



PHARMACOPEE INTERNATIONALE
 TROISIEME EDITION

PHARMACOPEIA INTERNATIONALIS
 EDITIO TERTIA
 Volume 4, 1^{re} Partie

NORMES ET METHODES D'ESSAI GENERALES POUR LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	2
2. Comprimés	2
3. Capsules	7
4. Préparations pour usage parentéral	11
5. Essai de désagrégation des comprimés et des capsules	15
6. Uniformité de teneur des préparations unidoses	18
7. Uniformité de masse des préparations unidoses	18
8. Essais de stérilité	20
9. Méthodes de stérilisation	23

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

1. INTRODUCTION

Avec la publication récente du troisième volume de la troisième édition de la Pharmacopée internationale, l'élaboration des monographies des substances figurant sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS est presque terminée. Le programme de la Pharmacopée internationale est maintenant axé sur les préparations pharmaceutiques les plus utilisées et sur les excipients qui entrent dans leur fabrication.

Le présent recueil de normes et de méthodes d'essai générales pour les préparations pharmaceutiques constitue la version préliminaire d'une section du quatrième volume de la Pharmacopée internationale actuellement en préparation.

Ces normes peuvent être recommandées pour le contrôle de la qualité des médicaments en attendant la mise au point de monographies individuelles pour les différentes formes pharmaceutiques. En ce qui concerne le dosage du principe actif dans les formes pharmaceutiques, on peut adopter à titre provisoire une limite générale de $\pm 10\%$ lorsqu'on utilise la même méthode analytique que pour le principe actif à l'état pur, sous réserve éventuellement d'un prétraitement approprié.

Les observations et les suggestions concernant ce texte pourront être prises en considération avant sa publication officielle si elles parviennent avant le 1^{er} juillet 1988 à l'adresse suivante : OMS, Préparations pharmaceutiques, Dr A. Mechkovski, 1211 Genève 27, Suisse.

2. COMPRIMÉS

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus par compression simple ou multiple (dans certains cas par moulage) et peuvent être enrobés ou non enrobés. Ils sont destinés à la voie orale.¹ Certains comprimés sont solubles ou effervescents, d'autres sont destinés à être utilisés dans la cavité buccale, d'autres enfin sont dits à libération modifiée. Sauf indication contraire figurant dans la monographie, les comprimés sont normalement de forme circulaire et leurs surfaces sont planes ou convexes. Ils peuvent porter des marques de cassure, un sigle ou une autre marque. Ils offrent une solidité suffisante pour supporter les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, notamment l'emballage, le stockage et le transport, sans s'éroder ni se briser.

Les comprimés peuvent contenir des excipients² tels que : diluants, désagrégants, glissants, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation et du principe actif dans le tube digestif, matières colorantes et aromatisantes. Lorsque de tels excipients sont utilisés, il faut s'assurer qu'ils n'ont pas d'effets adverses sur la stabilité, la vitesse de dissolution, la biodisponibilité, l'innocuité et l'efficacité du principe actif; toute incompatibilité entre les constituants d'un comprimé doit être évitée.

¹ La forme pharmaceutique "comprimés" est également utilisée pour des médicaments ayant une autre destination que l'administration orale (par exemple comprimés pour implantation, comprimés pour la préparation de solutions injectables, d'irrigations ou de solutions à usage externe, comprimés vaginaux). De tels comprimés peuvent nécessiter une composition, une méthode de fabrication ou une présentation adaptée à l'usage particulier auquel ils sont destinés; c'est pourquoi ils peuvent ne pas être nécessairement conformes, sur certains points, à la présente monographie.

² Une section distincte de la Pharmacopée internationale concernant les excipients est en préparation.

Fabrication

Les procédés de fabrication des comprimés doivent être conformes aux normes générales spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication,³ notamment pour ce qui est de la contamination croisée. Les paragraphes qui suivent exposent dans leurs grandes lignes les principales étapes de la production tout en soulignant quelques points essentiels.

La taille des particules du principe actif est particulièrement importante en ce qui concerne le taux et la vitesse de dissolution, la biodisponibilité et l'uniformité, notamment dans le cas des substances faiblement solubles en milieu aqueux. Pour obtenir une formulation satisfaisante, il faut généralement mélanger le principe actif avec un certain nombre d'excipients appropriés. Il est essentiel d'assurer l'homogénéité de ce mélange. Dans certains cas, les caractéristiques physiques du mélange sont telles que celui-ci peut être comprimé directement, mais il est parfois nécessaire de le granuler avant compression soit par voie humide, soit par voie sèche (précompression).

Normalement, les granulés et les poudres doivent être mélangés avec des lubrifiants ou/et des désagrégants. On évitera d'utiliser des quantités excessives de lubrifiants, ce qui aurait un effet défavorable sur les propriétés des comprimés. Le mélange final est introduit dans la chambre de compression par un système de distribution volumétrique, de façon à produire des comprimés de masse uniforme; il est ensuite compressé sous une pression appropriée. S'il y a lieu, les comprimés peuvent être enrobés, par exemple dans des turbines à dragéification ou par suspension dans un courant d'air (technique du lit fluidisé).

Tout au long de la fabrication, l'exécution des étapes critiques doit être vérifiée par des méthodes de contrôle conçues de façon à garantir l'efficacité de chacune de ces étapes. Les caractéristiques importantes qui doivent être contrôlées aux différents stades de la production des comprimés sont les suivantes : dimensions des particules du principe actif, homogénéité du mélange, teneur en eau du mélange et/ou du granulé, granulométrie du granulé, fluidité du mélange final, dimensions des comprimés (épaisseur, diamètre), uniformité de masse, dureté⁴, friabilité, temps de désagrégation ou vitesse de dissolution (par exemple pour les comprimés à libération modifiée).

L'emballage des comprimés doit les protéger de la lumière, de l'humidité et des dommages dus au transport.

NORMES GENERALES

Examen visuel

Examinez visuellement au moins 20 comprimés. Ils ne doivent présenter aucun signe de détérioration; leur surface doit être lisse et généralement de couleur uniforme. Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

- présence de quantités excessives de poudre et/ou de fragments de comprimés au fond du récipient (provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés);
- fissures ou décollement de la surface ou de l'enrobage, gonflement, marbrures, coloration anormale, adhérence entre les comprimés;
- présence de cristaux sur les parois du récipient ou sur les comprimés.

³ Adoptées par l'Assemblée mondiale de la Santé dans sa résolution WHA28.65 et reproduites dans le document PHARM/82.4 Rev.3 - Système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international (mise à jour périodique).

⁴ Dureté = résistance à l'écrasement.

Etiquetage

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication.

Les indications suivantes doivent figurer sur l'étiquette du récipient :

- 1) nom du médicament; chaque fois que possible on adoptera la DCI;
- 2) nom et quantité du ou des principe(s) actif(s) par comprimé et nombre de comprimés dans le récipient;
- 3) numéro de lot attribué par le fabricant;
- 4) date limite d'utilisation s'il y a lieu;
- 5) éventuellement, conditions particulières d'entreposage ou précautions à prendre lors de la manipulation;
- 6) mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi, le cas échéant;
- 7) nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

Conservation

Les comprimés doivent conserver leur intégrité pendant toute la durée de leur conservation; pour cela, ils doivent être conservés dans des récipients bien clos, à l'abri de la lumière, de l'écrasement et des chocs mécaniques, à une température compatible avec leur stabilité, et au besoin dans un local à faible humidité. Ils doivent supporter les manipulations auxquelles ils sont soumis, notamment lors de l'emballage et du transport, sans perdre leur intégrité pharmaceutique. Les formulations sensibles à l'humidité, par exemple les comprimés effervescents, doivent être conservés dans des récipients étanches ou résistant à l'humidité et peuvent nécessiter la présence, dans un emballage distinct, d'un déshydratant tel que le gel de silice.

Des recommandations additionnelles concernant les conditions spéciales d'emballage, de conservation et de transport figurent dans les monographies individuelles.

Uniformité de masse

Les comprimés satisfont à l'essai d'"uniformité de masse pour les préparations unidoses", sauf indication contraire figurant dans la monographie.

Uniformité de teneur

Un essai d'"uniformité de teneur pour les préparations unidoses" est spécifié dans la monographie de certains comprimés dragéifiés ou à revêtement gastrorésistant, auxquels l'essai d'uniformité de masse ne s'applique pas. Un essai d'uniformité de teneur est également spécifié pour certains comprimés dont le principe actif représente 5 % ou moins de la masse totale. Dans ce dernier cas, l'essai d'uniformité de masse peut ne pas être exigé.

Essai de dissolution

Lorsqu'un "essai de dissolution"⁵ est spécifié dans une monographie, l'"essai de désagregation des comprimés et des capsules" peut ne pas être exigé.

⁵ En préparation.

SPECIFICATIONS APPLICABLES A CERTAINS TYPES DE COMPRIMES

1. Comprimés non enrobés

Le procédé de fabrication de la plupart des comprimés non enrobés est tel que la libération des principes actifs n'est pas modifiée. Leur section, examinée à la loupe, présente, suivant les cas, une texture relativement homogène (comprimés à couche unique) ou stratifiée (comprimés à couches multiples), mais sans apparence d'enrobage.

