

Les préparations parentérales

I. Généralités sur les préparations parentérales :

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.

Les récipients doivent être constitués, dans la mesure du possible, d'un matériau suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu et doivent répondre aux exigences de la pharmacopée.

La pharmacopée distingue :

- Les préparations injectables : solutions, émulsions ou dispersions de principes actifs dans de l'eau ou un liquide non aqueux, ou un mélange des deux. Les préparations injectables sont unidoses ou multidoses
- Les préparations pour perfusion : solutions aqueuses ou émulsions en phase aqueuse externe stériles, normalement isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume.
- Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion : solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié, avant l'administration.
- Les poudres pour injection ou pour perfusion : substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, une solution limpide ou une suspension uniforme. Les lyophilisats pour usage parentéral sont classés dans cette catégorie. Après dilution, ces deux dernières catégories doivent répondre aux exigences des préparations injectables ou des préparations pour perfusion intraveineuse.
- Les gels injectables : la viscosité permet de garantir une libération modifiée des substances actives au lieu d'injection.
- Les implants : préparations solides stériles d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération des principes actifs sur une période étendue. Ils sont conditionnés en récipients stériles individuels.

Les trois principales voies d'introduction des préparations injectables sont la voie sous-cutanée (SC), la voie intraveineuse (IV) et la voie intramusculaire (IM).

Les autres voies sont moins fréquemment utilisées : voie intradermique, voie intrarachidienne (surtout péridurale), voie intra-artérielle, voie intracardiaque, voie intraoculaire, etc.

À côté de ses inconvénients qui sont évidents (nécessité d'appareillage approprié et de personnel compétent, effets douloureux, risques d'infection...), ce mode d'administration des médicaments présente un certain nombre d'avantages :

- Rapidité d'action : effet immédiat et même instantané dans le cas de la voie intraveineuse ;
- Actions secondaires des médicaments sur le système digestif écartées ;
- Destruction des substances actives par les sucs digestifs ou par premier passage intestinal ou hépatique évitée ;
- Absence de dégoût dû à l'odeur ou à la saveur ;
- Possibilité d'action thérapeutique localisée ;
- Absorption intégrale du médicament assurée.

II. Propriétés des préparations parentérales

Les préparations injectables étant destinées à franchir à la suite d'une effraction les barrières protectrices que constituent la peau et les muqueuses, doivent répondre à un certain nombre d'exigences.

Les principaux contrôles concernant la *limpidité* pour les solutions, le *pH* qui doit être aussi voisin que possible de la neutralité, la *pression osmotique* qui doit se rapprocher de celle du plasma, la recherche des substances *pyrogènes* et enfin la *stérilité* qui concerne toutes les préparations parentérales.

1. Limpidité

Le contrôle optique d'une préparation injectable comprend d'une part le contrôle de son aspect, de sa coloration en particulier et d'autre part le contrôle de sa limpidité. Une modification de l'aspect initial est un signe d'altération de la préparation.

Origines des particules (substances étrangères) :

- les récipients
- le remplissage
- la conservation
- au moment de l'emploi (injection)

Contrôle de la limpidité

- Examen visuel (mirage)

L'examen visuel doit se faire sur toutes les ampoules ou flacons de chaque fabrication, elle suppose un personnel très sérieusement sélectionné et entraîné.

Divers appareils peuvent être également utilisés : **Les visionneuses**

Ex ; L'ampoule observée à travers une loupe se détache sur un fond de verre derrière lequel se trouve l'éclairage, dans un autre type le faisceau lumineux pénètre par le fond de l'ampoule qui est observée latéralement sur fond noir.

- Le microscope

La solution à étudier est filtrée avec de grandes précautions sur une membrane qui est ensuite examinée au microscope.

- Le compteur électronique des particules

Il permet de déterminer le nombre et la taille des particules en suspension dans une solution d'électrolytes.

