

Solutions, suspensions et émulsions intravésicales

DÉFINITION

Les solutions, suspensions et émulsions intravésicales sont des préparations intravésicales liquides généralement destinées à être administrées au moyen d'un applicateur approprié. Elles peuvent également être conditionnées en seringues unidoses à embout cathéter.

Elles contiennent généralement des excipients destinés à ajuster le pouvoir osmotique de la préparation par rapport au sang.

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les solutions intravésicales sont pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions intravésicales ne présentent pas de signe de séparation des phases. Les suspensions intravésicales peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.

ESSAI

Uniformité des préparations unidoses (2.9.40). Les suspensions et émulsions intravésicales conditionnées en récipients unidoses satisfont à l'essai ou, dans les cas justifiés et autorisés, à l'essai d'uniformité de teneur présenté ci-après.

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les suspensions et émulsions intravésicales conditionnées en récipients unidoses et dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou représente moins de 2 pour cent de la masse totale satisfont aux exigences prescrites sous Essai A. Si la préparation contient plusieurs substances actives, l'essai ne s'applique qu'à celles qui répondent aux conditions ci-dessus.

Solutions, suspensions et émulsions intravésicales à diluer

DÉFINITION

Les solutions, suspensions et émulsions intravésicales à diluer sont des préparations intravésicales liquides destinées à être administrées après dilution au volume prescrit avec un liquide spécifié.

Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les solutions, suspensions et émulsions intravésicales.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le mode de préparation de la solution, suspension ou émulsion intravésicale.

Poudres pour solutions ou suspensions intravésicales

DÉFINITION

Les poudres pour solutions ou suspensions intravésicales sont des préparations intravésicales solides stériles destinées à être administrées après reconstitution avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié.

Elles sont conditionnées dans leurs récipients définitifs et donnent rapidement, après reconstitution, une solution pratiquement exempte de particules ou une suspension uniforme. Après dissolution ou dispersion, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les solutions ou suspensions intravésicales.

Les produits cryodesséchés pour administration intravésicale sont classés dans cette catégorie.

PRODUCTION

Dans le cas des produits cryodesséchés pour administration intravésicale, l'uniformité de teneur et l'uniformité de masse sont assurées par les contrôles en cours de production portant sur la quantité de solution introduite avant cryodessiccation.

ESSAI

Uniformité des préparations unidoses (2.9.40). Les poudres pour solutions ou suspensions intravésicales satisfont à l'essai ou, dans des cas justifiés et autorisés, aux essais d'uniformité de teneur et/ou d'uniformité de masse présentés ci-après.

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les poudres pour solutions ou suspensions intravésicales dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou représente moins de 2 pour cent de la masse totale, ou dont la masse unitaire est inférieure ou égale à 40 mg, satisfont aux exigences prescrites sous Essai B. Si la préparation contient plusieurs substances actives, l'essai ne s'applique qu'à celles qui répondent aux conditions ci-dessus.

Uniformité de masse (2.9.5). Les poudres pour solutions ou suspensions intravésicales satisfont à l'essai. Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit pour toutes les substances actives, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le mode de préparation de la solution ou suspension intravésicale.



07/2021:0520

PRÉPARATIONS PARENTÉRALES

Parenteralia

Les exigences de la présente monographie ne s'appliquent pas nécessairement aux produits dérivés du sang humain, aux préparations immunologiques ou aux préparations radiopharmaceutiques. Les préparations pour usage vétérinaire peuvent faire l'objet d'exigences particulières selon les espèces animales auxquelles elles sont destinées.

DÉFINITION

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être administrées dans le corps humain ou animal. Elles peuvent être administrées par injection, par perfusion ou par implantation.

Les préparations parentérales sont des préparations liquides, semi-solides ou solides contenant une ou plusieurs substances actives dans un véhicule approprié. Les préparations liquides injectables et les préparations liquides pour perfusion sont des solutions, des dispersions colloïdales, des émulsions ou des suspensions.

Les préparations parentérales peuvent contenir des excipients appropriés destinés, par exemple, à ajuster le pouvoir osmotique de la préparation par rapport au sang, à ajuster ou à stabiliser le pH, à accroître la solubilité des substances actives, à stabiliser la préparation ou à lui conférer des propriétés antimicrobiennes appropriées. 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 récipients destinés aux préparations parentérales sont constitués, dans la mesure du possible, de matériaux suffisamment transparents pour permettre l'inspection visuelle du contenu, sauf dans le cas des implants et dans d'autres cas justifiés et autorisés.

