

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE L'ENVIRONNEMENT

F. 91 — 1387

4 AVRIL 1991. — Arrêté royal approuvant les révisions des monographies « Albumini humani solutio » et « Parenteralia » de la Pharmacopée Belge, sixième édition

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 2, modifié par la loi du 21 juin 1983;

Vu la loi du 4 juin 1969, portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 30 décembre 1960 instituant une nouvelle commission de la Pharmacopée, modifié par l'arrêté royal du 31 mars 1977;

Vu l'arrêté royal du 25 mars 1983 approuvant la Pharmacopée Belge, sixième édition;

Vu l'arrêté royal du 25 juin 1986 approuvant la première mise à jour de la Pharmacopée Belge, sixième édition;

Vu l'arrêté royal du 19 octobre 1990 approuvant la deuxième mise à jour de la Pharmacopée Belge, sixième édition;

Vu l'avis de la Commission de la Pharmacopée;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, modifié par les lois des 9 août 1980, 16 juin 1989 et 4 juillet 1989;

Vu l'urgence motivée par le fait qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article premier de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les textes contenus dans les résolutions AP-CSP (89) 6 et AP-CSP (89) 7 du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord Partiel) afin de permettre aux pharmaciens de préparer et de contrôler les médicaments selon les normes de qualité qui correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. Les monographies « Albumini humani solutio » (1990 — 255) et « Parenteralia » (1990 — 520), telles que reprises à l'annexe du présent arrêté sont approuvées et remplacent les monographies correspondantes (1987 — 255 et 1986 — 520), publiées dans la Pharmacopée Belge, sixième édition.

Art. 2. Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Motril, le 4 avril 1991.

BAUDOUIN

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,
Ph. BUSQUIN

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,
R. DELIZEE

MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID
EN LEEFMILIEU

N. 91 — 1387

4 APRIL 1991. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziening van de monografieën « Albumini humani solutio » en « Parenteralia » van de Belgische Farmacopée, zesde uitgave

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groot.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 2, gewijzigd door de wet van 21 juni 1983;

Gelet op de wet van 4 juni 1969, houdende goedkeuring van de overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopée, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 december 1960 houdende instelling van een nieuwe Farmacopée-Commissie, gewijzigd door het koninklijk besluit van 31 maart 1977;

Gelet op het koninklijk besluit van 25 maart 1983, houdende goedkeuring van de Belgische Farmacopée, zesde uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 25 juni 1986, houdende goedkeuring van de eerste aanvulling op de Belgische Farmacopée, zesde uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 19 oktober 1990, houdende goedkeuring van de tweede aanvulling op de Belgische Farmacopée, zesde uitgave;

Gelet op het advies van de Farmacopée-Commissie;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd door de wetten van 9 augustus 1980, 16 juni 1989 en 4 juli 1989;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid, gemotiveerd door het feit, dat in uitvoering van artikel 1, lid (b) van de overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopée, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de bepalingen zo snel mogelijk toe te passen die vervat zijn in resoluties AP-CSP (89) 6 en AP-CSP (89) 7 van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (gedeeltelijk akkoord), ten einde de apothekers in staat te stellen geneesmiddelen te bereiden en de controleren volgens kwaliteitsnormen die aangepast zijn aan de huidige wetenschappelijke kennis;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en van Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De monografieën « Albumini humani solutio » (1990 — 255) en « Parenteralia » (1990 — 520), opgenomen in bijlage bij het huidige besluit, zijn goedgekeurd en vervangen de overeenkomende monografieën (1987 — 255 en 1986 — 520), gepubliceerd in de Belgische Farmacopée, zesde uitgave.

Art. 2. Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid zijn, ieder wat hem betreft, belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Motril, 4 april 1991.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,
Ph. BUSQUIN

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,
R. DELIZEE

ANNEXE

ALBUMINI HUMANI SOLUTIO (1990-255)

Solution d'albumine humaine

La solution d'albumine humaine est une solution aqueuse de protéines obtenues à partir de plasma ou de sérum ou à partir de placentas normaux; les placentas sont congelés immédiatement après prélèvement. Le plasma, le sérum ou les placentas proviennent de donneurs en bonne santé qui doivent être reconnus, à la suite d'examens cliniques, d'essais de laboratoire effectués sur leur sang et après l'étude de leurs antécédents, indemnes d'agents décelables d'infections transmissibles par transfusion du sang ou de dérivés du sang. Des examens et des essais supplémentaires à effectuer peuvent être décidés par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions. Une recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B et une recherche d'anticorps de l'HIV sont effectuées par des techniques de sensibilité appropriée et les résultats doivent être négatifs dans les 2 cas.

Le plasma, le sérum ou les placentas obtenus à partir de donneurs qui ne satisfont pas aux exigences indiquées peuvent être utilisés comme matière première à condition qu'il soit démontré au Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions que le procédé de fractionnement élimine tout agent reconnu susceptible d'affecter la santé des sujets traités par la solution d'albumine humaine. La séparation de l'albumine est effectuée dans des conditions contrôlées, notamment de pH, de force ionique et de température de façon que, dans le produit final, 95 pour cent au moins des protéines totales soit de l'albumine.

La solution d'albumine humaine est préparée sous forme de solution concentrée contenant de 15,0 pour cent *m/V* à 25,0 pour cent *m/V* de protéines totales ou sous forme de solution isotonique contenant de 4,0 pour cent *m/V* à 5,0 pour cent *m/V* de protéines totales. Un stabilisant approprié protégeant la préparation des effets de chaleur, tel que le caprylate de sodium, peut être ajouté à une concentration appropriée, mais aucun conservateur antimicrobien ne doit être ajouté à aucune phase de la préparation. La solution est filtrée sur une membrane retenant les bactéries, puis répartie aseptiquement dans des récipients stériles qui sont ensuite fermés de façon à prévenir toute contamination. La solution dans son récipient final est chauffée à $60 \pm 0,5$ °C et maintenue à cette température pendant 10 h. Les récipients sont mis ensuite à incuber soit à 30-32 °C pendant 14 jours au moins, soit à 20-25 °C pendant 4 semaines au moins, puis examinés visuellement afin de déceler une éventuelle contamination microbienne.

CARACTÈRES

Liquide limpide, légèrement visqueux, pratiquement incolore ou très faiblement jaune selon la concentration en protéines.

IDENTIFICATION

- A. Effectuez sur la solution d'albumine humaine des essais de précipitation avec une gamme appropriée d'immunosérums spécifiques d'espèces⁽¹⁾. La solution contient des protéines d'origine humaine et donne des résultats négatifs avec les immunosérums spécifiques aux protéines plasmatiques d'autres espèces.

(1) Il est recommandé que l'essai soit effectué à l'aide d'immunosérums spécifiques des protéines plasmatiques de chaque espèce d'animal domestique couramment utilisée pour la préparation de produits d'origine biologique dans le pays producteur.