Essai de désagrégation

A l'exception des comprimés effervescents, de ceux qui doivent être conservés dans la bouche et des comprimés à croquer, les comprimés non enrobés satisfont à l'"essai de désagrégation des comprimés et capsules". Faites fonctionner l'appareil pendant 15 minutes, sauf indication contraire dans la monographie, et examinez l'état des comprimés.

1.1 Comprimés solubles (pour la préparation de solutions)

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés qui se dissolvent dans l'eau en donnant une solution limpide.⁶

Essai de désagrégation

Utilisez de l'eau à la température ordinaire et faites fonctionner l'appareil pendant 5 minutes, sauf indication contraire dans la monographie.

1.2 Comprimés effervescents

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances à réaction acide et des carbonates ou bicarbonates capables de réagir rapidement en présence d'eau avec dégagement de dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. L'étiquette doit préciser que ces comprimés ne doivent pas être avalés directement.

Essai de désagrégation

Placez un comprimé dans un bécher de 250 ml contenant 200 ml d'eau à la température ordinaire. De nombreuses bulles de gaz se dégagent. Lorsque l'émission de bulles, dans la zone du comprimé ou de ses fragments, est terminée, le comprimé est désagrégé, étant alors dissous ou dispersé dans l'eau, et il ne subsiste aucun agglomérat de particules. Répétez l'opération sur cinq autres unités. Les comprimés satisfont à l'essai si chacun des six échantillons utilisés se désagrège en moins de 5 minutes, sauf indication contraire dans la monographie.

1.3 Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (comprimés sublinguaux et buccaux) et comprimés à croquer

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale et les comprimés à croquer sont, le plus souvent, non enrobés. Leur formule est établie de façon qu'elle permette une libération lente et une action locale (tablettes obtenues par compression par exemple) ou la libération et l'absorption du ou des principes actifs sous la langue (comprimés sublinguaux) ou dans d'autres parties de la bouche en vue d'une action systémique.

2. Comprimés enrobés

Les comprimés enrobés ont leur surface recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, polymères,

⁶ Pharmacopée internationale, troisième édition, Volume 2, Normes de qualité OMS, 1981, p. 12.

gommes, charges, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants, substances aromatisantes et principes actifs. Examinée à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une couche continue de texture différente.

Les comprimés peuvent être enrobés pour diverses raisons pharmaceutiques, notamment pour protéger les principes actifs de l'air, de l'humidité ou de la lumière, pour masquer un goût ou une odeur désagréable, ou pour améliorer leur apparence. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension.

On distingue trois grandes catégories de comprimés enrobés : les comprimés dragéifiés, les comprimés pelliculés et les comprimés à libération modifiée.

2.1 Comprimés dragéifiés

Les comprimés dragéifiés sont des comprimés dont l'enrobage est constitué principalement par du sucre. Si une sous-couche hydrofuge est appliquée sur le noyau, elle peut ralentir la dissolution de celui-ci, surtout après un certain temps de conservation.

Uniformité de masse

Cette épreuve ne s'applique pas aux comprimés dragéifiés.

Essai de désagrégation

Utilisez l'eau comme milieu liquide. Faites fonctionner l'appareil pendant 60 minutes, sauf indication contraire dans la monographie, puis examinez l'état des échantillons. Si l'un des comprimés ne s'est pas désagrégé, répétez l'essai sur un autre échantillonnage de six comprimés en remplaçant l'eau par de l'acide chlorhydrique (0,1 mol/l) VS.

Les six comprimés doivent se désagréger.

2.2 Comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont recouverts d'une fine couche de résines, de polymères et de plastifiants capables de former un film.

Essai de désagrégation

Faites fonctionner l'appareil pendant 30 minutes et examinez l'état des comprimés.

3. Comprimés à libération modifiée

3.1 Comprimés à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée sont enrobés ou non. Ils sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers ou par les deux moyens réunis, de façon à modifier la vitesse ou le lieu de libération des principes actifs dans le tractus gastro-intestinal.

En raison de la nature spécialisée de ces formes pharmaceutiques, toutes les spécifications applicables figurent dans les monographies les concernant.

3.2 Comprimés à libération retardée (comprimés à revêtement gastrorésistant)

Les comprimés à revêtement gastrorésistant sont recouverts d'une ou plusieurs couches destinées à résister à l'action du suc gastrique et à ne se désagréger que dans le suc intestinal. Pour obtenir ce résultat, on utilise des substances telles que l'acétophtalate de cellulose et des copolymères anioniques de l'acide méthacrylique et de ses esters. Il est parfois nécessaire d'appliquer une couche protectrice supplémentaire.

Uniformité de masse

Cet essai ne s'applique pas aux comprimés à revêtement gastro-résistant.

Essai de désagrégation

Utilisez de l'acide chlorhydrique (0,1 mol/l) VS comme milieu liquide. Faites fonctionner l'appareil pendant 2 heures, sauf indication contraire dans la monographie, mais jamais moins d'une heure, puis examinez l'état des comprimés. Aucun d'entre eux ne doit présenter de signes de désagrégation (à l'exclusion du détachement éventuel de fragments d'enrobage) ni de craquelures pouvant amener une perte du contenu du comprimé. Remplacez la solution acide par la solution tampon phosphate, pH 6,8, TS. Faites fonctionner l'appareil pendant 60 minutes et examinez l'état des comprimés.

3. CAPSULES

Les capsules sont des préparations de consistance solide constituées par une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à la voie orale.⁷ Il existe différentes catégories de capsules, notamment les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle et les capsules à libération modifiée. Elles peuvent porter des symboles ou d'autres indications imprimées. Elles offrent une solidité suffisante pour supporter les diverses manipulations auxquelles elles sont soumises, y compris l'emballage, le stockage et le transport, sans se fissurer ni se briser. Elles doivent être protégées de la contamination microbienne.

L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. Elle peut aussi renfermer des conservateurs. Le contenu des capsules peut être de consistance solide, liquide ou pâteuse. L'enveloppe et le contenu des capsules peuvent renfermer des excipients² tels que : diluants, solvants, substances tensio-actives, charges opaques, agents antimicrobiens, édulcorants, substances colorantes et aromatisantes, désagrégeants, glissants, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement du principe actif dans le tube digestif. Le contenu ne doit pas provoquer la détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs; il en résulte la libération du contenu.

Lorsqu'on utilise des excipients, il faut s'assurer qu'ils n'ont pas d'effets défavorables sur la stabilité, la vitesse de dissolution, la biodisponibilité, l'innocuité et l'efficacité des principes actifs. Toute incompatibilité entre les différents constituants doit être évitée.

NORMES GÉNÉRALES

Inspection visuelle

Examinez visuellement au moins 20 capsules. Elles ne doivent présenter aucun signe de détérioration et leur surface doit être lisse. Tout changement manifeste dans l'apparence physique ou la consistance (durcissement ou ramollissement, fissures, gonflement, marbrures ou coloration anormale de l'enveloppe) est un signe d'instabilité physique.

⁷ La forme pharmaceutique "capsules" est également utilisée pour des médicaments ayant une autre destination que l'administration orale (capsules vaginales ou capsules rectales par exemple). De telles capsules peuvent nécessiter une composition, une méthode de fabrication ou une présentation adaptée aux propriétés particulières recherchées; c'est pourquoi elles peuvent ne pas être nécessairement conformes, sur certains points, à la présente monographie. Les capsules amyliées, parfois dénommées "cachets", ne sont pas décrites dans cette monographie.

Etiquetage

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication.³

Les indications suivantes doivent figurer sur l'étiquette du récipient :

- 1) nom du médicament; chaque fois que possible on adoptera la DCI;
- 2) nom et quantité du ou des principes actifs par capsule et nombre de capsules dans le récipient;
- 3) numéro de lot attribué par le fabricant;
- 4) date limite d'utilisation, s'il y a lieu;
- 5) éventuellement, conditions particulières d'entreposage ou précautions à prendre lors de la manipulation;
- 6) mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi, le cas échéant;
- 7) nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

Conservation

Les capsules doivent conserver leur intégrité pendant toute la durée de leur conservation; pour cela elles doivent être conservées dans des récipients bien clos, à l'abri de la lumière, d'une humidité ou d'une sécheresse excessive, et à une température ne dépassant pas 30°C. D'autres recommandations ou limites spéciales concernant l'entreposage sont indiquées dans les monographies individuelles. En général, les capsules doivent être conservées dans un local à faible humidité.

Uniformité de masse

Les capsules satisfont à l'essai d'"uniformité de masse pour les préparations unidoses", sauf indication contraire figurant dans la monographie.

Uniformité de teneur

Un essai d'"uniformité de teneur pour les préparations unidoses" est spécifié dans certaines monographies lorsque le principe actif représente 5 % ou moins de la masse totale de la capsule. Dans ce cas, l'essai d'uniformité de masse peut ne pas être exigé.

Essai de dissolution

Lorsqu'un "essai de dissolution"⁵ est spécifié dans une monographie, l'"essai de désagrégation des comprimés et des capsules" peut ne pas être exigé.

NORMES APPLICABLES A CERTAINS TYPES DE CAPSULES

1. Capsules dures ou gélules

Les capsules dures ou gélules comportent une enveloppe constituée de deux parties cylindriques préfabriquées ouvertes à une extrémité et dont le fonds est hémisphérique. Les deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Le contenu de ces capsules est généralement sous forme soluble (poudre ou granules).

