

le nombre de fois nécessaire pour obtenir un échantillon correspondant à la dose minimale recommandée. Recueillez quantitativement le contenu de l'appareil et déterminez la quantité de substance active collectée.



07/2021:0132

Opérez de même pour 9 autres doses.

Systèmes à réservoir. Connectez l'inhalateur à l'appareil d'essai au moyen d'un adaptateur assurant une bonne étanchéité. Créez un flux d'air à travers l'inhalateur en appliquant les conditions prédéterminées. Répétez l'opération le nombre de fois nécessaire pour obtenir un échantillon correspondant à la dose minimale recommandée. Recueillez quantitativement le contenu de l'appareil et déterminez la quantité de substance active collectée.

Opérez de même pour 2 autres doses.

Déchargez l'inhalateur à perte jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que $(n/2) + 1$ décharges, n étant le nombre nominal de décharges indiqué sur l'étiquette. Si nécessaire, laissez reposer pour décharger l'électricité statique. Recueillez 4 doses en opérant comme décrit ci-dessus.

Déchargez l'inhalateur à perte jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que 3 doses. Si nécessaire, laissez reposer pour décharger l'électricité statique. Recueillez ces 3 doses en opérant comme décrit ci-dessus.

Dans le cas des préparations contenant plusieurs substances actives, effectuez l'essai d'uniformité de la dose délivrée pour chaque substance active.

La préparation satisfait à l'essai si, sur les 10 résultats obtenus, 9 sont compris entre 75 pour cent et 125 pour cent et tous entre 65 pour cent et 135 pour cent de la valeur moyenne. Si 2 ou 3 valeurs se situent en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent, répétez l'essai sur 2 autres inhalateurs. Au maximum 3 des 30 valeurs obtenues se situent en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent et aucune ne se situe en dehors des limites de 65 pour cent à 135 pour cent.

Dans certains cas justifiés et autorisés, ces intervalles peuvent être étendus, mais aucune valeur ne doit être supérieure à 150 pour cent ou inférieure à 50 pour cent de la valeur moyenne. Sauf exception autorisée, la valeur moyenne doit se situer entre 85 pour cent et 115 pour cent de la dose délivrée indiquée sur l'étiquette.

Dose des particules fines. Déterminez la dose des particules fines en utilisant l'appareil et le mode opératoire décrits dans le chapitre général 2.9.18. *Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines* (appareil C, D ou E).

Nombre de décharges par inhalateur pour les inhalateurs multidoses. Prenez 1 inhalateur et déchargez-en le contenu à perte, au débit prédéterminé, jusqu'à le vider entièrement. Notez le nombre de décharges obtenu. Le nombre total de décharges délivrées par l'inhalateur n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette (cet essai peut être combiné à l'essai d'uniformité de la dose délivrée).

PRÉPARATIONS SEMI-SOLIDES POUR APPLICATION CUTANÉE

Praeparationes semi solidae ad usum dermicum

Les exigences de la présente monographie s'appliquent à toutes les préparations semi-solides pour application cutanée. Dans le cas de préparations semi-solides destinées à être appliquées sur des surfaces particulières ou sur les muqueuses, elles peuvent, le cas échéant, être complétées par des exigences spécifiques figurant dans d'autres monographies générales, par exemple les monographies Préparations auriculaires (0652), Préparations nasales (0676), Préparations ophtalmiques (1163), Préparations rectales (1145) et Préparations vaginales (1164).

DÉFINITION

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont des préparations destinées à être appliquées sur la peau pour délivrer des substances actives en vue d'une action locale ou systémique, ou pour exercer une action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène.

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont constituées d'une base, simple ou composée, dans laquelle sont habituellement dissoutes ou dispersées une ou plusieurs substances actives. Selon sa composition, cette base peut avoir une influence sur l'activité de la préparation.

La base utilisée peut être monophasique ou multiphasique et selon sa nature peut conférer à la préparation des propriétés hydrophiles ou hydrophobes. La préparation peut contenir des conservateurs et d'autres excipients appropriés tels que des antioxydants, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants et des agents de pénétration. Ces excipients ne nuisent pas à l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas d'effets toxiques ou d'irritation locale notable.