- B. Examinez la solution d'albumine humaine par une technique appropriée d'immunoélectrophorèse. A l'aide d'un immunosérum du sérum humain normal, comparez un sérum humain normal et la solution d'albumine humaine, tous deux dilués à une concentration de 1 pour cent *m/V* en protéines. Le composant principal de la solution d'albumine humaine correspond au composant principal du sérum humain normal. D'autres protéines plasmatiques peuvent être présentes en faibles quantités.
- C. L'électrophorégramme obtenu dans l'essai "Composition en protéines" différencie la solution d'albumine humaine de la solution de protéines plasmatiques humaines.

ESSAI

Détermination du pH (V.6.3.1). Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de chlorure de sodium R à 0,9 pour cent *m/V* jusqu'à une concentration de 1 pour cent *m/V* en protéines. Le pH de cette solution est de 6,7 à 7,3.

Protéines totales. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de chlorure de sodium R à 0,9 pour cent *m/V* jusqu'à obtention d'une solution contenant 15 mg environ de protéines dans 2 ml. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 ml de cette solution. Ajoutez 2 ml d'une solution de molybdate de sodium R à 7,5 pour cent *m/V*, 2 ml d'un mélange de 1 volume d'acide sulfurique exempt d'azote R et de 30 volumes d'eau. Agitez, centrifugez pendant 5 min, décantez le liquide surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le caillot après minéralisation par l'acide sulfurique (V.3.5.2). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25. La teneur en protéines n'est pas inférieure à 95 pour cent ni supérieure à 105 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

Composition en protéines. Opérez par électrophorèse de zone (V.6.21) en utilisant comme support des bandelettes de gel d'acétate de cellulose approprié et comme solution d'électrolyte de la solution tampon barbital pH 8,6 R1.

Solution à examiner. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de chlorure de sodium R à 0,9 pour cent *m/V* jusqu'à une concentration de 2 pour cent *m/V* en protéines.

Solution témoin. Diluez l'albumine humaine pour électrophorèse PBR dans une solution de chlorure de sodium R à 0,9 pour cent *m/V* jusqu'à une concentration de 2 pour cent *m/V* en protéines.

Déposez sur une bandelette 2,5 μ l de solution à examiner en bande de 10 mm ou déposez 0,25 μ l par millimètre si une bandelette plus étroite est utilisée. Sur une autre bandelette, déposez dans les mêmes conditions le même volume de solution témoin. Appliquez un champ électrique approprié tel que le composé qui se déplace le plus rapidement migre de 30 mm au moins. Traitez les bandelettes par de la solution de noir amido 10B R pendant 5 min, puis par un mélange de 10 volumes d'acide acétique glacial R et de 90 volumes de méthanol R pendant le temps strictement nécessaire pour obtenir la décoloration du support. Développez la transparence du support avec un mélange de 19 volumes d'acide acétique glacial R et de 81 volumes de méthanol R. Mesurez l'absorbance des bandes à 600 nm à l'aide d'un instrument donnant à cette longueur d'onde une réponse linéaire sur l'intervalle de mesure. Effectuez 3 fois la mesure sur chaque bandelette et calculez la moyenne des lectures sur chaque bandelette. Dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner, 5 pour cent au plus des protéines ont une mobilité différente de celle de la bande principale.

L'essai n'est valable que si, dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin, la proportion de protéines contenues dans la bande principale est comprise dans les limites indiquées dans la notice accompagnant la préparation de référence.

Polymères et agrégats. Opérez par chromatographie d'exclusion (V.6.20.5) en utilisant un gel constitué par du dextrane réticulé pour chromatographie R1.

Préparez une colonne de gel d'une longueur de 1 m et d'un diamètre de 25 mm. Diluez la solution d'albumine humaine, si nécessaire, dans la solution tampon pH 7,0 R jusqu'à une concentration en protéines de 4,0 pour cent *m/V* à 5,0 pour cent *m/V*. Déposez 2 ml de cette dilution sur la colonne et procédez à l'éluat avec la solution tampon pH 7,0 R à un débit de 20 ml par heure (4 ml/cm².h). Recueillez l'éluat par fractions de 4 ml environ et mesurez l'absorbance à 280 nm sur chacune de ces fractions. Réunissez les fractions correspondant à chaque pic. Effectuez le dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (V.3.5.2). Au maximum 5 pour cent de l'azote total est présent dans l'éluat qui contient les protéines non retenues.

Hème. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de chlorure de sodium R à 0,9 pour cent *m/V* jusqu'à une concentration en protéines de 1 pour cent *m/V*. Mesurez l'absorbance (V.6.19) à 403 nm en utilisant l'eau comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,15.

Phosphatase alcaline. Dans une cuve, maintenue à une température de 37,0 ± 0,2 °C, contenant un mélange de 0,5 ml de la solution d'albumine humaine et de 0,5 ml de solution tampon diéthanolamine pH 10,0 R, ajoutez 0,1 ml de solution de phosphate de nitrophényle R. En utilisant un spectrophotomètre muni d'un dispositif à enregistrement continu, enregistrez l'absorbance (V.6.19) à 405 nm pendant les 30 s au moins qui suivent l'addition de la solution de phosphate de nitrophényle R. A partir de l'augmentation de l'absorbance par minute ($\Delta A/\text{min}$), calculez l'activité à 37 °C de la phosphatase alcaline en unités par gramme de protéines à l'aide de l'expression :

$$118,3 (\Delta A/\text{min})/p$$

p = teneur en protéines exprimée en grammes par litre, déterminée dans l'essai "Protéines totales".

La solution d'albumine humaine contient au maximum 0,1 unité de phosphatase alcaline par gramme de protéines.

Potassium. Déterminez la teneur en potassium par photométrie de flamme (Procédé I, V.6.16). Mesurez l'intensité émise à 766 nm. La solution d'albumine humaine ne contient pas plus de 0,05 mmol de K par gramme de protéines.

Sodium. Déterminez la teneur en sodium par photométrie de flamme (Procédé I, V.6.16). Mesurez l'intensité émise à 589 nm. La solution d'albumine humaine contient au minimum 95 pour cent et au maximum 105 pour cent de la teneur en sodium indiquée sur l'étiquette et au maximum 160 mmol de Na par litre.

Stérilité (V.2.1.1). La solution d'albumine humaine satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (V.2.1.4). La solution d'albumine humaine satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 3 ml de solution à examiner, sans tenir compte de la teneur en protéines.

Toxicité anormale (V.2.1.5). La solution d'albumine humaine satisfait à l'essai de toxicité anormale des immunosérums et vaccins pour usage humain. Injectez 0,5 ml par souris et 5 ml par cobaye, sans tenir compte de la teneur en protéines.

La solution d'albumine humaine destinée à être administrée à des patients qui suivent un traitement par dialyse ou à des enfants prématurés satisfait également à l'essai suivant :

Aluminium. Opérez par spectrométrie d'absorption atomique (Procédé I, V.6.17), en utilisant un four comme générateur d'atomes.

Utilisez des récipients en matière plastique pour la préparation des solutions. Lavez l'appareillage avec de l'acide nitrique (20 pour cent m/V de HNO₃) avant l'emploi.