Fabrication

Le procédé de fabrication et de remplissage des capsules dures doit être conforme aux normes générales spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication, notamment pour ce qui est de la contamination croisée. Les paragraphes qui suivent exposent dans leurs grandes lignes les principales étapes de la production tout en soulignant quelques points essentiels.

La taille des particules du principe actif est particulièrement importante en ce qui concerne le taux et la vitesse de dissolution, la biodisponibilité et l'uniformité, notamment dans le cas des substances faiblement solubles en milieu aqueux. Pour obtenir une formulation satisfaisante, il faut généralement mélanger le principe actif avec un certain nombre d'excipients appropriés. Il est essentiel d'assurer l'homogénéité de ce mélange. Dans certains cas, les caractéristiques physiques du mélange sont telles que celui-ci peut être introduit directement dans l'enveloppe, mais il est parfois nécessaire de procéder à une granulation préalable. Normalement, le granulé doit être mélangé avec des lubrifiants et/ou des désagrégants. On évitera d'utiliser des quantités excessives de lubrifiants, ce qui aurait un effet défavorable sur les capsules. Dans certains cas, le contenu des capsules peut être sous forme de micropastilles ou de microcapsules remplies de poudre.

Une masse uniforme de mélange est introduite à l'aide d'un dispositif volumétrique dans la partie inférieure de la capsule, puis la deuxième partie, légèrement plus large, est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés.

Tout au long de la fabrication, l'exécution des étapes critiques doit être vérifiée par des méthodes de contrôle conçues de façon à garantir l'efficacité de chacune de ces étapes. Les caractéristiques importantes qui doivent être contrôlées aux différents stades de la production des capsules dures sont les suivantes : dimensions des particules du principe actif, homogénéité et humidité du mélange ou du granulé et des enveloppes, granulométrie du granulé, fluidité du mélange final, dimension des capsules, uniformité de masse, intégrité de la fermeture, temps de désagrégation ou vitesse de dissolution (par exemple pour les capsules à libération modifiée).

Essai de désagrégation

Les capsules dures satisfont à l'"essai de désagrégation des comprimés et des capsules".

Utilisez l'eau comme milieu liquide à moins que l'acide chlorhydrique (0,1 mol/l) VS ne soit spécifié dans la monographie. Faites fonctionner l'appareil pendant 30 mn et examinez l'état des capsules.

Si les capsules flottent à la surface de l'eau, utilisez un disque comme il est indiqué sous "Essai de désagrégation des comprimés et des capsules" (appareil à désagrégation).

2. Capsules molles

Les capsules molles ont une enveloppe plus épaisse que les capsules dures. L'enveloppe ne comporte qu'une partie et peut prendre des formes variées. Elle contient généralement des conservateurs. Etant donné la nature des matériaux et des surfaces en contact, il peut y avoir migration partielle des constituants du contenu de la capsule vers l'enveloppe et vice versa.

Fabrication

Les procédés de fabrication des capsules molles doivent être conformes aux normes générales spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication. Les paragraphes qui suivent exposent dans leurs grandes lignes les principales étapes de la production tout en soulignant quelques points essentiels.

La taille des particules du principe actif est particulièrement importante en ce qui concerne le taux et la vitesse de dissolution, la biodisponibilité et l'uniformité, notamment dans le cas des substances faiblement solubles en milieu aqueux. Pour obtenir une formulation satisfaisante, il faut généralement mélanger le principe actif avec un certain nombre d'adjuvants appropriés. Il est essentiel d'assurer l'homogénéité de ce mélange. Généralement, les capsules de gélatine molle sont formées, remplies et fermées en une seule opération, mais les enveloppes peuvent être préfabriquées pour permettre des préparations extemporanées. Les liquides peuvent être introduits directement dans l'enveloppe. Les solides sont en général dissous ou dispersés dans un excipient approprié pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance plus ou moins pâteuse.

Tout au long du procédé de fabrication, l'exécution des étapes critiques doit être vérifiée par des méthodes de contrôle conçues de façon à garantir l'efficacité de chacune de ces étapes. Les caractéristiques importantes qui doivent être contrôlées aux différents stades de la production des capsules molles sont les suivantes : dimensions des particules du principe actif, homogénéité et viscosité du mélange, dimension des capsules, uniformité de masse, intégrité de la fermeture, temps de désagrégation ou vitesse de dissolution (par exemple pour les capsules à libération modifiée).

Essai de désagrégation

Utilisez l'eau comme milieu liquide à moins que l'acide chlorhydrique (0,1 mol/l) VS soit spécifié dans la monographie. Faites fonctionner l'appareil pendant 30 mn et examinez l'état des capsules.

3. Capsules à libération modifiée

3.1 Capsules à libération prolongée

Les capsules à libération prolongée sont des capsules dures ou molles dont le contenu ou l'enveloppe ou les deux comportent, dans leur composition, des substances auxiliaires spéciales ou, dans leur procédé de fabrication, des phases (par exemple une micro-encapsulation) destinées à modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs dans le tube digestif.

En raison de la nature spécialisée de ces formes pharmaceutiques, toutes les spécifications applicables figurent dans les monographies les concernant.

3.2 Capsules à libération retardée (capsules à enveloppe gastrorésistante)

Les capsules à enveloppe gastrorésistante sont des capsules dures ou molles préparées de telle façon que l'enveloppe, ou son contenu, résiste à l'action du suc gastrique mais est attaquée par le suc intestinal qui libère le principe actif.

Fabrication

Selon le cas, les normes spécifiées pour les capsules dures ou molles sont applicables.

Essai de désagrégation

Pour les capsules à revêtement gastrorésistant, appliquez l'essai suivant :

Utilisez l'acide chlorhydrique (0,1 mol/l) VS comme milieu liquide. Faites fonctionner l'appareil pendant 2 heures, sauf indication contraire dans la monographie, mais en aucun cas pendant moins d'une heure, puis examinez l'état des capsules. Aucune capsule ne présente de signes de désagrégation ou de rupture pouvant entraîner une perte du contenu. Remplacez la solution acide par la solution tampon phosphate, pH 6,8, TS, additionnée de pancréatine R si la monographie le spécifie. Faites fonctionner l'appareil pendant 60 minutes et examinez l'état des capsules.

4. PREPARATIONS POUR USAGE PARENTERAL

Les préparations pour usage parentéral sont des préparations liquides (solutions, émulsions ou suspensions) ou solides, stériles et apyrogènes contenant un ou plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à être injectées, perfusées ou implantées.⁸ Elles peuvent se présenter sous forme de préparations unidoses ou multidoses.

Il existe quatre formes principales de préparations à usage parentéral : préparations injectables, préparations pour perfusion, poudres pour usage parentéral et implants.

Certaines préparations pour injections et pour perfusions intraveineuses peuvent se présenter sous la forme d'une solution concentrée stérile qui doit être diluée de façon appropriée avant usage.

Les préparations pour usage parentéral peuvent contenir des excipients tels que : solvants, agents de suspension, tampons, substances destinées à assurer l'isotonie au sang, stabilisants ou antimicrobiens. Leur utilisation doit cependant être minimale et il faut s'assurer que ces substances n'ont aucun effet défavorable sur la stabilité, la biodisponibilité, l'innocuité et l'efficacité des principes actifs et qu'elles ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable aux concentrations utilisées. Toute incompatibilité entre les constituants de la préparation doit être évitée.

Le véhicule utilisé pour les préparations injectables aqueuses est l'eau pour préparations injectables. Celle-ci doit avoir été récemment distillée par le procédé décrit sous la rubrique "Eau pour préparations injectables",⁹ être exempte de dioxyde de carbone et satisfaire à l'essai des pyrogènes.¹⁰ A ce stade, la stérilisation n'est pas obligatoire, pourvu que la solution ou la préparation finale soit immédiatement stérilisée.

Sauf indication contraire dans la monographie, le chlorure de sodium ou d'autres substances appropriées peuvent être ajoutés à une solution aqueuse injectable de façon à la rendre isotonique au sang.

Fabrication

Le procédé de fabrication des préparations pour usage parentéral doit satisfaire aux normes générales spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication (GMP).³ Les paragraphes qui suivent exposent dans leurs grandes lignes les principales étapes de la fabrication tout en soulignant quelques points essentiels.

⁸ Certaines préparations, telles que les vaccins, le sang humain et les produits dérivés du sang humain, les solutions de dialyse péritonéale, les préparations radioactives ou les prothèses destinées à être implantées nécessitent une composition, une méthode de fabrication ou une présentation adaptée à l'usage particulier auxquelles elles sont destinées; c'est pourquoi elles peuvent ne pas être nécessairement conformes, sur certains points, à la présente monographie.

⁹ En préparation.

¹⁰ Pharmacopée internationale, troisième édition, Volume 1, Méthodes générales d'analyse, OMS, 1979, p. 155.

La qualité des matières premières, la conception et l'entretien de l'équipement et les méthodes de fabrication doivent concourir à assurer la stabilité du principe actif et l'obtention d'un produit final stérile et exempt de pyrogènes¹¹ et de particules¹².

Les méthodes de stérilisation qui peuvent être utilisées pour les préparations à usage parentéral sont indiquées à la rubrique "Méthodes de stérilisation". Pour les préparations aqueuses, le chauffage à l'autoclave est la méthode de choix. Cette méthode doit donc être utilisée chaque fois qu'elle est applicable.