Dans les cas appropriés, les récipients destinés aux préparations parentérales 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). Dans le cas de préparations parentérales destinées à des traitements chroniques ou à l'alimentation parentérale totale, il convient de fixer des limites de teneur appropriées pour certains composants ou éléments spécifiques, en prenant en compte leur toxicité à long terme.

Les préparations parentérales sont conditionnées en récipients de verre (3.2.1) ou dans d'autres récipients, tels que des récipients en plastique (3.2.2, 3.2.2.1 et 3.2.9) et des seringues préremplies. L'étanchéité de ces récipients est assurée par des moyens appropriés. Les fermetures assurent l'étanchéité, empêchent la pénétration de microorganismes et d'autres contaminants dans le récipient et le dispositif de fermeture et permettent habituellement le prélèvement de tout ou partie du contenu sans qu'il soit nécessaire de les retirer. Le plastique ou l'élastomère (3.2.9) utilisés pour la fabrication de ces fermetures présentent une résistance et une élasticité adaptées à la pénétration d'une aiguille, sans entraîner de particules pouvant contaminer la préparation. Les fermetures des récipients multidoses sont suffisamment élastiques pour garantir l'obturation du passage de l'aiguille dès le retrait de celle-ci.

Plusieurs catégories de préparations parentérales peuvent être distinguées :

- les préparations injectables,
- les préparations pour perfusion,
- les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion,
- les poudres pour injection ou pour perfusion,
- les gels injectables,
- les implants,
- les préparations intravitréennes.

PRODUCTION

Au cours du développement des préparations parentérales 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.

Les préparations parentérales 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*.

L'eau utilisée pour la fabrication des préparations parentérales satisfait aux exigences spécifiées pour l'eau pour préparations injectables en vrac dans la monographie *Eau pour préparations injectables* (0169).

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les préparations liquides injectables et les préparations liquides pour perfusion sont pratiquement exemptes de particules.

Des recommandations relatives à l'essai des particules visibles figurent dans le chapitre général 5.17.2.

ESSAI

Contamination particulière : particules non visibles (2.9.19). Les préparations liquides injectables et les préparations liquides pour perfusion, après reconstitution s'il y a lieu, satisfont à l'essai. Sauf exception justifiée et autorisée, les suspensions, les émulsions et les gels injectables satisfont à l'essai.

Dans le cas des préparations pour injection sous-cutanée ou intramusculaire, des limites plus élevées peuvent être

appropriées. Les préparations radiopharmaceutiques sont exemptées de ces exigences. Les préparations dont l'étiquette indique qu'elles sont à utiliser avec un filtre terminal sont exemptées de ces exigences, à condition qu'il ait été démontré que le filtrat satisfait à l'essai.

Dans le cas des préparations pour usage vétérinaire, les préparations liquides injectables et les préparations liquides pour perfusion conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL et équivalent à une dose supérieure à 1,4 mL par kilogramme de masse corporelle, après reconstitution s'il y a lieu, satisfont à l'essai.

Contamination particulière : particules visibles (2.9.20). Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les préparations liquides injectables et les préparations liquides pour perfusion, après reconstitution s'il y a lieu, sont pratiquement exemptes de particules visibles.

Des recommandations relatives à l'essai des particules visibles figurent dans le chapitre général 5.17.2.

Les préparations dont l'étiquette indique qu'elles sont à utiliser avec un filtre terminal sont exemptées de ces exigences, à condition qu'il ait été démontré que le filtrat satisfait à l'essai.

Stérilité (2.6.1). Les préparations parentérales satisfont à l'essai.

Endotoxines bactériennes - pyrogènes. Les préparations parentérales pour usage humain, après reconstitution ou dilution s'il y a lieu, satisfont à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou, dans les cas justifiés et autorisés, à l'essai des pyrogènes (2.6.8). Des recommandations relatives aux limites en endotoxines bactériennes figurent dans le chapitre général 5.1.10. Dans le cas des préparations intravitréennes, la limite en endotoxines bactériennes est exprimée par oeil.

Lorsque l'étiquette porte la mention « exempt d'endotoxines bactériennes » ou « apyrogène », la préparation satisfait à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou à l'essai des pyrogènes (2.6.8), respectivement.

Les préparations parentérales pour usage vétérinaire satisfont à un essai des endotoxines bactériennes (2.6.14) ou à l'essai des pyrogènes (2.6.8) lorsque le volume de la dose à injecter en une seule fois est égal ou supérieur à 15 mL et équivaut à une dose égale ou supérieure à 0,2 mL par kilogramme de masse corporelle.