Solution à examiner. Utilisez la solution d'albumine humaine.

Solution de validation. Utilisez l'albumine humaine pour validation de l'essai de l'aluminium PBR.

Solutions de référence. Préparez une gamme appropriée de solutions de référence par addition de volumes appropriés de solution étalon à 10 ppm d'aluminium (Al) R à des volumes connus d'eau.

Diluez les solutions si nécessaire avec de l'acide nitrique (1 pour cent m/V de HNO₃) contenant 0,17 pour cent m/V de nitrate de magnésium R et 0,05 pour cent V/V d'octoxinol 10 R. Mesurez l'absorbance à 309,3 nm. L'essai n'est valable que si la teneur en aluminium trouvée pour l'albumine humaine pour validation de l'essai de l'aluminium PBR ne diffère pas de la valeur indiquée de plus de 20 pour cent.

La solution d'albumine humaine ne contient pas plus de 200 µg par litre d'aluminium (Al).

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2° C à 25° C.

Durée de validité. La durée de validité est comptée à partir de la date à laquelle la préparation a été chauffée à 60° C pendant 10 h. Elle est de 5 ans lorsque la préparation est conservée à 5 ± 3° C et de 3 ans lorsque la préparation est conservée à la température ambiante qui ne doit pas dépasser 25° C(1).

ÉTIQUETAGE

L'étiquetage est conforme aux prescriptions générales internationales et nationales régissant la matière.

L'étiquette du récipient indique :

- le nom de la préparation,
- le volume de la préparation,
- la teneur en protéines exprimée en grammes par litre,
- la teneur en sodium exprimée en millimoles par litre,

(1) Si la préparation est conservée sous azote dans un premier récipient qui est lui-même placé sous vide ou sous azote dans un deuxième récipient, la durée de validité peut être prolongée de 3 ans, sous réserve de l'autorisation du Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions.

- la mention que le produit ne doit pas être utilisé s'il est devenu trouble ou s'il s'est formé un dépôt,
- le nom et la concentration de toute substance ajoutée (par exemple les stabilisants),
- l'origine physiologique, veineuse ou placentaire, du produit,
- un avertissement qu'une fois entamé, le contenu du récipient doit être utilisé dans les 3 h et que tout produit non utilisé doit être rejeté,
- dans les cas appropriés, que la solution d'albumine humaine convient à l'administration à des patients qui subissent un traitement par dialyse et à des enfants prématurés.

VII.1.1. RÉACTIFS

Aluminium (nitrate d'). - $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (M_r 375,1). Nitrate d'aluminium monohydraté.

Cristaux déliquescents, très solubles dans l'eau et dans l'alcool, très peu solubles dans l'acétone.

Magnésium (nitrate de). - $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M_r 256,4). Nitrate de magnésium hexahydraté.

Cristaux incolores, limpides, déliquescents, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool.

VII.1.2 SOLUTIONS ÉTALONS POUR ESSAI LIMITE

Solution à 10 ppm d'aluminium (Al). Dissolvez dans de l'eau une quantité de nitrate d'aluminium R correspondant à 1,39 g de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ et complétez à 100,0 ml avec de l'eau; diluez au 1/100 avec de l'eau immédiatement avant l'emploi.

PARENTERALIA (1990-520)

Préparations pour usage parentéral

Les préparations pour usage parentéral sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Ces préparations se présentent notamment sous cinq formes pharmaceutiques : *Iniectabilia*, *Infundibilia*, *Parenteralia diluenda*, *Pulveres parenterales* et *Implantanda*.

Les exigences de cette monographie ne s'appliquent pas nécessairement au sang humain et aux produits dérivés du sang humain, aux produits immunologiques, aux préparations radioactives et aux prothèses à implanter. De plus, toute préparation individuelle pour administration parentérale peut être exemptée, dans certaines circonstances exceptionnelles justifiées et autorisées, de l'obligation de satisfaire à toute exigence particulière de cette monographie, par exemple certaines préparations pour usage vétérinaire.

Les préparations pour usage parentéral sont préparées par une méthode qui assure leur stérilité et évite la présence de contaminants et de pyrogènes ainsi que la croissance de micro-organismes.

La Pharmacopée prescrit des exigences particulières pour certaines substances pour préparations pour usage parentéral telle que l'eau pour préparations injectables.

De nombreuses préparations pour usage parentéral nécessitent l'emploi de substances auxiliaires, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation d'un principe actif, assurer une action antimicrobienne. Ces substances auxiliaires n'affectent pas l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable.

Les récipients destinés aux préparations pour usage parentéral sont fabriqués, dans la mesure du possible, dans un matériau :

- suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu, sauf dans le cas des implants et d'autres cas justifiés et autorisés,
- inactif vis-à-vis de la préparation avec laquelle il est en contact,
- dont la nature ne permet pas la diffusion dans ou à travers le matériau du récipient et l'introduction de matières étrangères dans la préparation.

Les préparations pour usage parentéral sont conditionnées en ampoules ou en flacons de verre (VI.2.1) ou dans d'autres récipients tels que les flacons et les poches en matière plastique (VI.2.2) et les seringues pré-remplies⁽¹⁾ dont l'étanchéité est assurée par des moyens appropriés. Les fermetures assurent l'étanchéité, empêchent la pénétration de micro-organismes et de tout autre agent de contamination et permettent habituellement, sans être déplacées, le prélèvement de tout ou partie du contenu. La matière plastique ou l'élastomère constituant cette fermeture présente une 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.

ESSAI

Endotoxines bactériennes (V.2.1.9). L'essai des endotoxines bactériennes peut remplacer celui des pyrogènes dans les cas suivants :

- Pour une préparation faisant l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée, l'essai peut être prescrit dans cette monographie.
- Pour une préparation faisant l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée nationale d'un des Etats membres, le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions détermine si l'essai est prescrit et, dans l'affirmative, les conditions et exigences de l'essai après validation appropriée.
- Dans les autres cas, les conditions de l'essai et les exigences sont autorisées par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions.
- Lorsqu'un essai d'endotoxines bactériennes est prescrit ou autorisé, il n'est pas nécessaire de prévoir un essai des pyrogènes, à moins de circonstances particulières justifiées.

Stérilité (V.2.1.1). Les préparations pour usage parentéral satisfont à l'essai de stérilité.

(1) Répondant aux exigences de l'Autorité nationale du pays dans lequel la préparation est utilisée.

ÉTIQUETAGE

L'étiquetage est conforme aux prescriptions générales internationales et nationales régissant la matière.

Des exigences supplémentaires à celles de la présente monographie peuvent être imposées par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions pour des cas particuliers ne figurant pas dans la Pharmacopée.

INIECTABILIA

Préparations injectables

Les préparations injectables sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles. Elles sont préparées de façon à permettre la dissolution, l'émulsion ou la dispersion des principes actifs et des substances auxiliaires éventuelles ajoutées dans l'eau pour préparations injectables, dans un liquide non aqueux approprié, ou dans un mélange de ces deux véhicules.

