sa nomenclature ?	IV
Pourquoi la nomenclature indique <i>r/s</i> et pas <i>R/S</i> ?	V
Que signifie $R + R' = O$?	VI
Où est le radical R3 ?	VII
Pourquoi une impureté non chirale est-elle groupée avec une impureté chirale ?	VII
L'angle de liaison est incorrect	II-1
La longueur de liaison est incorrecte	II-1
Il manque le contre-ion d'une impureté	II-1
Il manque le sel d'une impureté	II-1
Le <i>N</i> -oxyde est mal représenté	II-1
Vous proposez un nom IUPAC équivalent	III-1
« Sulphate » est mal orthographié en anglais	III-1

I - QUAND LES CORRECTIONS S/N SONT-ELLES INTRODUITES DANS LES MONOGRAPHIES ?

L'expert en structures et nomenclatures envoie ses corrections entre la publication dans *Pharmeuropa* (ANP) et l'adoption de la monographie par la Commission Européenne de Pharmacopée (COM). Ces corrections sont la plupart du temps introduites dans le projet présenté à la Commission pour adoption. Des retards peuvent néanmoins être observés, auquel cas il n'est pas nécessaire de renvoyer un commentaire précédemment envoyé au stade de *Pharmeuropa*. Les corrections seront en effet introduites avant publication dans un addendum.

II - COMMENT SIGNALER UNE ERREUR DANS UNE STRUCTURE ?

1 - COMMENTAIRE SUR LA FORME

Il n'est pas nécessaire de signaler les erreurs de forme dans la représentation d'une structure comme par exemple les angles de liaison, les longueurs de liaison, l'absence du contre-ion d'une impureté, l'absence du sel d'une impureté ou le mode de représentation des *N*-oxydes.

2 - COMMENTAIRE SUR LE FOND

Toute erreur de fond dans une structure doit être signalée. La correction sera d'autant plus facile que la demande de révision ou le commentaire sont appuyés par des données d'enregistrement ou d'élucidation structurales.

III - COMMENT SIGNALER UNE ERREUR DANS UNE NOMENCLATURE ?

1 - COMMENTAIRE SUR LA FORME

Il n'est pas nécessaire de signaler les erreurs de forme dans la nomenclature d'une structure comme par exemple un nom IUPAC équivalent, l'orthographe des dérivés sulfatés en anglais etc.

2 - COMMENTAIRE SUR LE FOND

Toute erreur de fond dans une nomenclature doit être signalée. La correction sera d'autant plus facile que la demande de révision ou le commentaire suivent les règles de numérotation IUPAC des atomes (les numérotations triviales sont à proscrire).

La Ph. Eur. ne tenant pas compte des recommandations IUPAC publiées après 1993, il n'est pas nécessaire d'envoyer des commentaires relatifs à leur non-respect.

De manière générale, tout commentaire sur une nomenclature doit comporter la référence de la règle IUPAC le motivant, ainsi que l'ouvrage dans lequel elle a été publiée.

IV - COMMENT SIGNALER UNE DIFFÉRENCE ENTRE UNE STRUCTURE ET SA NOMENCLATURE ?

1 - ADDENDUM

Toute différence pertinente entre une structure et sa nomenclature doit être signalée pour un addendum.

2 - PHARMEUROPA

Les différences entre une structure et sa nomenclature peuvent être signalées au stade de Pharmeuropa. Il convient néanmoins de rappeler que les corrections de l'expert n'étant introduites qu'après Pharmeuropa, les textes publiés comportent très probablement des erreurs.

V - POURQUOI LA NOMENCLATURE INDIQUE *r/s* ET PAS *R/S* ?

On utilise les indicateurs stéréochimiques *r* et *s* (minuscules en italique) respectivement à la place de *R* et *S* pour désigner la stéréochimie d'un carbone stéréogène, car possédant 4 substituants différents (2 ne diffèrent que par leur stéréochimie), et appartenant à une structure non chirale, car possédant un plan de symétrie qui passe par ce carbone. C'est en particulier le cas des dérivés de l'atropine.

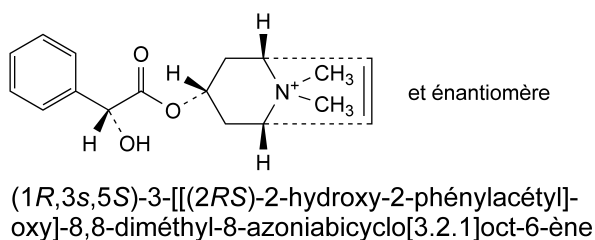
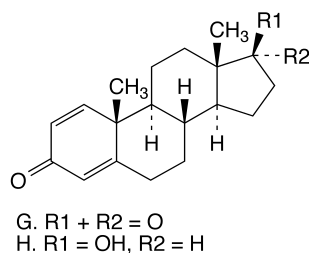


Figure FAQ-5. – Impureté A d'*Homatropine (méthylbromure d')* (0720)

VI - QUE SIGNIFIE $R + R' = O$?