CONSERVATION

En récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom et la concentration de tout conservateur ajouté,
- dans les cas appropriés, que la solution est à utiliser avec un filtre terminal,
- dans les cas appropriés, que la préparation est exempte d'endotoxines bactériennes ou qu'elle est apyrogène.

Préparations injectables

DÉFINITION

Les préparations injectables sont des préparations parentérales liquides stériles, généralement administrées en bolus. Ce sont des solutions, des dispersions colloïdales, des émulsions ou des suspensions contenant une ou plusieurs substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié ou dans un mélange de ces 2 liquides. Dans des cas justifiés et autorisés, le liquide non aqueux peut ne pas être stérile.

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les solutions injectables sont pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions injectables ne présentent pas de signe de séparation des phases. Les suspensions injectables peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.

Les préparations injectables aqueuses conditionnées en récipients multidoses contiennent un conservateur approprié à concentration convenable, sauf si la préparation elle-même possède des propriétés antimicrobiennes adéquates. Lorsqu'une préparation injectable est conditionnée en récipient multidose, les précautions à prendre pour l'administration et tout particulièrement pour la conservation entre les prélèvements successifs sont indiquées sur l'étiquette.

Les préparations injectables aqueuses qui sont préparées dans des conditions aseptiques et ne peuvent pas être soumises à une stérilisation terminale peuvent contenir un conservateur approprié à concentration convenable.

Il n'est pas ajouté de conservateur lorsque :

- le volume de la dose à injecter en une seule fois dépasse 15 mL, sauf exception justifiée,
- les préparations injectables sont destinées à être administrées par des voies qui ne permettent pas, pour des raisons médicales, l'addition d'un conservateur antimicrobien, telles les voies intracisternale, péridurale, intrathécale ou toute autre voie donnant accès au liquide céphalorachidien, ou la voie intra- ou rétro-oculaire.

Ces préparations sont conditionnées en récipients unidoses.

PRODUCTION

Lors de la fabrication des préparations injectables contenant des particules en dispersion, des mesures sont prises pour assurer que la taille des particules est contrôlée et appropriée à l'usage prévu de la préparation.

Pour les préparations injectables conditionnées en récipients unidoses, le volume de préparation injectable contenu dans le récipient correspond à une quantité de préparation suffisante pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale (2.9.17).

ESSAI

Uniformité des préparations unidoses (2.9.40). Les émulsions et suspensions injectables conditionnées en récipients unidoses satisfont à l'essai ou, dans les 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 cette forme pharmaceutique ne sont pas soumises aux dispositions de ce paragraphe.

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les émulsions et suspensions injectables conditionnées en récipients unidoses et dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou représente moins de 2 pour cent de la masse totale satisfont aux exigences prescrites sous Essai A. Si la préparation contient plusieurs substances actives, l'essai ne s'applique qu'à celles qui répondent aux conditions ci-dessus.

Préparations pour perfusion

DÉFINITION

Les préparations pour perfusion sont des préparations parentérales liquides stériles destinées à être administrées en grand volume, en général lentement et sur une certaine durée. Ce sont des solutions aqueuses, des dispersions colloïdales ou des émulsions en phase externe aqueuse. Leur pouvoir osmotique est généralement ajusté par rapport au sang. Elles ne contiennent pas de conservateur ajouté.

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les solutions pour perfusion sont pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions pour perfusion ne présentent pas de signe de séparation des phases.

PRODUCTION

Lors de la fabrication des préparations pour perfusion contenant des particules en dispersion, des mesures sont prises pour assurer que la taille des particules est contrôlée et appropriée à l'usage prévu de la préparation.

Le volume de préparation pour perfusion contenu dans le récipient est suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale (2.9.17).

Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion

DÉFINITION

Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion sont des solutions ou dispersions stériles destinées à être administrées par injection ou par perfusion après dilution au volume prescrit avec un liquide spécifié. Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique que la préparation doit être diluée avant injection ou perfusion.

Poudres pour injection ou pour perfusion

DÉFINITION

Les poudres pour injection ou pour perfusion sont des préparations parentérales stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après reconstitution avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié. Elles peuvent être préparées par lyophilisation.

Elles sont conditionnées dans leurs récipients définitifs et donnent rapidement, après reconstitution, une solution pratiquement exempte de particules ou une dispersion uniforme. Après dissolution ou dispersion, les poudres pour injection ou pour perfusion satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.

Les produits cryodesséchés pour administration parentérale sont classés dans cette catégorie.

PRODUCTION

Dans le cas des produits cryodesséchés pour administration parentérale, l'uniformité de teneur et l'uniformité de masse sont assurées par les contrôles en cours de production portant sur la quantité de solution avant cryodessiccation.