2. Neutralité

Le pH d'une préparation injectable joue un rôle important dans sa fabrication, il doit être aussi voisin que possible de la neutralité car il conditionne : sa tolérance, sa stabilité donc sa conservation et parfois son activité

• pH et stabilité

On constate souvent que la tolérance, la stabilité et l'efficacité d'un produit varient avec le pH. Donc, dans de nombreux cas, l'ajustement à la neutralité ne peut se faire qu'au dépend de la stabilité.

Il faut donc choisir un pH qui ne soit pas trop mal toléré et qui assure cependant une stabilité acceptable du principe actif.

Le sang possède un pouvoir tampon tel qu'il tolère relativement bien l'injection de préparations ayant un pH allant de 4 à 10.

• Ajustement du pH

Si la stabilité de la substance active exige un pH physiologique, il est préférable de ne pas tamponner. S'il est absolument nécessaire de tamponner parce que la zone de pH de stabilité est très étroite, on aura recours à un mélange tampon à faible pouvoir tampon et à faible concentration.

- **Mélanges tampons**

Il faut tenir compte des incompatibilités avec les autres constituants.

Acide Citrique- Citrate trisodique : tamponne entre pH 3 - 6

Acide Acétique-Acétate de Sodium : PH 3.6 à 5.6

- **Essais**

- **Méthodes colorimétriques**

On peut utiliser les indicateurs bicolores ou le papier pH.

- **Méthodes électro métriques**

On peut utiliser un pH-mètre muni d'une électrode.

- **Mesure du pouvoir tampon**

On mesure la quantité de NaCl ou d'HCl à ajouter au soluté étudié pour faire virer la couleur d'un indicateur coloré convenablement choisi.

3. Isotonie

Il est évident que les préparations injectables doivent avoir la même pression osmotique donc la même concentration molaire que les liquides tissulaires. En effet, les hématies placées dans une solution à 9 pour mille de NaCl ne sont pas modifiées, on dit qu'il y a isotonie.

- **Détermination de la concentration iso-osmotique d'une solution**

On préfère déterminer l'abaissement du point de congélation qui comme la pression osmotique varie avec le nombre de molécules dissoutes.

On admet actuellement que l'abaissement du point de congélation du plasma qui comme celui d'une solution à 9 pour mille de NaCl est égal à -0.52°C .

La mesure du Δt se fait à l'aide d'un cryoscope de BECKMAN ou des osmomètres.

- **Ajustement de la concentration iso-osmotique :**

L'ajustement de la concentration iso osmotique est envisager lorsqu'on a une solution de principe actif hypotonique (moins de 279 milli-osmoles/l) dans ce cas l'ajustement se fait par addition de NaCl en quantité suffisante ; ou hypertonique (plus de 279 milli-osmoles/l) dans ce cas il faudra réaliser une dilution de la solution.

L'ajustement peut se faire par le calcul : Il s'agit alors de calculer la quantité de sel isotonisant à ajouter on utilisant **la formule de LUMIERE et de CHEVROTIER :**

$$X = \Delta_1 - \Delta_2 / \Delta_2$$

X : Poids en gramme d'isotonisant à ajouter pour 100 ml de liquide à isotoniser

$\Delta 1$: Abaissement du point de congélation du soluté hypotonique à isotoniser.

$\Delta 2$: Abaissement du point de congélation d'une solution de sel isotonisant.

4. Apyrogènes

Les préparations injectables doivent être apyrogènes, c'est à dire de ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température.

Ce sont généralement des espèces bactériennes ou des sécrétions qui appartiennent à plusieurs classes de bactéries gram + et gram - ayant un caractère d'endotoxine dont la fraction lipopolysaccharidique est responsable d'un accès fébrile.

- **Recherche des substances pyrogènes**

- **Essai chez le lapin (RPT pour Rabbit Pyrogen Test)**

L'animal choisi est le lapin qui a l'avantage d'être sensible aux pyrogènes.

Les animaux sont des mâles ou femelles pesant au moins 1.7 Kg.

La température normale du lapin est voisine de 39 °C.

Matériel

Thermomètre, seringue et aiguille, appareil de contention

Température témoin

Avant l'injection la température de l'animal doit être constante, elle ne doit pas s'écarter de plus de 0.5 °C en plus ou en moins de sa température moyenne, ni dépasser 39.6 °C.