Les préparations semi-solides pour application cutanée destinées à être utilisées sur des lésions cutanées sévères sont stériles.

Dans les cas appropriés, les récipients destinés aux préparations semi-solides pour application cutanée satisfont aux exigences relatives aux *Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients* (3.1 et sous-sections) et aux *Récipients* (3.2 et sous-sections).

Plusieurs catégories de préparations semi-solides pour application cutanée peuvent être distinguées :

- les pommades,
- les crèmes,
- les gels,
- les pâtes,
- les cataplasmes.

Selon leur structure, les pommades, crèmes et gels présentent généralement un comportement viscoélastique et les propriétés des fluides non newtoniens (par exemple de type plastique, pseudoplastique ou thixotrope) sous des vitesses de cisaillement élevées. Les pâtes présentent souvent des propriétés de dilatance.

PRODUCTION

Au cours du développement des préparations semi-solides pour application cutanée dont la formulation comporte un conservateur, la nécessité et l'efficacité du conservateur choisi doivent être démontrées de manière à satisfaire l'Autorité compétente. Le chapitre général 5.1.3. *Efficacité de*

la conservation antimicrobienne décrit une méthode d'essai appropriée et indique des critères d'évaluation des propriétés antimicrobiennes de la formulation.

Lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des préparations semi-solides pour application cutanée, des mesures appropriées sont prises pour assurer la qualité microbiologique du produit ; des recommandations figurent à cet égard dans le chapitre général 5.1.4. *Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles.*

Lorsqu'elles sont stériles, les préparations semi-solides pour application cutanée sont préparées à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes ; des recommandations figurent à cet égard dans le chapitre général 5.1.1. *Méthodes de préparation des produits stériles.*

Au cours du développement des préparations semi-solides pour application cutanée conditionnées en récipients unidoses, il doit être démontré qu'il est possible de prélever le contenu nominal du récipient.

Lors de la fabrication des préparations semi-solides pour application cutanée, des mesures appropriées sont prises pour assurer l'obtention des propriétés rhéologiques recherchées. S'il y a lieu, les essais suivants, d'application non obligatoire, peuvent être effectués : mesure de la consistance par pénétrométrie (2.9.9), viscosité (viscosité apparente) (2.2.10) ; un essai approprié peut également être réalisé pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante.

Lors de la fabrication des préparations semi-solides pour application cutanée contenant des particules en dispersion, des mesures sont prises pour assurer que l'homogénéité de la préparation est adéquate et que la taille des particules est contrôlée et appropriée à l'usage prévu de la préparation.

Lors de la fabrication des préparations semi-solides pour application cutanée destinées à une action systémique et conditionnées en récipients doseurs multidoses, l'uniformité de la dose délivrée doit être assurée pour un même récipient (intrarécipient) et entre récipients (interrécipient).

Pour le contrôle de l'uniformité intrarécipient de la dose délivrée, un essai est décrit dans la section Essai.

Pour le contrôle de l'uniformité interrécipient de la dose délivrée, voir ci-dessous.

Uniformité de la dose délivrée (essai interrécipient). Sauf exception justifiée et autorisée, l'essai s'applique. *Préparez et utilisez les récipients comme indiqué dans la notice d'utilisation.*

Une procédure appropriée consiste, par exemple, à contrôler 10 récipients en recueillant sur chacun d'eux 1 dose, prélevée en début (sur 3 récipients), milieu (sur 4 récipients) et fin (sur 3 récipients) de collecte du nombre de doses indiqué sur l'étiquette. Dans des cas justifiés, il est possible d'appliquer d'autres procédures d'essai.

ESSAI

Stérilité (2.9.40). Lorsque l'étiquette indique que la préparation est stérile, celle-ci satisfait à l'essai.

Pour les essais suivants, préparez et utilisez les récipients comme indiqué dans la notice d'utilisation.

Uniformité des préparations unidoses (2.9.40).

Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les préparations semi-solides pour application cutanée destinées à une action systémique et conditionnées en récipients unidoses représentant 1 dose de médicament satisfont à l'essai ou, dans des cas justifiés et autorisés, à l'essai d'uniformité de teneur décrit ci-après. Les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales présentes dans ces formes pharmaceutiques ne sont pas soumises aux dispositions de ce paragraphe.

Uniformité de teneur (2.9.6). Effectuez individuellement le dosage sur la quantité de produit, bien mélangé, qui est extraite de 10 récipients dans les conditions normales d'utilisation. Exprimez les résultats par rapport à la dose délivrée. Ils satisfont aux exigences prescrites sous Essai B.

Uniformité de la dose délivrée (essai intrarécipient). Les préparations semi-solides pour application cutanée destinées à une action systémique et conditionnées en récipients doseurs multidoses satisfont à l'essai suivant. Dans certains cas justifiés et autorisés, pour les préparations monophasées dans lesquelles la ou les substances actives sont dissoutes, l'essai d'uniformité de la dose délivrée peut être remplacé par l'essai d'uniformité de la masse délivrée.

Utilisez un appareil permettant de recueillir quantitativement la dose libérée par le récipient doseur.

Déchargez le récipient dans l'appareil autant de fois que nécessaire pour obtenir un échantillon correspondant à la dose minimale recommandée. Recueillez quantitativement le contenu de l'appareil et déterminez la quantité de substance active recueillie. Opérez de même pour 2 autres doses.

Déchargez le récipient à perte jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que $(n/2) + 1$ décharges, n étant le nombre nominal de décharges indiqué sur l'étiquette, puis recueillez 4 doses en opérant comme décrit ci-dessus.

Déchargez le récipient à perte jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que 3 doses, puis recueillez ces 3 doses en opérant comme décrit ci-dessus.

Dans le cas des préparations contenant plusieurs substances actives, effectuez l'essai d'uniformité de la dose délivrée pour chaque substance active.

Sauf exception justifiée et autorisée, la préparation satisfait à l'essai si, sur les 10 résultats obtenus, 9 sont compris entre 75 pour cent et 125 pour cent et tous entre 65 pour cent et 135 pour cent de la valeur moyenne. Si 2 ou 3 valeurs se situent en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent et ne se situent pas en dehors des limites de 65 pour cent à 135 pour cent, répétez l'essai sur 2 autres récipients. Au maximum 3 des 30 valeurs obtenues se situent en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent et aucune ne se situe en dehors des limites de 65 pour cent à 135 pour cent. Sauf exception autorisée, la valeur moyenne doit se situer entre 85 pour cent et 115 pour cent de la valeur de la dose délivrée indiquée sur l'étiquette.

D'autres procédures d'essai intrarécipient peuvent être utilisées dans les cas justifiés.

Uniformité de la masse délivrée. Les préparations semi-solides pour application cutanée monophasées conditionnées en récipients doseurs multidoses dans lesquelles la ou les substances actives sont dissoutes satisfont à l'essai suivant.

Prenez 1 récipient. Pesez-le et déchargez-le à perte jusqu'à atteindre la dose minimale recommandée. Pesez à nouveau le récipient et calculez la différence entre les 2 masses obtenues. Opérez de même pour 2 autres doses.

Déchargez le récipient à perte jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que $(n/2) + 1$ décharges, n étant le nombre nominal de décharges indiqué sur l'étiquette, puis déterminez la masse de 4 doses en opérant comme décrit ci-dessus.

Déchargez le récipient à perte jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que 3 doses, puis déterminez la masse de ces 3 doses en opérant comme décrit ci-dessus.

Sauf exception justifiée et autorisée, la préparation satisfait à l'essai si, sur les 10 résultats obtenus, 9 sont compris entre 75 pour cent et 125 pour cent et tous entre 65 pour cent et 135 pour cent de la valeur moyenne. Si 2 ou 3 valeurs se situent en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent et ne se situent pas en dehors des limites de 65 pour cent à 135 pour cent, répétez l'essai sur 2 autres récipients. Au maximum 3 des 30 valeurs obtenues se situent en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent et aucune ne se situe en dehors des limites

de 65 pour cent à 135 pour cent. Sauf exception autorisée, la valeur moyenne doit se situer entre 85 pour cent et 115 pour cent de la valeur de la masse délivrée cible.