ESSAI

Uniformité des préparations unidoses (2.9.40). Les poudres pour injection ou pour perfusion satisfont à l'essai ou, dans les cas justifiés et autorisés, aux essais d'uniformité de teneur et/ou d'uniformité de masse décrits ci-après. Les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales présentes dans cette forme pharmaceutique ne sont pas soumises aux dispositions de ce paragraphe.

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les poudres pour injection ou pour perfusion dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou représente moins de 2 pour cent de la masse totale, ou dont la masse unitaire est inférieure ou égale à 40 mg, satisfont aux exigences prescrites sous Essai A. Si la poudre contient plusieurs substances actives, l'essai ne s'applique qu'à celles qui répondent aux conditions ci-dessus.

07/2021:0671

Uniformité de masse (2.9.5). Les poudres pour injection ou pour perfusion satisfont à l'essai. Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit pour toutes les substances actives, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.



ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le mode de préparation des préparations injectables et des préparations pour perfusion.

Gels injectables

DÉFINITION

Les gels injectables sont des préparations parentérales viscoélastiques stériles dont la formulation assure une libération modifiée de la ou des substances actives au site d'injection.

ESSAI

Libération de la ou des substances actives. Un essai approprié est effectué pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante.

Implants

DÉFINITION

Les implants sont des préparations solides stériles de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération de la ou des substances actives sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile.

ESSAI

Libération de la ou des substances actives. Un essai approprié est effectué pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante.

Uniformité des préparations unidoses (2.9.40). Les implants satisfont à l'essai ou, dans les cas justifiés et autorisés, aux essais d'uniformité de teneur et/ou d'uniformité de masse décrits ci-après.

Uniformité de teneur (2.9.6). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les implants dont la teneur en substance active est inférieure à 2 mg ou représente moins de 2 pour cent de la masse totale, ou dont la masse unitaire est inférieure ou égale à 40 mg, satisfont aux exigences prescrites sous Essai A. Si la préparation contient plusieurs substances actives, l'essai ne s'applique qu'à celles qui répondent aux conditions ci-dessus.

Uniformité de masse (2.9.5). Les implants satisfont à l'essai. Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit pour toutes les substances actives, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.

Préparations intravitréennes

DÉFINITION

Les préparations intravitréennes sont des préparations parentérales stériles destinées à être administrées ou implantées dans l'humeur vitreuse. Ce sont des solutions, des dispersions colloïdales, des émulsions, des suspensions ou des implants. Les préparations intravitréennes satisfont aux exigences relatives aux préparations injectables ou aux implants, selon le cas. Sauf exception justifiée et autorisée, elles sont conditionnées en récipients unidoses et ne contiennent pas de conservateur.

PRÉPARATIONS POUR INHALATION

Inhalanda

DÉFINITION

Les préparations pour inhalation sont des préparations destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols, en vue d'une action locale ou systémique.

Ce sont des préparations liquides, semi-solides ou solides contenant une ou plusieurs substances actives qui peuvent être dissoutes ou dispersées dans un véhicule approprié. Selon leur type, elles peuvent contenir des conservateurs et d'autres excipients tels que des gaz propulseurs, des cosolvants, des diluants, des vecteurs, des solubilisants, des stabilisants, etc. Ces excipients n'exercent aucun effet notable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et de ses cils.

Les préparations pour inhalation qui sont des suspensions ou des émulsions sont facilement dispersibles par agitation et demeurent suffisamment stables pour que la dose correcte soit délivrée.

Les préparations pour inhalation sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses. Lorsqu'elles sont conditionnées en récipients pressurisés, elles satisfont aux exigences de la monographie *Préparations pharmaceutiques pressurisées (0523)*.

Les préparations pour inhalation qui doivent être converties en aérosols (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz) sont administrées à l'aide de l'un des dispositifs suivants :

- nébuliseur,
- inhalateur (inhalateur-doseur pressurisé, inhalateur-doseur non pressurisé, inhalateur à poudre).

Plusieurs catégories de préparations pour inhalation peuvent être distinguées :

- les préparations destinées à être converties en vapeur,
- les préparations pour nébulisation,
- les préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs pressurisés,
- les préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs non pressurisés,
- les poudres pour inhalation.

PRODUCTION

Au cours du développement des préparations pour inhalation 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 pour inhalation, 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*.

Lors de la fabrication des préparations pour inhalation conditionnées en inhalateurs multidoses, l'uniformité de la dose délivrée doit être assurée pour un même inhalateur (intra-inhalateur) et entre inhalateurs (inter-inhalateur).