Les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions injectables ne présentent pas de signe de séparation de phases. Le diamètre des globules de la phase dispersée des émulsions destinées à l'administration intraveineuse est contrôlé en fonction de l'utilisation de la préparation.

Les suspensions injectables peuvent présenter un sédiment : dans ce cas, celui-ci est facilement dispersible par agitation et la suspension reste suffisamment stable pour permettre un prélèvement homogène.

Préparations unidoses. Le volume de la préparation injectable contenue dans un récipient unidosé correspond à une quantité de préparation suffisante pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale.

Préparations multidoses. Les préparations aqueuses multidoses contiennent un conservateur antimicrobien approprié en concentration convenable, sauf si la préparation elle-même a des propriétés antimicrobiennes suffisantes.

Lorsqu'il est nécessaire de présenter une préparation pour usage parentéral dans des récipients multidoses, les précautions à prendre pour son administration et tout particulièrement pour sa conservation entre les prélèvements successifs sont indiquées.

Conservateur antimicrobiens. Les préparations aqueuses, qui sont préparées dans des conditions aseptiques et qui ne peuvent pas être soumises à une stérilisation dans leurs récipients définitifs, peuvent contenir un conservateur antimicrobien approprié en concentration convenable.

Les conservateurs antimicrobiens ne doivent pas être ajoutés lorsque :

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

De telles préparations sont conditionnées en récipients unidoses.

ESSAI

Uniformité de teneur (V.5.2.2). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les préparations injectables présentées en unités de prise sous forme de suspensions, dont la teneur en principe actif est inférieure à 2 mg ou dans lesquelles le principe actif représente moins de 2 pour cent de la masse totale, satisfont à l'essai d'uniformité de teneur des préparations présentées en unités de prise. Si la préparation contient plusieurs principes actifs, l'essai ne s'applique qu'à ceux qui correspondent aux conditions indiquées ci-dessus. Cet essai n'est pas exigé pour les préparations polyvitaminées et celles d'oligo-éléments.

Pyrogènes (V.2.1.4). Lorsque le volume de la préparation à injecter en une seule fois est égal ou supérieur à 15 ml, et qu'un essai des endotoxines bactériennes n'est ni prescrit, ni autorisé, la préparation satisfait à l'essai des pyrogènes sauf exception justifiée et autorisée. Lorsque le volume de la préparation à injecter en une seule fois est inférieur à 15 ml, que l'étiquette porte la mention "apyrogène" et qu'un essai d'endotoxines bactériennes n'est ni prescrit ni autorisé, la préparation satisfait à l'essai des pyrogènes.

Dans le cas des préparations pour usage vétérinaire, des exigences particulières peuvent être prescrites, adaptées aux espèces animales auxquelles les préparations sont destinées.

INFUNDIBILIA**Préparations injectables pour perfusion**

Les préparations injectables pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume.

Les préparations injectables pour perfusion ne sont pas additionnées de conservateur antimicrobien.

Les solutions injectables pour perfusion, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules:

Les émulsions pour perfusion intraveineuse ne présentent pas de signe de séparation de phases. Le diamètre de globules de la phase dispersée des émulsions pour perfusion intraveineuse est contrôlé en fonction de l'utilisation de la préparation.

ESSAI

Pyrogènes (V.2.1.4). Lorsqu'un essai des endotoxines bactériennes n'est ni prescrit, ni autorisé, les préparations injectables pour perfusion satisfont à l'essai des pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. Injectez à chaque lapin 10 ml de la préparation par kilogramme de masse corporelle, sauf exception justifiée et autorisée.

Dans le cas des préparations pour usage vétérinaire, des exigences particulières sont prescrites, adaptées aux espèces animales auxquelles les préparations sont destinées.

PARENTERALIA DILUENDA

Préparations à diluer pour usage parentéral

Les préparations à diluer pour usage parentéral sont des solutions concentrées et stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées dans un liquide approprié avant l'administration. Après dilution, elles satisfont aux exigences des préparations injectables ou des préparations injectables pour perfusion.

ESSAI

Pyrogènes (V.2.1.4). Lorsqu'un essai des endotoxines bactériennes n'est ni prescrit, ni autorisé, les préparations à diluer pour usage parentéral satisfont à l'essai des pyrogènes effectué dans les mêmes conditions que celles qui sont prescrites pour les préparations injectables ou les préparations injectables pour perfusion, après dilution au volume approprié.

PULVERES PARENTERALES

Poudres pour usage parentéral

Les poudres pour usage parentéral sont des substances solides et stériles, 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. Des substances cryodesséchées pour usage parentéral sont classées dans cette catégorie. Après dissolution ou dispersion, la préparation satisfait aux exigences des préparations injectables ou des préparations injectables pour perfusion.

ESSAI

Uniformité de teneur (V.5.2.2). Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les poudres pour usage parentéral, dont la teneur en principe actif est inférieure à 2 mg ou dans lesquelles le principe actif représente moins de 2 pour cent de la masse totale ou si la masse de la préparation est égale ou inférieure à 40 mg, satisfont à l'essai d'uniformité de teneur des préparations présentées en unités de prise.

Si la poudre pour usage parentéral contient plusieurs principes actifs, l'essai ne s'applique qu'à ceux qui correspondent aux conditions indiquées ci-dessus. Cet essai n'est pas exigé pour les préparations polyvitaminées et celles d'oligo-éléments. Lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est prescrit pour tous les principes actifs, l'essai d'uniformité de masse n'est pas exigé.

Uniformité de masse (V.5.2.1). Les poudres pour usage parentéral satisfont à l'essai d'uniformité de masse des préparations présentées en unités de prise.

Pyrogènes (V.2.1.4). Lorsqu'un essai des endotoxines bactériennes n'est ni prescrit, ni autorisé, les poudres pour usage parentéral satisfont à l'essai des pyrogènes effectué dans les mêmes conditions que celles qui sont prescrites pour les préparations injectables ou les préparations injectables pour perfusion, après dissolution ou suspension dans un volume approprié de liquide.

IMPLANTANDA
Implants

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

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 4 avril 1991.

BAUDOIN

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,
Ph. BUSQUIN

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,
R. DELIZEE

BIJLAGE**ALBUMINI HUMANI SOLUTIO (1990 - 255)****Oplossing van menselijke albumine**

Albumini humani solutio is een waterige oplossing van eiwitten, verkregen uit plasma of serum of uit normale, onmiddellijk na inzameling diepgevroren placentas. Het plasma, het serum of de placenta's moeten afkomstig zijn van donors, die in goede gezondheid verkeren en waarvan aan de hand van klinische testen en laboratoriumonderzoeken, uitgevoerd op hun bloed en na studie van het medisch dossier, moet aangetoond worden dat geen waarneembare infectie-agentia voorkomen die door transfusie van bloed en bloedbestanddelen kunnen overgedragen worden. De Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft kan bijkomende uit te voeren testen en onderzoeken eisen. Een onderzoek op het oppervlakte-antigeen van hepatitis B en een onderzoek op HIV-antilichamen wordt uitgevoerd met behulp van technieken met een geschikte gevoeligheid en de resultaten moeten in beide gevallen negatief zijn.