Injection

La solution à tester est portée à une température voisine de 37 °C, l'injection est faite dans les 15 minutes qui suivent la prise de la température témoin.

On injecte très lentement dans la veine marginale de l'oreille du lapin, un volume de liquide correspondant en général à 10 cm³ de liquide par Kg de poids.

Résultats

Les limites de l'essai sont données dans le tableau suivant :

Nombre de lapins	La substance satisfait à l'essai si la somme des réponses n'excède pas	La substance ne satisfait pas à l'essai si la somme des réponses est supérieure à :
03	1.15°	2.65°
06	2.80°	4.30°
09	4.45°	5.95°
12	6.60°	6.60°

- **Limulus Test**

Le réactif est un lysat de cellules sanguines d'un crabe d'Amérique. L'essai est très simple, il suffit de mettre sur une lame de verre une goutte de ce réactif et une goutte du soluté à tester la réaction est dite positive s'il y a augmentation de la viscosité et coagulation du mélange.

• **Procédés d'élimination des pyrogènes :**

- Absorption sur charbon actif
- Traitement par les oxydants
- Chauffage en milieu acide ou alcalin
- Conservation prolongée

5. **Stérilité des injectables**

Les préparations injectables sont élaborées par des méthodes qui assure leur stérilité et évite la présence de contaminant et de pyrogènes ainsi que la croissance des microorganismes. Le choix de la méthode de stérilisation est fonction de la préparation injectable à réaliser.

• **Méthodes de stérilisation des préparations injectables**

Pour les préparations liquides : Essentiellement stérilisation à la chaleur humide à 120 °C, lorsque le principe actif ne supporte pas ce traitement, il est possible d'opérer à plus basse température, opérer aseptiquement et éventuellement ajouter un bactériostatique autorisé. Pour les préparations liquides thermolabiles, il ne reste que la filtration stérilisante suivie d'une répartition aseptique.

Pour les préparations solides c'est à dire les poudres il est préconisé de les préparer et le répartir aseptiquement en flacons et ampoules.

- **Contrôle de stérilité**

Le contrôle de stérilité des préparations injectables se fait avec des échantillons prélevés sur des lots de stérilisation dans des conditions précisées par la Pharmacopée (Nombre d'unités à prélever, quantité de substance à prélever, milieu de culture utilisé pour microorganisme aérobies et anaérobies).

Le contenu des flacons ou ampoules est prélevé et filtré sur une membrane inerte (permet l'isolement et la concentration des micro-organismes).

Tous les milieuxensemencés sont laissés à l'étuve pendant 7 jours au moins.

Le produit examiné est considéré comme stérile si aucuns milieux ne montrent de contamination.

III. FORMULATION

1. Eau pour préparation injectable (E.P.P.I)

« L'E.P.P.I est une eau destinée à la préparation de médicaments administrés par voie parentérale dont le véhicule est aqueux (eau.p.p.i en vrac), à la dissolution ou à la dilution des substances ou préparation pour administration parentérale au moment de l'emploi (eau stérile pour préparations injectables)

2. Solvants non aqueux :

Les solvants non aqueux utilisables par voie parentérale sont de natures très divers : hydrocarbures (paraffine), alcools, glycols, polyols, esters d'alcools, éthers, huiles végétales, Lanoléine, dioxane.....etc.

❖ propriétés des solvants non aqueux injectables :

- solubilité et miscibilité à l'eau :
- viscosité : L'augmentation de la viscosité rend l'injection plus douloureuse et ralentit la diffusion du principe actif.
- pureté : Les solvants non aqueux ont l'avantage d'être moins facilement contaminés par les micro-organismes que l'eau.
- activité propre et innocuité : En principe un solvant devrait être atoxique, parfaitement toléré, bien résorbé et sans action physiologique propre. En fait, en dehors de l'eau aucun solvant ne répond parfaitement à toutes ces conditions.