Lorsqu'une préparation pour usage parentéral est sensible à l'oxydation, le remplissage peut être effectué dans une atmosphère constituée d'un gaz inerte approprié, par exemple l'azote, l'air du récipient étant remplacé par ce gaz.

Tout au long de la fabrication, les étapes critiques doivent être vérifiées par des méthodes de contrôle conçues de façon à garantir l'efficacité de chacune de ces étapes. Les caractéristiques importantes qui doivent être contrôlées aux différents stades de la production sont les suivantes : contrôle du milieu ambiant, notamment en ce qui concerne la contamination par les particules et les micro-organismes, pyrogènes [l'utilisation de lysate d'amœbocytes de limule (LAL) peut être avantageuse], pH et limpidité de la solution, absence de particules, intégrité du conditionnement (étanchéité, etc.). Autres contrôles : pour les dispersions - taille des particules de la phase dispersée; pour les poudres à usage parentéral - uniformité de masse, humidité, facilité de mise en solution ou en suspension; masse ou volume; présence de conservateurs ou d'autres additifs pouvant influencer sur le choix de la méthode de dosage.

NORMES GENERALES

Récipients

Les préparations pour usage parentéral sont en général conditionnées en ampoules ou en flacons de verre, en flacons ou en poches de matière plastique ou en seringues préremplies, qui sont colorés lorsque le contenu est sensible à la lumière.

Ces récipients¹³ sont constitués de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu, sauf dans le cas des implants et d'autres cas indiqués dans les monographies individuelles. Ils ne doivent pas avoir d'effet défavorable sur la qualité de la préparation ni permettre la diffusion du contenu dans ou à travers le matériau du récipient et l'introduction de matières étrangères dans la préparation.

Fermetures

La fermeture des récipients de préparations injectables de faible volume doit assurer l'étanchéité, empêcher la pénétration de micro-organismes et de tout autre agent de contamination et permettre habituellement, sans être enlevée, le prélèvement de tout ou partie du contenu. Elle ne doit pas contenir d'éléments susceptibles de réagir avec le contenu. La matière plastique ou l'élastomère constituant cette fermeture présente une

¹¹ Du point de vue clinique, toutes les préparations pour usage parentéral doivent être apyrogènes. Toutefois, des considérations pratiques font que certaines catégories de préparations à usage parentéral peuvent être exemptées de l'essai des pyrogènes, conformément aux indications de la monographie les concernant.

¹² En préparation.

¹³ Une section de la Pharmacopée internationale traitera du matériel de conditionnement des formes pharmaceutiques.

résistance et une élasticité adaptées à la pénétration d'une aiguille, en entraînant aussi peu que possible de fragments. Les fermetures des récipients multidoses sont suffisamment élastiques pour garantir l'obturation du passage de l'aiguille dès le retrait de celle-ci et empêcher la pénétration de contaminants présents dans l'atmosphère.

Inspection visuelle

Les préparations pour usage parentéral qui se présentent sous forme de solutions, de solutions reconstituées et de perfusions intraveineuses (à l'exception des dispersions) doivent être exemptes de particules et limpides, selon la définition donnée à la rubrique "Limpidité des solutions".⁶

Étiquetage

Toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication.

Les indications suivantes doivent figurer sur l'étiquette du récipient :

- 1) nom du médicament; chaque fois que possible, on adoptera la DCI;
- 2) pour les préparations injectables : nom du ou des principes actifs, quantité contenue dans un volume correspondant à une unité de prise et volume présent dans le récipient; pour les poudres pour préparations injectables : nom du ou des principes actifs et quantité contenue dans le récipient;
- 3) numéro de lot attribué par le fabricant;
- 4) date limite d'utilisation, s'il y a lieu;
- 5) éventuellement, conditions particulières d'entreposage ou précautions à prendre lors de la manipulation;
- 6) mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi, le cas échéant;
- 7) nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

Dans le cas des préparations pour usage parentéral qui sont conditionnées sous forme de solutions ou de dispersions, la concentration des principes actifs devrait être indiquée en termes de masse ou d'activité biologique par unité de volume. L'étiquette des solutions concentrées devrait indiquer la composition et le mode de dilution à respecter avant utilisation.

Essai de stérilité

Les préparations pour usage parentéral doivent satisfaire à l'"Essai de stérilité".

Essai des pyrogènes

Toutes les préparations pour perfusion, de même que les préparations injectables et les poudres pour préparations injectables lorsque le volume injecté en une seule fois est égal ou supérieur à 15 ml, doivent satisfaire à l'"Essai des pyrogènes". En outre, les préparations injectables et les poudres pour préparations injectables pour lesquelles l'essai des pyrogènes est spécifié dans la monographie doivent satisfaire à cet essai, quel que soit le volume injecté en une seule fois (c'est le cas de certaines préparations dont le principe actif est d'origine biologique).

Dans le cas des préparations injectables, la quantité utilisée pour l'essai dépend du volume de l'unité de prise et est spécifiée dans la monographie individuelle. Cette quantité dépend aussi en général de la dose maximale de principe actif tolérée par l'animal.

Dans le cas des poudres pour préparations injectables, la quantité de poudre utilisée pour l'essai ainsi que la nature et le volume du liquide dans lequel elle doit être dissoute ou mise en suspension sont spécifiés dans la monographie.

NORMES APPLICABLES A CERTAINS TYPES DE PREPARATIONS POUR USAGE PARENTERAL

1. Préparations injectables

Les préparations injectables sont des solutions ou des dispersions (émulsions ou suspensions) d'un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié.

Dans la mesure du possible, on utilisera un véhicule aqueux. En cas de nécessité, la monographie indique les solvants non aqueux appropriés. Les préparations injectables qui se présentent sous forme de dispersion doivent rester suffisamment stables pour permettre le prélèvement d'une dose homogène après agitation.

1.1 Préparations unidoses

Le volume des préparations unidoses doit être suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale. Dans la mesure du possible, on accordera la préférence aux préparations unidoses. Lorsque la préparation est destinée à être injectée par des voies qui ne permettent pas, pour des raisons médicales, l'addition d'un conservateur antimicrobien, telles que la voie intracisternale ou la voie intrathécale, il est essentiel d'utiliser une préparation unidose.

1.2 Préparations multidoses

Les préparations multidoses doivent contenir un conservateur antimicrobien approprié en concentration convenable, sauf si la préparation elle-même a des propriétés antimicrobiennes suffisantes. Le récipient doit assurer une protection suffisante de son contenu après un prélèvement partiel. Afin de réduire autant que possible le risque de contamination résultant de pénétrations multiples, le volume des préparations multidoses ne devrait normalement pas dépasser 30 ml.

Sauf indication contraire dans la monographie, et à condition qu'elles soient conservées à une température comprise entre 2°C et 8°C après le premier prélèvement, les préparations multidoses peuvent être utilisées dans les 72 heures si elles contiennent un conservateur et dans les 12 heures si elles n'en contiennent pas.

2. Préparations pour perfusion

Les préparations pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse. Elles sont apyrogènes et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont destinées à être administrées en grands volumes (en général 100 ml ou plus) et ne doivent pas contenir de conservateurs antimicrobiens.

Lors de l'inspection visuelle, les émulsions pour perfusion ne doivent pas présenter de signe de séparation de phase. Le diamètre des globules de la phase dispersée doit être contrôlé par le fabricant.

3. Poudres pour usage parentéral

Les poudres pour usage parentéral sont des substances solides (y compris des substances cryo-desséchées) réparties dans leurs récipients définitifs. Elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme. Après dissolution ou suspension, elles satisfont aux normes applicables aux préparations injectables ou aux préparations pour perfusion, selon le cas.

Uniformité de masse

Lorsqu'elles sont destinées à être utilisées en une seule fois, les poudres pour préparations injectables satisfont à l'essai d'"Uniformité de masse pour les préparations unidoses", sauf indication contraire dans la monographie.

Uniformité de teneur

Un essai d'"Uniformité de teneur pour les préparations unidoses" est spécifié dans certaines monographies lorsque la teneur en principe actif est inférieure à 40 mg. Dans ce cas, l'essai d'uniformité de masse peut ne pas être exigé.

4. Implants

Les implants sont des préparations solides contenant un ou plusieurs principes actifs. Ils sont d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale et assurent la libération des substances actives sur une période étendue. Ils sont conditionnés individuellement dans des récipients stériles.

En raison de la nature spécialisée de ces formes pharmaceutiques, toutes les spécifications applicables figurent dans les monographies les concernant.