Het plasma, het serum of de placenta's afkomstig van donors die niet aan de gestelde voorwaarden voldoen, kunnen als uitgangsmateriaal gebruikt worden op voorwaarde dat aan de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft, aangetoond kan worden dat de fractioneringsmethode elk bekend bestanddeel verwijdert, dat de gezondheid van personen, behandeld met oplossing van menselijke albumine, zou kunnen aantasten. De scheiding van albumine wordt uitgevoerd onder gecontroleerde omstandigheden, in het bijzonder wat betreft pH, ionensterkte en temperatuur, zodanig dat in het eindprodukt niet minder dan 95 procent van de totale eiwitten uit albumine bestaat.

Oplossing van menselijke albumine wordt bereid als een geconcentreerde oplossing bevattende 15,0 procent *m/V* tot 25,0 procent *m/V* totale eiwitten of als een isotone oplossing bevattende 4,0 procent *m/V* tot 5,0 procent *m/V* totale eiwitten. Een geschikte stabilisator, die het preparaat beschermt tegen de invloed van warmte, zoals natriumcaprylaat, mag toegevoegd worden in een geschikte concentratie, doch geen enkel antimicrobieel bewaarmiddel mag tijdens geen enkele fase van de bereiding toegevoegd worden. De oplossing wordt gefiltreerd door een bacteriefilter en vervolgens aseptisch verdeeld in steriele recipiënten, die daarna gesloten worden zodat elke besmetting uitgesloten wordt. De oplossing wordt in de uiteindelijke recipiënt verwarmd bij $60 \pm 0,5$ °C en bij deze temperatuur bewaard gedurende 10 uur. De recipiënten worden vervolgens geïncubeerd ofwel bij 30-32 °C gedurende ten minste 14 dagen, ofwel bij 20-25 °C gedurende ten minste 4 weken en daarna visueel beoordeeld om eventuele microbiële besmetting op te sporen.

KENMERKEN

Heldere, licht viskeuze vloeistof, nagenoeg kleurloos of zeer zwak geel gekleurd naargelang de eiwitconcentratie.

IDENTITEIT

A. Voer precipitatiereacties uit op de te onderzoeken oplossing, met gebruik van een geschikte reeks speciesspecifieke immunosera¹. Het preparaat bevat eiwitten van menselijke oorsprong en geeft negatieve resultaten met immunosera die specifiek zijn voor plasma-eiwitten van andere species.

B. Onderzoek met behulp van een geschikte immunoelektroforesetechniek. Vergelijk normaal menselijk serum met de te onderzoeken oplossing, beide verdund tot een concentratie van 1 procent *m/V* aan eiwitten; gebruik immunoserum tegen normaal menselijk serum. Het hoofdbestanddeel van de te onderzoeken oplossing komt overeen met het hoofdbestanddeel van normaal menselijk serum. De te onderzoeken oplossing mag kleine hoeveelheden van andere plasma-eiwitten bevatten.

C. Het elektroforetogram verkregen in het onderzoek "Eiwitsamenstelling" onderscheidt het te onderzoeken preparaat van de oplossing van menselijke plasma-eiwitten.

ZUIVERHEID

pH (V.6.3.1) : Verdun de te onderzoeken oplossing met 0,9 procent *m/V* oplossing van natriumchloride R tot een concentratie van 1 procent *m/V* aan eiwitten. De pH van de oplossing bedraagt 6,7 tot 7,3.

Totaal eiwitgehalte : Verdun de te onderzoeken oplossing met 0,9 procent *m/V* oplossing van natriumchloride R tot een concentratie van ongeveer 15 mg eiwitten per 2 ml. Breng 2,0 ml van deze oplossing in een rondbodemcentrifugeerbuis en voeg toe 2 ml 7,5 procent *m/V* oplossing van natrium-molybdaat R en 2 ml van een mengsel van 1 vol. dL stikstofvrij zwavelzuur

¹ Het is aan te bevelen het onderzoek uit te voeren met immunosera die specifiek zijn voor plasma-eiwitten van elke huisdiersoort, die in het desbetreffende land gewoonlijk gebruikt wordt voor de bereiding van producten van biologische oorsprong.

R en 30 vol. dln. water. Schud, centrifugeer gedurende 5 min, giet de bovenstaande vloeistof af en laat de omgekeerde buis uitlekken op een filtreerpapier. Voer op de rest de bepaling uit van stikstof na mineralisatie met zwavelzuur (V.3.5.2). Bereken het eiwitgehalte door het resultaat te vermenigvuldigen met 6,25. De oplossing bevat niet minder dan 95 procent en niet meer dan 105 procent van de hoeveelheid eiwitten, vermeld op het etiket.

Eiwitsamenstelling : Onderzoek met behulp van zone elektroforese (V.6.21) ; gebruik strookjes van geschikt cellulose-acetaatgel als drager en bufferoplossing (barbital) pH 8,6 RI als elektrolytoplossing.

Te onderzoeken oplossing : Verdun de te onderzoeken oplossing met 0,9 procent m/V oplossing van natriumchloride R tot een concentratie van 2 procent m/V aan eiwitten.

Vergelijkingsoplossing : Verdun menselijke albumine voor elektroforese BRP met 0,9 procent m/V oplossing van natriumchloride R tot een concentratie van 2 procent m/V aan eiwitten.

Breng op een strookje 2,5 μ l te onderzoeken oplossing, onder vorm van een band van 10 mm, of 0,25 μ l per millimeter indien smallere strookjes worden gebruikt. Breng op een ander strookje op dezelfde wijze hetzelfde volume van de vergelijkingsoplossing. Leg een geschikt elektrisch veld aan zodanig dat de snelst migrerende band ten minste 30 mm aflegt. Behandel de strookjes met amidozwart 10 B oplossing R gedurende 5 min. Ontkleur vervolgens met een mengsel van 10 vol. dln. sterk azijnzuur R en 90 vol. dln. methanol R tot de drager juist kleurloos is. Maak de strookjes doorzichtig met een mengsel van 19 vol. dln. sterk azijnzuur R en 81 vol. dln. methanol R. Meet de absorptie van de banden bij 600 nm met gebruik van een toestel dat bij deze golflengte een rechtlijnig respons geeft in het meetgebied. Voer drie metingen uit per strookje en bereken het gemiddelde voor elk strookje. Niet meer dan 5 procent van de eiwitten op het elektroforetogram verkegen met de te onderzoeken oplossing vertonen een mobiliteit die afwijkt van deze van de hoofdband. Het onderzoek is slechts geldig indien op het elektroforetogram verkregen met de vergelijkingsoplossing de eiwitverhouding van de hoofdband binnen de grenzen ligt die vermeld zijn op de bijsluiter van het vergelijkingspreparaat.