En conclusion on peut dire que l'utilisation des solvants non aqueux par voie parentérale est assez réduite du fait qu'il y a toujours des inconvénients à injecter dans l'organisme un liquide non physiologique.

3. Autres excipients :

Rôle	Dénomination	Exemple
ASSURER L'ISOTONIE AU SANG	AGENTS D'ISOTONIE	GLUCOSE, NaCl
AJUSTER LE PH	AGENTS NEUTRALISANTS	ACIDE CITRIQUE
AUGMENTER LA SOLUBILITÉ	SOLUBILISANTS	BENZOATE DE SODIUM
PERMETTRE LA CONSERVATION DU OU DES PA	CONSERVATEURS ANTIOXYDANTS	ACIDE ASCORBIQUE
ASSURER UNE ACTION ANTIMICROBIENNE	CONSERVATEURS ANTIMICROBIENS	ALCOOL BENZYLIQUE

IV. FABRICATION PROPREMENT DITE

1. Technique de fabrication des préparations injectables :

1.1 Solutions qui peuvent être stérilisées dans leur récipient final :

- Il s'agit de solutions qui, après avoir été introduites dans leur récipient final peuvent être stérilisées en autoclave sans être altérées par la chaleur.
- Pour préparer un soluté injectable à stériliser, il faut d'abord rassembler toutes les matières premières nécessaires, y compris l'eau.
- On procèdera ensuite à la pesée des matières et à leur mélange avec les solvants appropriés.
- Pour augmenter l'efficacité de la stérilisation en autoclave une filtration stérilisante est effectuée pour éliminer les particules en suspension et pour réduire le risque de la présence de pyrogène dans le produit fini.
- La solution filtrée est transférée dans le local où se fera le remplissage et la fermeture des flacons préalablement lavés et stérilisés.
- Après remplissage et fermeture, les flacons seront stérilisés à l'autoclave, en prenant soin de vérifier les paramètres température et temps de stérilisation.
- Le produit stérilisé sera ensuite soumis au contrôle.

1.2 Solutions qui ne peuvent pas être stérilisées dans leur récipient final :

- Pour les solutions sensibles à la chaleur, il faut stériliser séparément les articles de conditionnement et les solutions :
- la solution sera stérilisée par filtration.
- les ampoules ou les flacons avec leurs bouchons seront stérilisés à l'autoclave.
- L'opération la plus délicate est l'introduction de la solution dans son récipient final, en évitant toute contamination. Par conséquent cette opération doit être effectuée dans des milieux stériles, ou le personnel portera des vêtements stériles, et tout le matériel utilisé doit être stérile.

1.3 poudres pour préparations injectables :

- Certains produits tels que la plupart des antibiotiques doivent être conservés à l'état sec, pour des raisons de stabilité jusqu'au moment de l'usage où ils seront dissous dans un solvant convenable.
- La poudre injectable à répartir doit être stérile et de granulométrie bien définie. Il faut aussi vérifier que les flacons et leurs bouchons ainsi que tout le matériel destiné à être introduit dans l'air stérile aient été stérilisés.
- Une fois le matériel introduit dans l'air stérile, on règle la machine doseuse sur les paramètres de fonctionnement prévus et on procède à la répartition de la poudre dans les flacons.

1.4 Suspensions injectables :

- La stérilisation par la chaleur n'est pas applicable aux suspensions terminées car elle risquerait de provoquer la croissance des cristaux. La filtration stérilisante n'est pas à envisager. Il ne reste donc que la possibilité de la préparation aseptique.
- La forme suspension injectable est choisie lorsque le principe actif est insoluble dans l'eau et qu'une solution non aqueuse n'est pas sans inconvénients. On y a aussi recours lorsqu'on désire un effet prolongé du médicament.

Ici le problème de la stabilité ne se pose pas. Ce qu'on recherche pour une suspension injectable c'est une dispersion facile à obtenir par simple agitation de l'ampoule et d'une durée suffisante pour le prélèvement à l'aide d'une seringue.