5. ESSAI DE DESAGREGATION DES COMPRIMES ET DES CAPSULES

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit lorsqu'ils sont placés dans les conditions expérimentales spécifiées. La désagréation est considérée comme complète lorsqu'il ne reste plus de résidu sur la grille de l'appareil, à l'exception de fragments d'enrobage ou d'enveloppes de capsules ou, s'il subsiste un résidu, lorsque ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

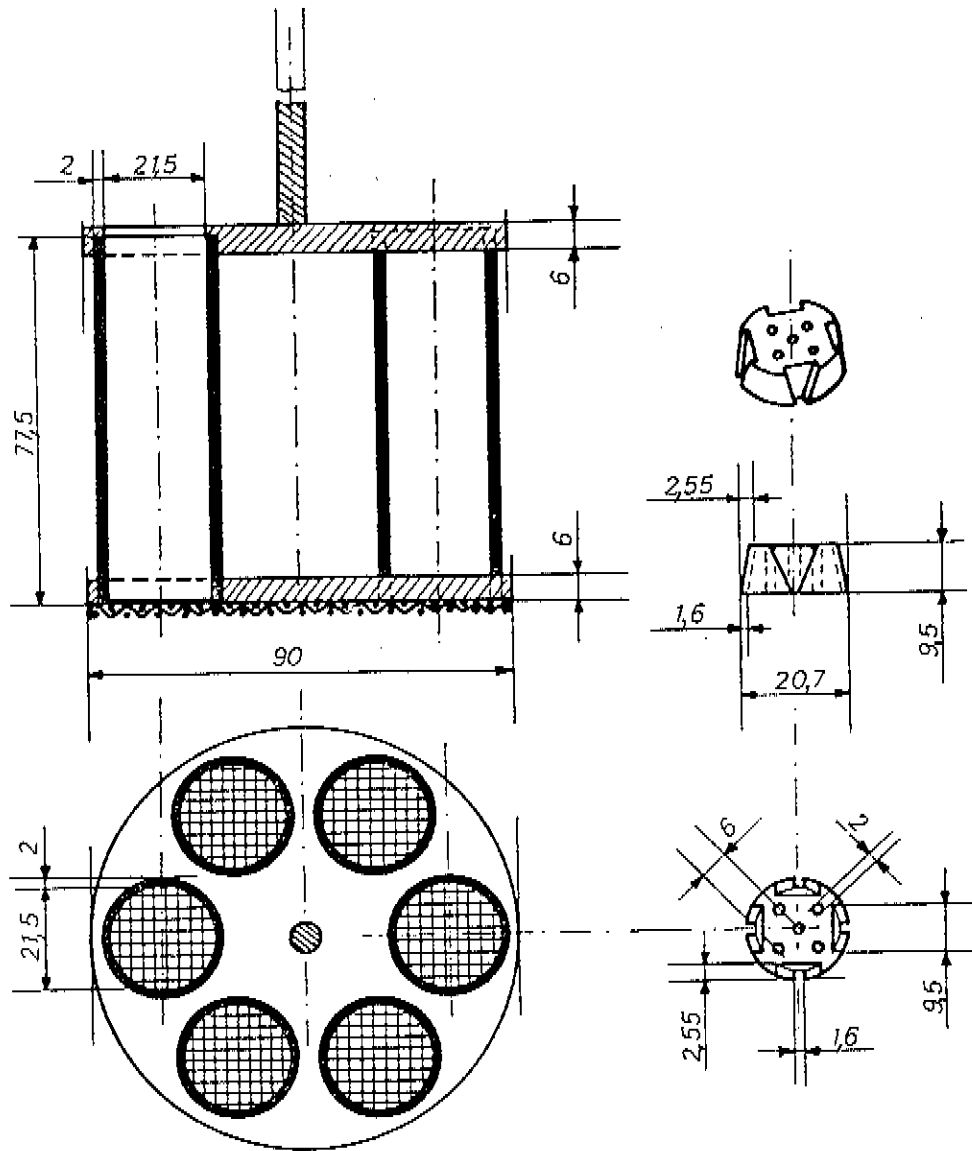
Appareillage

L'appareillage comprend un panier spécial (voir figure), un vase de forme appropriée contenant le liquide d'immersion (par exemple un bécher de 1 litre), un dispositif thermostatique capable de maintenir le liquide à la température voulue, normalement à $37 \pm 2^\circ\text{C}$, et un dispositif destiné à imprimer au panier plongé dans le liquide un mouvement alternatif vertical d'amplitude comprise entre 50 et 60 mm, à une fréquence constante de 28 à 32 cycles/mminute. Le volume de liquide dans le récipient est tel que, lorsque l'assemblage est dans la position la plus élevée, le tamis métallique est au moins à 25 mm au-dessous de la surface du liquide et, lorsque l'assemblage est dans sa position la plus basse, le tamis est au moins à 25 mm du fond. La durée du mouvement vers le haut doit être égale à celle du mouvement vers le bas et le changement de direction ne doit pas être brutal mais se faire progressivement. L'appareil comprend six tubes cylindriques en verre ouverts à leurs extrémités. Les tubes ont 75 à 80 mm de long, un diamètre intérieur d'environ 21,5 mm et une paroi d'environ 2 mm d'épaisseur. Ils sont maintenus en position verticale par deux plaques circulaires superposées de matière plastique transparente. Ces plaques ont environ 90 mm de diamètre et 6 mm d'épaisseur et sont percées de 6 trous dont le diamètre permet le passage des tubes de verre. Les trous sont équidistants du centre de la plaque et également espacés entre eux. Sous la plaque inférieure est fixée une toile métallique en fil d'acier inoxydable d'environ 0,635 mm de diamètre et à mailles de 2,0 mm. La plaque supérieure est recouverte d'une plaque d'acier inoxydable d'environ 1 mm d'épaisseur de même diamètre que les plaques de matière plastique. La plaque d'acier porte six trous d'environ 22 mm de diamètre disposés de façon à coïncider avec ceux de la plaque supérieure en matière plastique et avec les ouvertures supérieures des tubes de verre. La plaque d'acier déborde sur les tubes et les maintient entre les plaques de matière plastique. Les plaques sont maintenues en place à 75-80 mm de distance par des tiges d'acier inoxydable verticales situées à leur périphérie. La plaque supérieure porte également, fixée en son centre, une tige métallique qui permet de relier l'assemblage au dispositif mécanique destiné à lui imprimer le mouvement décrit ci-dessus.

PROCEDE RECOMMANDE
(sauf pour les comprimés effervescents)

Sauf indication contraire dans la monographie, utilisez de l'eau maintenue à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ comme liquide d'immersion. Introduisez un comprimé ou une capsule dans chacun des six tubes et, si les capsules flottent à la surface de l'eau, ajoutez un disque à chaque tube. Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examinez l'état des comprimés ou des capsules. L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagregés.

FIGURE
SCHEMA DE L'APPAREIL A DESAGREGATION



Dimensions en millimètres

6. UNIFORMITE DE TENEUR DES PREPARATIONS UNIDOSES

Cet essai ne s'applique qu'aux comprimés ou capsules dont la quantité déclarée de principe actif ne représente que 5 % ou moins de la masse totale, aux comprimés dragéifiés et aux comprimés à revêtement gastrorésistant, auxquels l'essai d'uniformité de masse des préparations unidoses ne s'applique pas, ainsi qu'à certaines poudres pour préparations injectables dont la monographie précise que cet essai doit être effectué.

MODE OPERATOIRE RECOMMANDE

Prélevez 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement le principe actif dans chacune d'elles au moyen de la méthode analytique spécifiée dans la monographie ou, si aucune méthode particulière n'est spécifiée pour l'uniformité de teneur, utilisez la méthode analytique décrite à la rubrique "Dosage".

Comprimés et poudres pour préparations injectables

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité ne s'écarte pas de plus de 15 % de la teneur moyenne. Si la quantité de principe actif contenue dans une unité diffère de plus de 15 %, mais pas de plus de 25 %, de la quantité moyenne, examinez 20 autres unités prélevées dans la même population que les 10 unités initiales. La préparation satisfait à l'essai si la teneur d'une au plus des 30 unités examinées s'écarte de plus de 15 % de la teneur moyenne, et si en aucun cas l'écart ne dépasse 25 %.

Capsules

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus s'écarte de plus de 15 % de la teneur moyenne, et si l'écart ne dépasse en aucun cas 25 %. Si deux ou trois unités contiennent une quantité de principe actif qui s'écarte de plus de 15 %, mais pas de plus de 25 %, de la quantité moyenne, examinez 20 autres unités prélevées dans la même population que les 10 unités initiales. La préparation satisfait à l'essai si les teneurs individuelles de 3 au plus des 30 unités examinées s'écartent de plus de 15 % de la teneur moyenne, et si en aucun cas l'écart ne dépasse 25 %.

7. UNIFORMITE DE MASSE DES PREPARATIONS UNIDOSES

Comprimés

Les comprimés non enrobés et les comprimés pelliculés qui contiennent au moins 5 % de principe actif satisfont à l'essai suivant :

MODE OPERATOIRE RECOMMANDE

Pesez 20 comprimés et calculez la masse moyenne. L'écart entre la masse de chaque comprimé pesé isolément et la masse moyenne ne dépasse pas les limites indiquées ci-dessous.

Masse moyenne des comprimés	Nombre de comprimés	Ecart %
80 mg ou moins	Pas moins de 18 Pas plus de 2	± 10,0 ± 20,0
Plus de 80 mg et moins de 250 mg	Pas moins de 18 Pas plus de 2	± 7,5 ± 15,0
250 mg ou plus	Pas moins de 18 Pas plus de 2	± 5,0 ± 10,0

Dans le cas des comprimés pelliculés, ces limites peuvent ne pas être respectées en raison de la variabilité de l'épaisseur (masse) de l'enrobage. Si tel est le cas, les comprimés seront soumis à l'essai d'uniformité de teneur, et si le résultat est satisfaisant, ils pourront être considérés comme acceptables.