$R + R' = O$ ou $R_1 + R_2 = O$ permet de regrouper une cétone ou une imine avec son alcane/alcool/amine homologue. L'angle de liaison n'est évidemment pas respecté dans ce cas, mais l'objectif essentiel de ce type de groupement est d'une part de gagner de la place et d'autre part de mettre en évidence l'analogie de structure entre les impuretés pour faciliter la compréhension de la liste de transparence.



8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

Figure FAQ-6. – Impuretés G à H de *Testostérone* (1373)

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

VII - OÙ EST LE GROUPE SUBSTITUANT R3 ?

Si les groupes substituants sont attachés à un noyau aromatique, les nombres correspondent avec la numérotation systématique. Il convient de noter que dans ce contexte R1 est presque toujours absent (la fonction principale est en position 1). D'autres groupes substituants intermédiaires peuvent également manquer (R3 peut par exemple être absent sans modifier la numérotation de R2, R4, R5 et R6).

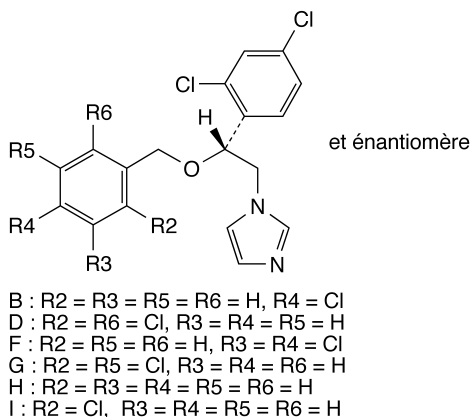


Figure FAQ-7. – Impuretés B, D, F, G, H et I de *Miconazole (nitrate de)* (0513)

VIII - POURQUOI UNE IMPURETÉ NON CHIRALE EST-ELLE GROUPEE AVEC UNE IMPURETÉ CHIRALE ?

Il est possible dans la Ph. Eur. de grouper une impureté chirale et une impureté non chirale en définissant des radicaux liés au centre d'asymétrie. La structure indique évidemment « et énantiomère » de manière abusive pour l'impureté non chirale, mais l'objectif essentiel de ce type de groupement est d'une part de gagner de la place et d'autre part de mettre en évidence l'analogie de structure entre les impuretés pour faciliter la compréhension de la liste de transparence.

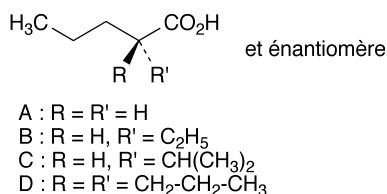


Figure FAQ-8. – Impuretés A à D de *Valproïque (acide)* (1378)

RÉFÉRENCES

- 1
2
3 [1] The graphic representation of chemical formulae in the publications of international
4 nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. WHO/PHARM/95.579.
5 [2] International Union of Pure and Applied Chemistry, Organic Chemistry Division,
6 Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry, Nomenclature of Organic
7 Chemistry, sections A, B, C, D, E, F and H, 4th ed. Oxford, Pergamon, 1979.
8 [3] Leigh GJ, ed. Nomenclature of Inorganic Chemistry: Recommendations 1990. Oxford,
9 Blackwell Scientific, 1990.
10 [4] Compendium de terminologie chimique, Recommendations IUPAC, 1999.
11 [5] Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines on the use of International
12 Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM
13 S/NOM 1570 (1997).
14 [6] Organisation Mondiale de la Santé. International Nonproprietary Names (INN). *WHO*
15 *Drug Information* 2002;**16**(4):293-307.
16 [7] Organisation Mondiale de la Santé. Dénominations communes internationales (DCI)
17 pour les substances pharmaceutiques, liste récapitulative N° 10 (2002).
18 [8] Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques.
19 OMS, Série de Rapports techniques n° 863.
20 [9] International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical use – Comprehensive
21 list of names for radicals and groups. WHO/EDM/QSM/2003.1.
22 [10] The use of common stems in the selection of International Nonproprietary
23 Names (INN) for pharmaceutical use. WHO/EDM/QSM/2003.2.
24 [11] INNs for stereoisomers. Organisation Mondiale de la Santé. PHARM
25 S/NOM 1554, Rev2.
26 [12] Accès libre à la base de données Mednet de l'OMS, après autorisation d'accès :
27 <http://mednet.who.int>
28 [13] Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon
29 Press, Oxford, 1979. Copyright 1979 IUPAC.
30 [14] A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993),
31 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC.
32 [15] Nomenclature of carbohydrates (Recommendations 1996). *Pure & Appl. Chem.*,
33 Vol. 68, No. 10, pp. 1919-2008, 1996.
34 [16] Site internet de CambridgeSoft : www.cambridgesoft.com.
35 [17] Site internet d'ACDLabs : www.acdlabs.com.
36 [18] Site internet IUPAC : www.iupac.org.
37 [19] Accès libre à *Pure & Appl. Chem* sur internet : [www.iupac.org/publications/pac/in-](http://www.iupac.org/publications/pac/index.html)
38 [dex.html](http://www.iupac.org/publications/pac/index.html).
39 [20] Accès libre au site IUPAC du Pr. Moss : www.chem.qmul.ac.uk/iupac.
40 [21] Organisation Mondiale de la Santé. International Nonproprietary Names Modified.
41 INN Working Document 05.167/3; 2006.
42
43
44
45
46
47