1.5. Emulsion injectable :

- Sont beaucoup moins fréquentes que les suspensions.
- Mise au point délicate (thermodynamiquement instable)
- On peut cependant citer les émulsions aqueuses de lipides administrées en perfusion. Ce sont des émulsions extrêmement fines. Elles ne doivent pratiquement pas contenir, du fait de leur mode d'administration, de particules de plus de 5 µm.

2. Locaux

Les produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif nécessitent des précautions particulières de fabrication. Ils sont préparés dans des enceintes où règne une asepsie aussi rigoureuse que possible. Ces enceintes font partie des « zones d'atmosphère contrôlée » des BPF.

2.1 Classification des zones d'atmosphère :

- On distingue ordinairement quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée :

- classe A : les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les emplacements des bols vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques.
- classe B : dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- classe C et D : zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles tels que la préparation de solutions destinées à être filtrées.

3. Le personnel :

La contamination des zones en atmosphère contrôlée peut être véhiculée par le personnel. C'est pourquoi, le nombre des personnes présentes dans ces zones devra être réduit et ces personnes devront avoir été formées aux BPF.

Les vêtements utilisés en bloc stériles sont de couleur différente de ceux utilisés dans les autres locaux, ils sont en nylon lourd qui a la propriété de ne pas perdre de fibres. Ces vêtements sont ensuite traités par un enduit spécial destiné à empêcher la formation d'électricité statique.

Pour plus de sécurité, le personnel doit tenir compte d'un certain nombre de règles :

- mettre les vêtements stériles de façon correcte et ne jamais enlever aucun accessoire ;

- ne pas toucher avec les gants le produit stérile ;
- être attentif à ce qu'on fait en évitant tous mouvements inutiles ;

Exemple de procédure d'habillage :

Pour un vestiaire d'accès à une zone de classe C, les personnes concernées se seront dévêtues dans un vestiaire d'usine commun et auront revêtu :

- un maillot ;
- un pantalon type cycliste ;
- des chaussures d'usine ;
- une blouse ;
- une charlotte.

4. Conditionnement des préparations injectables :

Destiné à isoler et à protéger le médicament au cours de la conservation, le conditionnement doit être capable de conserver longtemps les caractères qui sont imposés à cette forme galénique.

4.1 Matériaux de conditionnement :

a. le verre :

Le verre est le matériau de conditionnement le plus utilisé pour les préparations injectables en raison de ces nombreux avantages :

- dureté ;
- transparence ;
- stabilité ;
- inertie chimique ;
- nettoyage et propreté facile à contrôler.

Malgré qu'il présente quelques défauts :

- fragilité ; densité ; encombrement.

On peut avoir recours à des récipients en verre coloré dans le cas des préparations extrêmement sensibles à la lumière.

Pour les flacons et ampoules pour préparations injectables on doit utiliser des verres à haute résistance hydrolytique qui ne cèdent aucun élément à la préparation.

b. Les matières plastiques :

On a de plus en plus recours aux matières plastiques pour le conditionnement des solutés parentéraux. Mais l'inconvénient de ces matières est l'interaction contenu-contenant, se traduisant par des phénomènes de désorption et d'adsorption.

La matière plastique la plus utilisée dans la fabrication des poches (flacons, ampoules, tubes souples pour perfusion..) pour solutés injectables est le **chlorure de polyvinyle (P.V.C)**, à cause de ses nombreux avantages :

- la transparence comparable à celle du verre.
- la souplesse de la poche qui permet l'écrasement du contenant au cours de l'opération de perfusion.
- la soudabilité facile.
- l'étanchéité totale aux micro-organismes.
- la stérilisation peut être effectuée sans problèmes par la vapeur d'eau à 110°C, par l'oxyde d'éthylène et par les rayonnements.

c. Les élastomères :

Les élastomères ou caoutchoucs se classe en trois types :

- caoutchoucs naturels
- caoutchoucs synthétiques
- silicones

Ils sont utilisés pour fabriquer les bouchons et les raccords de poche à perfusion.

d. L'aluminium :

Utilisé dans la fabrication des capsules de bouchage à cause de sa :

Légèreté, résistance aux phénomènes d'oxydation, opacité et imperméabilité au gaz et à la vapeur d'eau.