Capsules

MODE OPERATOIRE RECOMMANDE

Pesez individuellement 20 capsules intactes et calculez la masse moyenne. La masse de chaque capsule doit être comprise entre 90 % et 110 % de la masse moyenne. S'il n'en est pas ainsi, pesez les 20 capsules individuellement en prenant soin de préserver l'identité de chaque capsule, et videz-les aussi complètement que possible.¹⁴

Pesez les enveloppes vides individuellement et calculez la masse nette du contenu de chaque capsule en soustrayant la masse de l'enveloppe de la masse brute correspondante. Déterminez la masse nette moyenne à partir de la somme des masses nettes individuelles. Calculez ensuite la différence entre chaque masse nette individuelle et la masse nette moyenne. L'écart entre les masses nettes individuelles et la masse nette moyenne ne dépasse pas les limites indiquées ci-dessous.

Masse nette du contenu des capsules	Nombre de capsules	Ecart %
Moins de 300 mg	Pas moins de 18	± 10,0
	Pas plus de 2	± 20,0
300 mg et plus	Pas moins de 18	± 7,5
	Pas plus de 2	± 15,0

Poudres pour préparations injectables

Cet essai s'applique aux poudres pour préparations injectables conditionnées en unités de plus de 40 mg. Le mode opératoire recommandé est le même que pour les capsules. L'écart entre les masses nettes individuelles et la masse nette moyenne ne dépasse pas les limites indiquées ci-dessous.

Nombre d'unités	Ecart %
Pas moins de 18	± 10
Pas plus de 2	± 20

Lorsque la masse unitaire est inférieure à 40 mg, cet essai est remplacé par l'essai d'"Uniformité de teneur des préparations unidoses".

¹⁴ Dans le cas des capsules de gélatine molle, lavez l'enveloppe à l'aide d'éther ou d'un autre solvant approprié et laissez-la sécher jusqu'à ce que l'odeur du solvant ne soit plus perceptible. Il est possible d'utiliser d'autres moyens, par exemple un jet d'air comprimé.

8. ESSAIS DE STERILITE¹⁵

Les essais de stérilité doivent être effectués dans des conditions destinées à éviter la contamination de la substance à l'essai (par exemple, en appliquant la technique de l'écoulement d'air laminaire) et toute action antimicrobienne sur d'éventuels micro-organismes contaminants. Il est souhaitable d'inclure périodiquement des témoins dans l'essai de stérilité afin d'en assurer la validité. Les conditions d'essai doivent être les mêmes que celles qui sont exigées pour les opérations de fabrication.

L'essai s'applique aux substances, préparations ou articles dont une pharmacopée exige la stérilité. Toutefois, un résultat d'essai satisfaisant indique seulement qu'aucun contaminant microbien n'a été trouvé dans l'échantillon examiné dans les conditions de l'essai. Pour pouvoir extrapoler ce résultat à l'ensemble d'un lot de fabrication, il faut avoir l'assurance que chaque unité du lot a été préparée de telle façon qu'elle se serait très probablement révélée stérile si elle avait été soumise à l'essai. Cette assurance dépend du respect des Bonnes pratiques de fabrication,³ et notamment des pratiques destinées à garantir la stérilité, tout au long des opérations de fabrication.

Echantillonnage

Aux fins de l'essai, le lot est défini comme un ensemble homogène de récipient clos préparé de façon que le risque de contamination microbienne ait été le même pour chacune des unités qui le composent (par exemple, une charge de stérilisateur ou un ensemble de récipients remplis dans des conditions aseptiques au cours de la même période de travail et au même poste).

<u>Nombre d'articles par lot</u>	<u>Nombre minimal d'articles à examiner</u>
Jusqu'à 100	10 %, mais au minimum 4
Plus de 100 mais pas plus de 500	10
Plus de 500	2 % jusqu'à un maximum de 20

Milieux de culture¹⁶

Les milieux de culture suivants conviennent aux essais de stérilité : milieu fluide au mercaptoacétate de sodium et milieu à l'hydrolysate de soja-caséine.

Le milieu fluide au mercaptoacétate de sodium (thioglycolate de sodium), ou milieu de culture Cm4, est destiné principalement à la recherche des bactéries anaérobies, mais il est capable aussi de détecter des germes aérobies. Le milieu à l'hydrolysate de soja-caséine, ou milieu de culture Cm5, est destiné principalement à la recherche des bactéries aérobies, mais il est capable aussi de détecter les champignons. D'autres milieux peuvent être utilisés à condition que leur aptitude à assurer la croissance d'une large gamme de micro-organismes ait été démontrée et qu'ils satisfassent à l'essai d'efficacité du milieu en présence de la préparation à examiner.

¹⁵ Les essais décrits ici ne s'appliquent qu'aux préparations pour usage parentéral. D'autres conditions d'essai doivent être choisies pour les implants, les préparations ophtalmiques et autres préparations non injectables, les pansements chirurgicaux, le catgut et les autres sutures chirurgicales.

¹⁶ Pour la préparation des milieux de culture, voir la Pharmacopée internationale, 3^e édition, Volume 1, Méthodes générales d'analyse, OMS, 1979, pp. 190-192.

La stérilité de chaque lot de milieu de culture doit être confirmée par incubation de portions représentatives à la température et pendant la période de temps spécifiées pour l'essai.

Les qualités nutritives de chaque nouveau lot de milieu de culture seront vérifiées en ensemençant des échantillons représentatifs avec des souches de micro-organismes appropriées, par exemple Staphylococcus aureus ATCC 6538 P ou 6548 (NCIB 8625, CIP 53.156), Bacillus subtilis ATCC 6633, Clostridium sporogenes ATCC 19404, Candida albicans ATCC 2091. Dans chaque cas, la quantité inoculée devra être voisine de 100 micro-organismes viables.

Les milieux ainsi ensemençés seront ensuite incubés dans les conditions spécifiées pour l'essai. Les milieux d'essai seront déclarés satisfaisants si, au cours des sept jours suivants, tous les échantillons ensemençés présentent des signes évidents de croissance des micro-organismes.

Détection et suppression des effets antibactériens

Avant de procéder à l'essai de stérilité, on vérifiera si la substance ou le matériau à examiner possède d'éventuels effets antibactériens, en comparant les propriétés nutritives du milieu en présence ou en l'absence du produit à examiner. Cette comparaison devra être effectuée dans les conditions d'essai à l'aide de souches de référence, selon la méthode décrite à la section "Milieux de culture". Si la croissance des souches de référence est plus faible ou retardée en présence du produit examiné après ensemençement direct, l'effet antibactérien doit être éliminé par filtration, dilution ou neutralisation, avant ou pendant l'essai. On vérifiera périodiquement l'efficacité du procédé en ensemençant le milieu avec des souches de référence au stade final de l'essai.

MODE OPERATOIRE RECOMMANDE

L'essai peut être réalisé en utilisant soit la technique de filtration sur membrane, soit la technique d'ensemencement direct du milieu nutritif avec le produit à examiner. Utilisez de préférence la technique de filtration sur membrane chaque fois que la nature du produit le permet, c'est-à-dire pour les préparations aqueuses filtrables, notamment s'il s'agit de grands volumes, les préparations alcooliques ou huileuses et les préparations miscibles ou solubles dans les solvants aqueux ou huileux qui n'exercent pas eux-mêmes un effet antimicrobien dans les conditions de l'essai. Quelle que soit la méthode employée, observez périodiquement les milieux de culture pendant la période d'incubation spécifiée.

1. Filtration sur membrane

Utilisez des membranes filtrantes ayant un diamètre nominal des pores de 0,45 μm au maximum, et dont la qualité est de préférence garantie par le fabricant. A titre d'exemple, les membranes de nitrate de cellulose sont utilisées pour les solutions aqueuses, huileuses ou faiblement alcooliques, et celles d'acétate de cellulose pour les solutions fortement alcooliques. La technique décrite correspond à l'emploi d'une membrane de 50 mm environ de diamètre. L'appareil de filtration et la membrane doivent avoir été stérilisés au préalable par des moyens appropriés. Si des membranes d'un diamètre différent sont utilisées, les volumes des liquides pour dilution et lavage doivent être modifiés en conséquence.

Avant de procéder à l'essai, montez l'appareil de filtration et filtrez une petite quantité de diluant stérile approprié, tel qu'une solution neutre de peptone de viande ou de caséine à 1 g/l (milieu de culture Cml ou Cm5). Transvasez le contenu du ou des récipients à examiner dans l'appareil ainsi préparé. Si possible, utilisez le contenu entier des récipients ou la quantité minimale spécifiée pour l'essai par ensemençement direct. Au besoin, le produit à examiner peut être dilué avec le diluant stérile choisi. Filtrez immédiatement.

Si le produit soumis à l'essai a des propriétés antimicrobiennes, rincez la membrane au moins trois fois en filtrant chaque fois environ 100 ml de diluant stérile auquel aura été ajoutée une substance neutralisante appropriée. Les liquides huileux peuvent être dilués avant filtration avec un solvant stérile convenable, tel que le myristate d'isopropyle, dont on aura démontré qu'il présente une activité antimicrobienne minimale.