Polymeren en aggregaten : Onderzoek met behulp van exclusiechromatografie (V.6.20.5); gebruik een gel bestaande uit dwarsgebonden dextraan voor chromatografie RI.

Bereid een kolom van het gel met een lengte van 1 m en een diameter van 25 mm. Verdun indien nodig de te onderzoeken oplossing met bufferoplossing pH 7,0 R tot een eiwitconcentratie van 4,0 procent m/V tot 5,0 procent m/V. Breng 2 ml van deze oplossing op de kolom en elueer met bufferoplossing pH 7,0 R met een debiet van 20 ml per uur (4 ml/cm²/uur). Vang het eluaat op in fracties van 4 ml en meet van elke fractie de absorptie bij 280 nm. Verzamel de fracties die overeenstemmen met elke piek. Voer de bepaling uit van stikstof na mineralisatie met zwavelzuur (V.3.5.2). In het eluaat dat de niet weerhouden eiwitten bevat, is niet meer dan 5 procent van de totale hoeveelheid stikstof aanwezig.

Alkalische fosfatase : Breng in een cuvet 0,5 ml te onderzoeken oplossing en 0,5 ml bufferoplossing (diëthanolamine) pH 10,0 R. Breng op 37,0 \pm 0,2 °C en voeg toe 0,1 ml nitrofenylfosfaatoplossing R. Registreer continu met een spectrofotometer de absorptie (V.6.19) bij 405 nm gedurende ten minste 30 s vanaf het toevoegen van de nitrofenylfosfaatoplossing R. Bereken uit de

absorptietoename per minuut (A/min) de activiteit van de alkalische fosfatase bij 37 °C, uitgedrukt in eenheden per gram eiwit, met de volgende formule :

$$\frac{118,3 (A/min)}{p}$$

p = eiwitgehalte uitgedrukt in gram per liter, bepaald in het onderzoek "Totaal eiwitgehalte".

De oplossing bevat niet meer dan 0,1 eenheid alkalische fosfatase per gram eiwit.

Heem : Verdun de te onderzoeken oplossing met 0,9 procent m/V oplossing van natriumchloride R tot een eiwitconcentratie van 1 procent m/V . Meet de absorptie (V.6.19) bij 403 nm met gebruik van water als compensatievloeistof. De absorptie is niet groter dan 0,15.

Kalium : Bepaal het kaliumgehalte met vlamfotometrie. (Methode I, V.6.16). Meet de uitgezonden intensiteit bij 766 nm. De oplossing bevat niet meer dan 0,05 mmol K per gram eiwit.

Natrium : Bepaal het natriumgehalte met vlamfotometrie (Methode I, V.6.16). Meet de uitgezonden intensiteit bij 589 nm. De oplossing bevat niet minder dan 95 procent en niet meer dan 105 procent van het natriumgehalte, vermeld op het etiket, en niet meer dan 160 mmol Na per liter.

Steriliteit (V.2.1.1) : De oplossing voldoet aan het onderzoek op steriliteit.

Pyrogenen (V.2.1.4) : De oplossing voldoet aan het onderzoek op pyrogenen. Spuit in bij elk konijn per kilogram lichaamsmassa 3 ml te onderzoeken oplossing, zonder rekening te houden met het eiwitgehalte.

Abnormale toxiciteit (V.2.1.5) : De oplossing voldoet aan het onderzoek op abnormale toxiciteit van immuunsera en vaccins voor humaan gebruik. Spuit in bij elke muis 0,5 ml en bij elke cavia 5 ml, zonder rekening te houden met het eiwitgehalte.

Oplossing van menselijke albumine, bestemd om toegediend te worden aan patiënten die een dialysebehandeling volgen of aan vroeggeboren kinderen, voldoet bovendien aan volgend onderzoek :

Aluminium : Bepaal het aluminiumgehalte door atoomabsorptiespectrofotometrie (Methode I, V. 6.17), gebruik een brander als atomenbron.

Gebruik plastieken recipiënten voor de bereiding van de oplossingen. Was de apparatuur vóór gebruik met salpeterzuur (20 procent m/V HNO_3)

Te onderzoeken oplossing : Gebruik de oplossing van menselijke albumine.

Validatie-oplossing : Gebruik menselijke albumine voor validatie van het onderzoek van aluminium BRP.

Referentie-oplossing : Bereid een geschikte verdunningsreeks van referentie-oplossingen door verdunnen van geschikte volumes. Standaardoplossing 10 ppm aluminium (Al) R met gekende volumes water.

Verdun, indien nodig, de oplossingen met salpeterzuur (1 procent m/V HNO_3), bevattende 0,17 procent m/V magnesiumnitraat R en 0,05 procent V/V octoxinol 10 R. Meet de absorptie bij 309,3 nm. Het onderzoek is enkel

geldig indien het gevonden resultaat voor menselijke albumine voor validatie van het onderzoek van aluminium BRP niet meer dan 20 procent verschilt van de aangegeven waarde.

Oplossingen van menselijke albumine bevatten niet meer dan 200 mg aluminium (Al) per liter.

BEWARING

Buiten invloed van licht, bij een temperatuur van 2 °C tot 25 °C.

Houdbaarheidstermijn : De houdbaarheidstermijn wordt berekend vanaf de datum waarop het preparaat verwarmd werd bij 60 °C gedurende 10 uur. De houdbaarheidstermijn bedraagt 5 jaar indien het preparaat bewaard wordt bij 5 ± 3 °C en 3 jaar indien het preparaat bewaard wordt bij kamertemperatuur, niet hoger dan 25 °C.¹

ETIKETTERING

De etikettering is in overeenstemming met de desbetreffende nationale en internationale voorschriften. Het etiket op de recipiënt vermeldt :

- de naam van het preparaat,
- het volume van het preparaat,
- het eiwitgehalte uitgedrukt in gram per liter,
- het natriumgehalte uitgedrukt in m mol per liter,
- de aanduiding dat het produkt niet gebruikt mag worden indien het troebel geworden is of indien er een neerslag gevormd werd,
- de naam en de concentratie van elke toegevoegde stof (bijvoorbeeld stabilisatoren),
- de fysiologische oorsprong (veneus of placentair) van het produkt,
- de waarschuwing dat, eens geopend, de inhoud van de recipiënt gebruikt moet worden binnen de 3 uur en dat elke niet gebruikte hoeveelheid nadien moet verworpen worden,
- in voorkomend geval, dat de oplossing van menselijke albumine geschikt is voor toediening aan patiënten die een dialyse ondergaan en aan vroeggeboren kinderen.

VIL1.1. REAGENTIA

Aluminiumnitraat - $Al(NO_3)_3 \cdot 9 H_2O$ (M_r 375,1). Aluminiumnitraatnonahydraat.

Vervloeiende kristallen, zeer gemakkelijk oplosbaar in water en alcohol, zeer moeilijk oplosbaar in aceton.

¹ Indien het preparaat bewaard wordt in een recipiënt die zelf in het luchtleedig of onder stikstof geplaatst wordt in een tweede recipiënt, kan de houdbaarheidstermijn met 3 jaar verlengd worden, onder voorbehoud van toelating door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft.