4.2 Les contenants

⇒ Le conditionnement des préparations injectables peut se faire dans :

❖ **l'ampoule**, qui se présente sous 02 formes :

- ampoule à « deux pointes »
- ampoule bouteille à col large.

Dans les 02 cas la fermeture est assurée par scellage donc sans avoir recours à d'autres matériaux que le verre.

❖ **le flacon** pour préparations injectables. Ce flacon est obturé par un bouchon de caoutchouc étroitement appliqué sur le col au moyen d'une bague d'aluminium, elle-même recouverte d'une capsule de protection.

La gamme des volumes va de 5ml à 1l.

❖ **réipients divers** :

-- **flacons et poches en matières plastiques**, ils sont surtout utilisés pour les solutions pour perfusion.

-- **seringues pré-remplies et cartouches**, leur intérêt est de faciliter les manipulations au moment de l'injection.

4.3 Répartition en ampoules et flacons

Il existe 02 modes de répartition des liquides injectables en ampoules :

➤ **remplissage collectif au vide** (pour ampoules seulement)

Les ampoules sont livrées en cristallisoir et sont présentées les pointes fermées vers le bas. Lors du remplissage les cristallisoirs sont retournés de façon à orienter les pointes ouvertes vers le caisson contenant la solution à répartir.

Les pointes ouvertes sont partiellement plongées dans la solution. L'air contenu dans les ampoules est évacué en faisant le vide et le remplissage s'effectue par cassage de celui-ci suite à l'ouverture d'une vanne d'air ou de gaz inerte préalablement filtré.

Pour la mise en ampoule on a la succession d'opérations suivantes :

- le lavage : les caissons seront rempli par de l'E.P.P.I
- le remplissage : les caissettes d'ampoules vides sont retournées dans les caissons contenant le liquide à répartir.

Lavage des pointes : (le liquide injectable risque de carboniser au moment du scellage) le lavage est réalisé sur les ampoules, pointe ouverte en haut, soit par pulvérisation d'eau tiède, soit par jet de vapeur.

- scellage : il se fait soit avec un chalumeau à main, soit en faisant passer les caissettes sous des rampes de chalumeaux.

La précision du remplissage par ce procédé dépend de la régularité des dimensions des ampoules.

Rendement horaire : 70 000

➤ **Remplissage unitaire** (pour ampoules à col large et flacons)

- le lavage se fait par injection en continu de détergents, le dernier rinçage se fait à l'E.P.P.I.
- le remplissage se fait avec des seringues de précision qui fonctionnent comme des pompes aspirantes et refoulantes, et qui dosent exactement la quantité de liquide à introduire dans chaque ampoule.

- le scellage peut se faire par rotation dans la flamme des chalumeaux dirigée sur le col dont l'extrémité est tenue par des pinces qui assurent l'étirement pendant la fusion du verre (une meilleure étanchéité)

-Ce procédé assure une meilleure précision du remplissage.

Rendement horaire : 1200 à 3600

Opérations consécutives :

- Stérilisation : uniquement par la chaleur lorsqu'elle se fait après la répartition.

- Contrôle de l'étanchéité : il suffit de placer les ampoules pointe en bas dans un autoclave. Si elles ne sont pas bien scellées, elles se vident au cours du chauffage.

- Lavage extérieur des ampoules avec des solutions détergentes puis ensuite rinçage et séchage.

- Impression et étiquetage éventuel des ampoules. Mise sur chevalets et emballage.

V. Contrôle des préparations injectables :

1. Contrôles préliminaires :

1.1 Contrôle des matières premières

Toutes les matières premières utilisées dans la production de préparations injectables doivent être soumises à une série de contrôles analytiques, chimiques et biologique visant à en vérifier l'identité, l'activité et la pureté.