Transférez de préférence une membrane dans chacun des milieux de culture utilisés. Si cela n'est pas possible, une membrane peut être coupée aseptiquement en deux parties égales dont chacune sera placée dans un milieu différent. Faites incuber les milieux pendant au moins 7 jours¹⁷ à 30-35°C dans l'essai destiné principalement à la recherche des bactéries, et à 20-25°C dans l'essai destiné principalement à la recherche des champignons.

2. Ensemencement direct

Ensemencez directement les milieux de culture destinés à la détection des bactéries aérobies et anaérobies, ainsi que les milieux destinés à la détection des champignons avec quantité appropriée (voir les tableaux ci-dessous) du produit à examiner prélevée dans un récipient scellé.

LIQUIDES

Quantité contenue dans le récipient

Inférieure à 1 ml
1 ml ou plus, mais inférieure à 4 ml
4 ml, mais inférieure à 20 ml
20 ml ou plus (y compris les récipients de grand volume)

Quantité prélevée et transférée dans chaque milieu de culture pour la recherche des contaminations bactérienne et fongique

Contenu entier d'un récipient
La moitié du contenu d'un récipient
2 ml
10 % du contenu

SOLIDES

Quantité contenue dans le récipient

Inférieure à 50 mg
50 mg ou plus, mais inférieure à 200 mg
200 mg ou plus

Quantité à examiner

Le contenu entier d'un récipient
La moitié du contenu d'un récipient
100 mg

Une quantité suffisante de milieu de culture doit être utilisée pour que l'addition du produit à examiner ne modifie pas ses propriétés nutritives. Sauf indication contraire dans la monographie, le produit à examiner doit être dilué environ 10 fois pour un liquide et 100 fois pour un solide, afin d'assurer l'homogénéité du mélange et d'éviter un effet antimicrobien.

¹⁷ Si la nature du produit à examiner ou le traitement qu'il a subi laisse suspecter la présence de micro-organismes à viabilité altérée, il peut être nécessaire de prévoir une période d'incubation de plus de 7 jours.

Dans le cas des liquides huileux, un agent émulsifiant peut être ajouté au milieu de culture, par exemple 0,5 à 1 % m/V de polysorbate 80 ou 0,1 % m/V de (p-tert-octylphénoxy) polyoxyéthanol ou, à concentration appropriée, un autre agent émulsifiant qui ne doit avoir aucune activité antimicrobienne dans les conditions de l'essai.

Faites incuber les milieux pendant au moins 14 jours, les cultures destinées principalement à détecter les bactéries étant maintenues à 30-35°C et celles destinées à détecter principalement les champignons à 20-25°C. Les cultures contenant un liquide huileux doivent être agitées doucement à intervalle régulier. Toutefois, si un milieu est utilisé pour détecter à la fois les bactéries aérobies et les bactéries anaérobies, l'agitation doit être limitée au minimum afin de maintenir les conditions d'anaérobiose.

Interprétation des résultats

Si aucune prolifération microbienne ne peut être décelée dans aucun des milieux de culture à la fin de la période d'incubation, le produit satisfait à l'essai de stérilité.

Si une prolifération microbienne apparaît dans les milieux de culture initiaux et/ou dans des repiquages, isolez et identifiez les micro-organismes en cause. Si la nature des substances utilisées, celle des micro-organismes détectés ou le résultat des essais témoins conduisent à penser que l'essai n'a pas été effectué dans des conditions aseptiques adéquates, l'essai peut être déclaré invalide et doit être répété, le nombre d'échantillons choisis et les quantités à examiner étant les mêmes que dans le premier essai. En l'absence de tels indices, l'essai peut être répété sur un nombre d'échantillons double de celui qui a été utilisé dans le premier essai. Si aucune prolifération microbienne n'est détectée, le produit examiné satisfait à l'essai de stérilité. Si une prolifération microbienne est constatée dans le deuxième essai, le produit ne satisfait pas à l'essai de stérilité.

9. METHODES DE STERILISATION

Le terme "stérilisation" signifie la destruction ou l'élimination complète de tous les organismes vivants (y compris les bactéries sporulantes et non sporulantes, les virus, les champignons et les protozoaires). Cependant, des considérations statistiques montrent qu'il est impossible d'avoir l'assurance absolue qu'une stérilisation complète sera réalisée dans tous les cas. En pratique, la garantie de stérilité doit donc être considérée en termes de probabilité, c'est-à-dire qu'un article peut être considéré comme exempt de contamination avec un degré de confiance acceptable. Les méthodes classiques de stérilisation sont la stérilisation par la vapeur à saturation et la stérilisation par la chaleur sèche. Etant donné que ce sont les méthodes les plus fiables, elles doivent être utilisées chaque fois que cela est possible. D'autres méthodes peuvent être utilisées, telles que la stérilisation par filtration, la stérilisation par irradiation ionisante (rayonnements gamma et faisceaux d'électrons) et la stérilisation par les gaz (oxyde d'éthylène, formaldéhyde).

La préparation dans des conditions aseptiques n'est pas à proprement parler une méthode de stérilisation, mais elle est largement utilisée pour les produits qui ne peuvent être stérilisés dans leur conditionnement définitif. Les matériaux et produits qui ont été stérilisés par l'une des méthodes ci-dessus sont introduits dans des récipients préalablement stérilisés qui sont ensuite scellés, toutes les opérations étant effectuées dans des conditions d'asepsie contrôlées.

Quelle que soit la méthode choisie, l'efficacité du procédé utilisé doit être démontrée, tant en ce qui concerne la garantie de stérilité que l'intégrité du produit.¹⁸ Tout écart par rapport à un procédé défini et vérifié pourrait se traduire par un défaut de stérilité ou une dégradation du produit. Normalement, un programme de validation pour un procédé de stérilisation par la vapeur ou la chaleur sèche suppose que

¹⁸ Le produit final doit satisfaire aux normes de la Pharmacopée internationale qui le concerne.

L'on établit une corrélation entre les mesures de température effectuées avec des appareils servant à démontrer la pénétration et la distribution de la chaleur d'une part, et la mort de micro-organismes spécifiques, connus pour leur grande résistance aux procédés de stérilisation en cause et appelés indicateurs biologiques, d'autre part. Des indicateurs biologiques sont également utilisés pour valider d'autres méthodes de stérilisation (voir les paragraphes concernant ces méthodes) et parfois pour le contrôle de routine des opérations de stérilisation. Une revalidation périodique est recommandée.

L'efficacité de tout procédé de stérilisation dépend de la nature du produit, de l'ampleur et de la nature de la contamination éventuelle, et des conditions dans lesquelles le produit a été préparé. Les normes générales spécifiées dans les Bonnes pratiques de fabrication³ doivent être observées à tous les stades de la fabrication et de la stérilisation.

1. Stérilisation à l'autoclave (stérilisation par la vapeur)

Dans des conditions de chaleur humide, par exemple en présence de vapeur saturée sous pression, la destruction des micro-organismes est due à la dénaturation irréversible des enzymes et des protéines structurales. La température à laquelle se produit cette dénaturation varie en raison inverse de la quantité d'eau présente. La stérilisation est effectuée sous pression de vapeur saturante (dans un autoclave) pendant une durée déterminée et dans des conditions bien précises de température et de pression. Lorsque le déplacement de l'air par la vapeur risque de se faire difficilement, il faut évacuer l'air de l'autoclave avant l'admission de la vapeur. Cette méthode doit être utilisée chaque fois que possible pour les préparations aqueuses, pour les pansements chirurgicaux et pour les produits analogues.

De préférence, la stérilisation à l'autoclave doit consister en un chauffage à 121-124°C (204 kPa¹⁹) pendant 15 minutes. D'autres combinaisons acceptables de temps et de température sont indiquées ci-dessous.

<u>Température</u> en °C	<u>Pression approximative</u> <u>correspondante (en kPa)</u>	<u>Durée minimale de la</u> <u>stérilisation (en min)</u>
126-129	250 (-2,5 atm)	10
134-138	300 (-3,0 atm)	5

La durée minimale de stérilisation doit être comptée à partir du moment où toutes les parties des articles à stériliser, y compris celles qui se trouvent dans la zone la plus froide de la charge, ont atteint la température désirée (c'est ainsi que pour les solutions aqueuses en récipient de verre, l'équilibre thermique est atteint au bout de 10 minutes si le volume des récipients atteint 100 ml et au bout de 20 minutes s'il atteint 1000 ml). Il est essentiel de contrôler la température et la pression à l'intérieur de l'autoclave pendant la stérilisation avec une précision de $\pm 2^\circ\text{C}$ et $\pm 10\text{ kPa}$ (0,1 atm) respectivement. Afin de recueillir et d'enregistrer les informations nécessaires, des sondes thermométriques seront introduites dans des récipients représentatifs et d'autres seront placées dans les zones les plus froides de la chambre de stérilisation, compte tenu de l'influence de la charge (l'emplacement de ces zones aura été déterminé au cours du programme de validation). Les paramètres de chaque cycle seront enregistrés sur un graphique indiquant la température en fonction du temps ou par tout autre moyen approprié.

¹⁹ 1 atm - 101 325 Pa.

La pression sert seulement à obtenir la température de vapeur désirée. C'est donc la température et non la pression qui doit être surveillée pour contrôler le procédé.