Magnesiumcitraat. — $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (M_r 256,4). Magnesiumnitraathexahydraat.

Kleurloze, heldere, vervloeiende kristallen, zeer gemakkelijk oplosbaar in water, gemakkelijk oplosbaar in alcohol.

VII.1.2. STANDAARDOPLOSSINGEN VOOR GRENSREACTIES

Oplossing 10 ppm aluminium (Al). Los op in water een hoeveelheid aluminiumnitraat R die overeenstemt met 1,39 g $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ en verdun tot 100,0 ml met water

PARENTERALIA (1990 - 520)

Preparaten voor parenterale toediening

Parenteralia zijn steriele preparaten bestemd om aan het menselijk of dierlijk lichaam te worden toegediend als inspuiting, infuus of implantatie. Deze preparaten komen in hoofdzaak onder vijf toedieningsvormen voor: *Injectabilia*, *Infundibilia*, *Parenteralia diluenda*, *Pulveres parenterales* en *Implantanda*.

De eisen in deze monografie zijn niet noodzakelijk van toepassing op menselijk bloed en derivaten, op immunologische preparaten, op radioactieve preparaten en prothesen voor inplanting. Daarenboven kan elke individuele, parenterale toedieningsvorm in uitzonderlijke, verantwoorde gevallen, waarvoor machtiging is verleend, vrijgesteld worden te voldoen aan elke bijzondere eis van deze monografie, zoals bijvoorbeeld bepaalde preparaten voor diergeneeskundig gebruik.

Preparaten voor parenterale toediening worden op een wijze bereid die hun steriliteit verzekert en aanwezigheid van verontreinigingen en pyrogenen en ook groei van micro-organismen voorkomt.

De Farmacopee stelt bijzondere eisen aan bepaalde produkten voor parenterale toediening, zoals water voor injecties.

Bij veel preparaten voor parenterale toediening is toevoeging van hulpstoffen noodzakelijk, bijvoorbeeld om de oplossing isotoon met bloed te maken, om de pH in te stellen, om de oplosbaarheid te verhogen, om bewaring van werkzame bestanddelen of een antimicrobiële werking te verzekeren. Deze hulpstoffen beïnvloeden de beoogde therapeutische activiteit niet nadelig en brengen in de gebruikte concentratie geen toxische verschijnselen of plaatselijke irritatie teweeg.

De *recipiënten* bestemd voor preparaten voor parenterale toediening worden, zo mogelijk, uit materieel vervaardigd:

- dat voldoende doorzichtig is om een visuele beoordeling van de inhoud mogelijk te maken, met uitzondering van implantatiepreparaten en andere, verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend,
- dat inert is voor het preparaat waarmee het in aanraking komt,
- waarvan de aard geen diffusie in of door de wand van de recipiënt en geen afgifte van vreemde bestanddelen toelaat.

Preparaten voor parenterale toediening zijn verpakt in glazen ampullen, flessen (VI.2.1) of andere recipiënten zoals flessen en zakken in plastic (VI.2.2) en vooraf gevulde injectiespuiten¹ waarvan de ondoorlaatbaarheid op geschikte wijze verzekerd is. De sluiting is zodanig dat een goede afdichting verzekerd is, dat geen micro-organismen of andere besmettelijke stoffen kunnen binnendringen en dat de afname van de volledige inhoud of een deel ervan mogelijk is zonder dat de sluiting weggenomen wordt. De plasticen materialen of elastomeren waaruit de sluiting is vervaardigd bieden voldoende weerstand en zijn elastisch genoeg om het doorsteken van een naald mogelijk te maken, waarbij zo weinig mogelijk deeltjes worden afgegeven. De sluitingen van recipiënten van preparaten voor meervoudige toediening zijn voldoende elastisch om de sluiting te verzekeren na het terugtrekken van de naald.

ONDERZOEK

Bacteriële endotoxinen (V.2.19) : Het onderzoek op bacteriële endotoxinen kan het onderzoek op pyrogenen vervangen in de volgende gevallen :

- Voor een preparaat beschreven in een monografie van de Farmacopee kan het onderzoek voorgeschreven zijn in deze monografie.
- Voor een preparaat, beschreven in een monografie van de nationale farmacopee van een lidstaat, bepaalt de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft of het onderzoek voorgeschreven is en, zo ja, de voorwaarden en de eisen van het onderzoek na geschikte validatie.
- In de andere gevallen zijn de voorwaarden van het onderzoek en de eisen toegelaten door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft.
- Wanneer een onderzoek op bacteriële endotoxinen voorgeschreven is, is het niet nodig een onderzoek op pyrogenen te voorzien tenzij bijzondere omstandigheden dit vereisen.

Steriliteit (V.2.1.1.) : Preparaten voor parenterale toediening voldoen aan het onderzoek op steriliteit.

ETIKETTERING

De etikettering is in overeenstemming met de desbetreffende nationale reglementen en internationale overeenkomsten.

Bijkomende eisen, buiten diegene vermeld in deze monografie, kunnen worden opgelegd door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft voor bijzondere gevallen die niet in de Farmacopee zijn opgenomen.

INIECTABILIA

Preparaten voor injectie

Iniectabilia zijn steriele oplossingen, emulsies of suspensies. Zij worden bereid door de werkzame bestanddelen en de eventueel toegevoegde hulpstoffen op te lossen, te emulgeren of te suspenderen in water voor injecties of in een geschikte, niet-waterige vloeistof of in een mengsel van beide.

Oplossingen voor injectie zijn bij onderzoek onder een passende belichting helder en nagenoeg vrij van deeltjes.

¹ Beantwoorden aan de eisen opgelegd door de Nationale Autoriteit van het land waar het produkt gebruikt wordt.

Emulsies voor injectie vertonen geen tekenen van fasescheiding. De diameter van de deeltjes van de verdeelde fase van emulsies bestemd voor intraveneuze toediening is onderzocht in functie van het gebruik van het preparaat.

Suspensies voor injectie mogen een bezinksel bevatten dat gemakkelijk verdeeld wordt door schudden. De verkregen suspensie is voldoende stabiel zodat een homogene dosis uit de recipiënt kan worden genomen.

Preparaten voor enkelvoudige toediening : Het volume van het in te spuiten preparaat voor enkelvoudige toediening is voldoende om de afname en de toediening van de nominale dosis door een normale techniek mogelijk te maken.

Preparaten voor meervoudige toediening : Waterige preparaten voor meervoudige toediening bevatten een geschikt antimicrobieel bewaarmiddel in een gepaste concentratie, behalve wanneer het preparaat zelf antimicrobiële eigenschappen bezit.

Wanneer het nodig blijkt een preparaat voor parenterale toediening in recipiënten voor meervoudige toediening af te leveren, zijn de in acht te nemen voorzorgen voor zijn toediening en meer in het bijzonder voor zijn bewaring tussen de opeenvolgende afnamen vermeld.