D'autres procédures d'essai peuvent être utilisées dans des cas justifiés.

Nombre de décharges par récipient. Les préparations semi-solides pour application cutanée conditionnées en récipients doseurs multidoses satisfont à l'essai suivant.

Prenez 1 récipient et déchargez-en le contenu à perte, jusqu'à le vider entièrement, en actionnant la valve à intervalles d'au minimum 5 s. Notez le nombre de décharges correspondant. Le nombre total de décharges délivrées par le récipient n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.

CONSERVATION

En récipient étanche si la préparation contient de l'eau ou d'autres composants volatils. Si la préparation est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom de tout conservateur ajouté,
- dans les cas appropriés, que la préparation est stérile,
- dans le cas des récipients multidoses, la durée limite d'utilisation à compter de l'ouverture du récipient.

Pommades

DÉFINITION

Les pommades sont des préparations semi-solides pour application cutanée monophasées dans lesquelles peuvent être dispersés des liquides ou des solides. Elles sont conditionnées en récipients unidoses ou multidoses.

Pommades hydrophobes

Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les bases les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la paraffine solide, la paraffine liquide, la paraffine liquide légère, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.

Pommades absorbant l'eau

Les pommades absorbant l'eau peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau et sont donc constituées, après homogénéisation, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau selon la nature des émulsifiants utilisés : émulsifiants eau-dans-huile (tels que alcools de graisse de laine, esters de sorbitan, monoglycérides, alcools gras) ou émulsifiants huile-dans-eau (tels que alcools gras sulfatés, polysorbates, éther cétostéarylique de macrogol, ou esters d'acides gras et de macrogols). Les bases utilisées sont celles des pommades hydrophobes.

Pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations composées d'une base miscible à l'eau, habituellement constituée de mélanges de macrogols (polyéthylène glycols) liquides et solides. Elles peuvent contenir des quantités d'eau appropriées.

Crèmes

DÉFINITION

Les crèmes sont des préparations semi-solides pour application cutanée d'aspect homogène typiquement composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, dont l'une est finement dispersée dans l'autre. Elles sont conditionnées en récipients unidoses ou multidoses.

Crèmes lipophiles

Dans les crèmes lipophiles, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent généralement des émulsifiants eau-dans-huile (tels que alcools de graisse de laine, esters de sorbitan ou monoglycérides).

Crèmes hydrophiles

Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des émulsifiants huile-dans-eau (tels que savons de sodium ou de trolamine, alcools gras sulfatés, des polysorbates ou esters d'acides et d'alcools gras polyoxyéthylénés), éventuellement en combinaison avec des émulsifiants eau-dans-huile.

Gels

DÉFINITION

Les gels sont des préparations semi-solides pour application cutanée composées d'une base liquide monophasée gélifiée à l'aide d'un gélifiant approprié. La ou les substances actives sont dissoutes ou dispersées dans la base. Les gels sont conditionnés en récipients unidoses ou multidoses.

Gels lipophiles

Les gels lipophiles (oléogels) sont des préparations dont la base est généralement composée de paraffine liquide additionnée de polyéthylène ou d'huiles grasses, gélifiée par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

Gels hydrophiles

Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des préparations dont la base est généralement composée d'eau, de glycérol ou de propylène glycol, gélifiée à l'aide de gélifiants appropriés (tels que poloxamères, amidon, dérivés de la cellulose, carbomères ou silicates de magnésium-aluminium).

Pâtes

DÉFINITION

Les pâtes sont des préparations semi-solides pour application cutanée contenant une forte proportion de solides finement ou très finement divisés (2.9.35), dispersés dans la base. Elles sont conditionnées en récipients unidoses ou multidoses.

Cataplasmes

DÉFINITION

Les cataplasmes sont des préparations semi-solides pour application cutanée composées d'une base hydrophile rétentrice de chaleur dans laquelle sont dispersées une ou plusieurs substances actives solides ou liquides. Ils sont généralement étalés en couche épaisse sur un pansement approprié et chauffés avant application sur la peau.