Les matériaux poreux tels que les pansements chirurgicaux et les produits analogues seront placés dans un appareil capable d'assurer la pénétration de la vapeur. La plupart des pansements sont stérilisés à la température de 134-138°C pendant 5 minutes. Certains articles en verre, en porcelaine ou en métal sont stérilisés à 121-124°C pendant 20 minutes. Les graisses et les huiles peuvent être stérilisées à 121°C pendant deux heures, mais il est préférable, dans la mesure du possible, de les stériliser par la chaleur sèche.

Dans certains cas, par exemple lorsqu'on a affaire à des substances thermolabiles, la stérilisation peut être effectuée à des températures inférieures à 121°C, à condition que la combinaison choisie de temps et de température ait été validée. Bien que des températures inférieures offrent une marge de sécurité plus étroite, elles peuvent être acceptables dans certaines conditions qui dépendent de la nature et de l'importance de la charge biologique présente avant la stérilisation. Des conditions spéciales de temps et de température sont indiquées dans les monographies de certaines préparations.

Les souches suivantes d'indicateurs biologiques sont proposées pour la validation du procédé de stérilisation : spores de *Bacillus stearothermophilus* (par exemple ATCC 7953, ou CIP 52.81, présentant une valeur D^{20} de 1,5 à 2 minutes à 121°C, avec environ 10^6 spores par indicateur).

2. Stérilisation par la chaleur sèche

Dans le procédé de stérilisation par la chaleur sèche, la faible teneur en humidité est un facteur limitatif et la mort des micro-organismes semble être due principalement à l'oxydation des constituants des cellules. Ce mode de stérilisation exige une température plus élevée et une période d'exposition plus longue que la stérilisation par la chaleur humide. Il ne peut donc être utilisé que pour des matériaux résistants à la chaleur et non aqueux qui ne peuvent être stérilisés par la vapeur, soit parce qu'elle pourrait les détériorer, soit parce qu'elle ne pourrait pas pénétrer à l'intérieur; c'est le cas notamment des huiles, de certaines préparations injectables huileuses, des poudres et de la verrerie.

Les préparations à stériliser par la chaleur sèche sont réparties dans des récipients qui sont ensuite scellés de façon définitive ou temporaire pour empêcher une contamination ultérieure. Les récipients sont placés dans un four où ils sont maintenus à la température et pendant le temps nécessaire à la stérilisation. Les valeurs ci-après peuvent être utilisées mais d'autres combinaisons peuvent être nécessaires pour certaines préparations :

<u>Température</u> (en °C)	<u>Durée minimale de stérilisation</u> (en min)
160	180
170	60
180	30

Les conditions spéciales de température et de durée applicables à certaines préparations sont indiquées dans les monographies correspondantes.

Le four doit normalement être équipé d'un système à circulation d'air forcée afin d'assurer une répartition égale de la chaleur à l'intérieur des articles soumis à la stérilisation. Cette condition doit être contrôlée par des mesures de température. Les récipients qui avaient été fermés provisoirement au cours du procédé de stérilisation sont ensuite scellés de façon définitive dans des conditions aseptiques afin d'empêcher une contamination ultérieure.

²⁰ La valeur D est la valeur d'un paramètre nécessaire pour obtenir une réduction de 90 % de la population microbienne.

Les souches d'indicateurs biologiques suivantes sont proposées pour la validation du procédé : spores de Bacillus subtilis (par exemple var. niger ATCC 9372 ou CIP 77.18 présentant une valeur D de 5 à 10 minutes à 160°C lorsque l'on utilise 10⁶ spores par indicateur).

3. Filtration

La stérilisation par filtration est très utilisée pour les solutions thermolabiles. Celles-ci peuvent être stérilisées par passage à travers des filtres stériles retenant les bactéries. Il peut s'agir de filtres à membrane, de filtres adsorbants (dérivés de la cellulose, etc.), de filtres en matière plastique, en céramique poreuse ou en verre filtré de porosité convenable, ou d'une combinaison de ces différents types. Les filtres contenant de l'amiante ne doivent pas être utilisés.

Des précautions doivent être prises pour éviter les pertes de soluté par adsorption sur le filtre et pour éviter la libération de contaminants présents dans le filtre. Un filtre convenable empêchera le passage des micro-organismes, mais la solution stérilisée doit ensuite être transférée aseptiquement dans les récipients définitifs, et ceux-ci doivent être immédiatement scellés. Ces opérations doivent être effectuées avec le plus grand soin pour éviter toute recontamination.

Normalement, on ne doit pas utiliser de membranes dont le diamètre des pores est supérieur à 0,22 µm. Si des membranes de plus grande porosité sont utilisées, l'efficacité de la méthode de filtration doit être démontrée.

L'intégrité des filtres avant et après filtration doit être vérifiée par des tests, conformément aux instructions du fabricant. Un de ces tests consiste à vérifier à l'aide d'air comprimé qu'une pression déterminée doit être appliquée avant que des bulles d'air ne traversent la membrane intacte lorsqu'elle est mouillée soit avec le produit, soit avec de l'eau, soit avec un hydrocarbure liquide.

Tous les filtres, ainsi que toutes les canalisations et l'équipement situé en aval doivent être stériles. Lorsque les filtres supportent la chaleur, l'appareil de filtration peut être stérilisé dans un autoclave avant usage à 121°C pendant 15 à 45 minutes, selon la taille de l'appareil. Dans le cas de la filtration d'un liquide dans lequel une croissance microbienne peut se développer, les mêmes filtres ne peuvent pas être utilisés dans un procédé dont la durée est supérieure à une journée de travail.

4. Exposition aux radiations ionisantes²¹

Certains principes actifs et certains produits pharmaceutiques dans leur emballage définitif, ainsi que certains appareils médicaux, peuvent être stérilisés par exposition à un rayonnement ionisant qui peut être soit un rayonnement gamma émis par une source radio-isotopique telle que le cobalt 60 (⁶⁰Co), soit un faisceau d'électrons émis par un accélérateur approprié.

Les rayons gamma et les faisceaux d'électrons ionisent les molécules des micro-organismes, ce qui provoque des mutations dans l'ADN et perturbe le processus naturel de réplication. Seules des personnes ayant reçu une formation adéquate et ayant de l'expérience dans ce domaine peuvent décider de la nécessité d'une stérilisation par irradiation, mettre en oeuvre le procédé et en assurer le contrôle, dans des installations et avec un équipement spécialement conçus et construits à cet effet.

²¹ Dans la plupart des pays, il existe une législation ou une réglementation relative à la protection contre les rayonnements qui doit être respectée.

La dose de radiation absorbée qui est généralement utilisée est de 25 kGy²² (2,5 Mrad²³), mais il est possible d'utiliser d'autres doses à condition que leur efficacité ait été démontrée.

Les doses d'irradiation doivent être contrôlées tout au long du procédé à l'aide de dosimètres prévus à cette fin. Le système d'irradiation doit être examiné et son efficacité vérifiée chaque fois que la source radioactive est changée, et au moins une fois par an.

L'efficacité de la stérilisation peut être démontrée grâce à des indicateurs biologiques. Les souches suivantes sont proposées : spores de Bacillus pumilus (par exemple ATCC 14884 ou CIP 3.83 pour une dose de 25 kGy (2,5 Mrad), la valeur D étant d'environ 3 kGy (0,3 Mrad) si l'on utilise 10^7 à 10^8 spores par indicateur); spores de Bacillus cereus (par exemple SS1 C 1/1) ou de Bacillus sphaericus (par exemple SS1 C₁A) pour des doses plus élevées.

5. Stérilisation par les gaz

Dans ce type de stérilisation, l'agent actif peut être un gaz ou une substance très volatile. En général, on utilise de l'oxyde d'éthylène. Ce gaz présente plusieurs inconvénients : il est extrêmement inflammable et présente des risques d'explosion à moins qu'il ne soit mélangé avec des gaz inertes appropriés; de plus, il est extrêmement toxique et des résidus toxiques peuvent subsister dans les produits traités. Le procédé est difficile à maîtriser et ne devrait être envisagé que s'il est impossible d'utiliser une autre méthode de stérilisation. Sa mise en oeuvre doit être surveillée par un personnel expérimenté en la matière.

L'efficacité de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène dépend de la concentration du gaz, de l'humidité, de la durée d'exposition, de la température et de la nature de la charge. Il faut notamment s'assurer que la nature des emballages n'empêche pas les échanges gazeux de se produire. Tous les paramètres cités ci-dessus doivent être enregistrés au cours de chaque cycle. Les conditions de stérilisation appropriées doivent être déterminées expérimentalement pour chaque type de charge.

Lorsque la stérilisation est terminée, un certain délai doit être prévu pour permettre l'élimination de l'oxyde d'éthylène résiduel et des autres résidus volatils. Des essais spécifiques doivent être pratiqués pour déterminer le niveau de résidus.

Etant donné que le procédé est difficile à maîtriser et à surveiller, l'efficacité de chaque opération devra être vérifiée à l'aide d'indicateurs biologiques. Les indicateurs proposés sont les suivants : spores de Bacillus subtilis, par exemple var. niger ATCC 9372 ou CIP 77.18; spores de Bacillus stearothermophilus, par exemple ATCC 7953 ou CIP 52.81. On utilisera la même quantité de spores que pour les autres méthodes - voir sections 1 et 2. Il est aussi important de s'assurer que l'humidification est suffisante pour le procédé de stérilisation.

22 kiloGray.

23 Megarad.