Antimicrobiële bewaarmiddelen : Waterige preparaten die bereid zijn onder aseptische voorwaarden en die niet kunnen worden gesteriliseerd in de recipiënten waarin zij worden afgeleverd, mogen een geschikt antimicrobieel bewaarmiddel bevatten in een gepaste concentratie.

Er worden geen antimicrobiële bewaarmiddelen toegevoegd wanneer :

- het volume dat in één keer wordt ingespoten groter is dan 15 ml, behoudens verantwoorde gevallen,
- de preparaten bestemd zijn om ingespoten te worden langs wegen die, om medische redenen, het toevoegen van een antimicrobieel bewaarmiddel niet toelaten, zoals de intracisternale weg of elke andere weg die met de cerebrospinale vloeistof in aanraking komt, of nog de intra- of retro-oculaire weg.

Dergelijke preparaten moeten in recipiënten voor enkelvoudige toediening worden verdeeld.

ONDERZOEK

Gelijkmatigheid van gehalte (V.5.2.2): Tenzij anders is voorgeschreven of behouden verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend, voldoen preparaten voor injectie voor enkelvoudige toediening onder vorm van suspensies, waarvan de massa van het werkzaam bestanddeel minder bedraagt dan 2 mg of minder bedraagt dan 2 procent van de totale massa, aan het onderzoek op gelijkmatigheid van gehalte van preparaten voor enkelvoudige toediening. Wanneer het preparaat meerdere werkzame bestanddelen bevat, is het onderzoek slechts toepasselijk op die werkzame bestanddelen die met bovenvermelde voorwaarden overeenstemmen. Het onderzoek is niet vereist voor polyvitaminepreparaten en bereidingen met olieoëlementen.

Pyrogenen (V.2.1.4): Indien het volume van het in te spuiten preparaat voor enkelvoudige toediening gelijk is of groter dan 15 ml en een onderzoek op bacteriële endotoxinen noch voorgeschreven of toegelaten is, voldoet het preparaat aan het onderzoek op pyrogenen, behoudens verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend. Indien het volume kleiner is dan 15 ml en het etiket vermeldt dat het preparaat pyrogeenvrij is en een onderzoek op bacteriële endotoxinen noch voorgeschreven of toegelaten is, voldoet het preparaat aan het onderzoek op pyrogenen.

Bijzondere eisen kunnen worden voorgeschreven voor preparaten voor diergeneeskundig gebruik, aangepast aan de diersoort waarvoor het preparaat bestemd is.

INFUNDIBILIA

Injectiepreparaten voor infusie

Infundibilia zijn steriele, pyrogeenvrije, waterige oplossingen of emulsies met water als uitwendige fase, gewoonlijk isotoon met bloed gemaakt. Zij zijn hoofdzakelijk bestemd om in grote volumes te worden toegediend.

Injectiepreparaten voor infusie bevatten geen antimicrobiële bewaarmiddelen.

Injectieoplossingen voor infusie zijn bij onderzoek onder een passende belichting helder en nagenoeg vrij van deeltjes.

Emulsies voor intraveneuze infusie vertonen geen tekenen van fasescheiding. De diameter van de deeltjes van de verdeelde fase van emulsies voor intraveneuze infusie wordt onderzocht in functie van het gebruik van het preparaat.

ONDERZOEK

Pyrogenen (V.2.1.4): Wanneer een onderzoek op bacteriële endotoxinen noch voorgeschreven of toegelaten is en behoudens verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend, voldoen injectiepreparaten voor infusie aan het onderzoek op pyrogenen. Injecteer bij elk konijn 10 ml preparaat per kilogram lichaamsmassa, behoudens verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend.

Bijzondere eisen kunnen worden voorgeschreven voor preparaten voor diergeneeskundig gebruik, aangepast aan de diersoort waarvoor het preparaat bestemd is.

PARENTERALIA DILUENDA

Parenterale preparaten bestemd om verdund te worden

Parenteralia diluenda zijn geconcentreerde, steriele oplossingen bestemd om na verdunning ingespoten of als infuus toegediend te worden. Voor toediening worden zij verdund met een geschikte vloeistof. Na verdunning voldoen zij aan de eisen gesteld aan preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

ONDERZOEK

Pyrogenen (V.2.1.4): Wanneer een onderzoek op bacteriële endotoxinen noch voorgeschreven of toegelaten is, voldoen parenterale preparaten bestemd om verdund te worden na verdunning tot een geschikt volume aan het onderzoek op pyrogenen als voorgeschreven voor preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

PULVERES PARENTERALES

Poeders voor parenterale toediening

Pulveres parenterales zijn steriele, vaste stoffen, verdeeld over de uiteindelijke recipiënten. Na schudden met het voorgeschreven volume van een geschikte, steriele vloeistof geven zij snel een heldere oplossing, die nagenoeg vrij is van deeltjes of een gelijkmatige suspensie. Gevriesdroogde stoffen voor parenterale toediening behoren tot deze groep. Na oplossen of verdelen voldoet het preparaat aan de eisen gesteld aan preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

ONDERZOEK

Gelijkmatigheid van gehalte (V.5.2.2): Tenzij anders is voorgeschreven of behoudens verantwoorde gevallen waarvoor machtiging is verleend, voldoen poeders voor parenterale toediening waarvan de massa van het werkzaam bestanddeel minder bedraagt dan 2 mg of minder bedraagt dan 2 procent van de totale massa of waarvan de massa van het preparaat gelijk is aan of kleiner is dan 40 mg, aan het onderzoek op gelijkmatigheid van gehalte van preparaten voor enkelvoudige toediening.

Wanneer het preparaat meerdere werkzame bestanddelen bevat, is het onderzoek slechts toepasselijk op die werkzame bestanddelen die met bovenvermelde voorwaarden overeenstemmen. Het onderzoek is niet vereist voor polyvitaminepreparaten en bereidingen met oligoëlementen. Wanneer het onderzoek op gelijkmatigheid van gehalte voorgeschreven wordt voor al de werkzame bestanddelen, is het onderzoek op gelijkmatigheid van massa niet vereist.

Gelijkmatigheid van massa (V.5.2.1): Poeders voor parenterale toediening voldoen aan het onderzoek op gelijkmatigheid van massa van preparaten voor enkelvoudige toediening.

Pyrogenen (V.2.1.4): Wanneer een onderzoek op bacteriële endotoxinen noch voorgeschreven of toegelaten is, voldoen poeders voor parenterale toediening na oplossen of suspenderen in een geschikt volume vloeistof aan het onderzoek op pyrogenen als voorgeschreven voor preparaten voor injectie of injectiepreparaten voor infusie.

IMPLANTANDA

Implantatiepreparaten

Implantanda zijn steriele, vaste preparaten waarvan de grootte en de vorm aangepast zijn voor parenterale implantatie, waarbij de vrijstelling van de werkzame bestanddelen over een uitgebreide periode verloopt. Zij zijn individueel verdeeld over steriele recipiënten.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 4 april 1991.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,

Ph. BUSQUIN

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,

R. DELIZEE