1.2 . Contrôle des matériaux de conditionnement :

a- récipients en verre

Le contrôle de la résistance hydrolytique permet d'évaluer la quantité de substances minérales cédées par le verre dans la solution, dans des conditions déterminées de contact, par titrage de l'alcalinité communiquée à cette eau.

b- récipients en matières plastiques

La pharmacopée précise que dans le cas des préparations injectables, le matériel en plastique ne peut être employé que pour les préparations aqueuses. Plusieurs essais doivent être réalisés :

- Transparence : pour permettre à tout moment la vérification de l'aspect et de la limpidité de la préparation.
- Neutralité : déterminée par dosage des substances acides ou alcalines cédées à la solution.
- Recherche des substances pyrogènes : dans une solution isotonique de Na Cl maintenue au contact de la matière plastique à essayer.
- Essai de toxicité : par injection de la solution précédente par voie IV à des souris.

1.3 Contrôle du milieu de travail :

Il faut contrôler le nettoyage et la désinfection des locaux, ainsi que leurs conditions climatiques.

Il faut aussi contrôler fréquemment l'efficacité de l'installation de filtration de l'air. Le contrôle le plus important est l'essai microbiologique qui nous donne des indications concernant l'éventuelle présence de micro-organismes dans l'air et sur les parois du bloc stérile.

1.3 Contrôles de produit fini

Essai du volume extractible pour les préparations parentérales

Les suspensions et les émulsions doivent être agitées avant prélèvement du contenu et détermination de la masse volumique.

RÉCIPIENTS UNIDOSES

Sélectionnez 1 seul récipient si le volume nominal est égal ou supérieur à 10 mL, 3 récipients si le volume nominal est supérieur à 3 mL et inférieur à 10 mL, ou 5 récipients si le volume nominal est égal ou inférieur à 3 mL. Prélevez dans sa totalité le contenu de chaque récipient sélectionné, à l'aide d'une seringue sèche d'une capacité n'excédant pas 3 fois le volume à mesurer et munie d'une aiguille de 21 gauges d'une longueur d'au minimum 2,5 cm. Evacuez le contenu de la seringue, sans vider l'aiguille, dans une éprouvette sèche et d'une taille telle que le volume à mesurer occupe au moins 40 pour cent du volume gradué. Il est également possible de calculer le volume du contenu en millilitres en divisant la masse en grammes par la masse volumique.

Dans le cas de récipients de volume nominal inférieur ou égal à 2 mL, le contenu d'un nombre suffisant de récipients peut être mélangé afin d'obtenir le volume requis pour la mesure, à condition d'utiliser une seringue montée sèche différente pour chaque récipient. Le volume du contenu des récipients de contenance égale ou supérieure à 10 mL peut être déterminé en ouvrant le récipient et en le vidant directement dans l'éprouvette graduée ou dans un récipient taré.

Dans le cas de récipients examinés individuellement, le volume n'est pas inférieur au volume nominal.

RÉCIPIENTS MULTIDOSES

Pour l'examen des préparations injectables présentées en récipients multidoses dont l'étiquette spécifie qu'ils renferment un nombre spécifique de doses d'un volume indiqué, sélectionnez un récipient et procédez selon les indications données pour les récipients unidoses, en utilisant autant de seringues montées que de doses spécifiées.

Le volume libéré par chaque seringue n'est pas inférieur à la dose indiquée.

CARTOUCHES ET SERINGUES PRÉREMPLIES

Sélectionnez 1 seul récipient si le volume nominal est supérieur ou égal à 10 mL, 3 récipients si le volume nominal est supérieur à 3 mL et inférieur à 10 mL, ou 5 récipients si le volume nominal est inférieur ou égal à 3 mL. Transvasez la totalité du contenu de chaque récipient, sans vider l'aiguille, dans un récipient taré sec. Calculez le volume en millilitres en divisant la masse en grammes par la masse volumique.

Le volume mesuré de chacun des récipients n'est pas inférieur au volume nominal.

PRÉPARATIONS POUR PERFUSION

Sélectionnez un récipient. Transvasez le contenu dans une éprouvette graduée sèche d'une taille telle que le volume à mesurer occupe au moins 40 pour cent du volume nominal de l'éprouvette. Mesurez le volume transvasé.

Le volume mesuré n'est pas inférieur au volume nominal.