

DES PH UE 4

PREPARATIONS ET CONTRÔLE STRASBOURG

Faculté de Pharmacie
1er Septembre 2020

Geneviève Ubeaud-Séquier, PU-PH

1

Introduction

DES PHARMACIE
UE4 « PREPARATIONS ET CONTRÔLE »
FACULTE DE PHARMACIE – UNIVERSITE DE STRASBOURG
01/09/2020
Coordonnateur : Geneviève Ubeaud-Séquier

74 route du Rhin, 67401 Illkirch – Visioconférences pour les Internes hors Alsace

Planning	Thèmes	Conférenciers
09h30-12h30	Introduction Organisation d'un laboratoire de contrôle d'une PUI (ex laboratoire certification Iso9001) Contrôle des préparations magistériales et des poches de chimiothérapie / bulletins d'analyse Choix des méthodes Mise au point et Validation des méthodes analytiques Etude de stabilité physicochimique des préparations pharmaceutiques des médicaments	Geneviève UBEAUD-SEQUIER
14h30-17h30	Techniques analytiques appliquées au dosage qualitatif et quantitatif des médicaments et chimiothérapies : Spectrophotométrie UV-Raman et UV-IR Chromatographie Liquide (LC UV, LCM5)	Eric MARCHIONI
17h30-18h30	Introduction à la RMN: Applications au contrôle analytique pharmaceutique, analyse métabolomique, R&D en pharmacologie	Julien DETOUR

G. Ubeaud-Séquier

2

Organisation d'un laboratoire de contrôle d'une PUI

PUI
Préparations
Contrôles

3

L'EXERCICE DE LA PHARMACIE

- Un lieu défini par une licence ou une autorisation
- Un pharmacien responsable **qui engage sa responsabilité pénale**
- Des activités faisant l'objet d'autorisation

G. Ubeaud-Séquier

4

Organisation d'une PUI

PUI = pharmacie réservée à l'usage des malades des établissements de Santé public ou privé

Extrait article R 5126-8 du code de la santé publique

Les PUI disposent de **Locaux**, de moyens en **personnel**, de moyens en **équipement** et d'un système d'information pour assurer les **missions** :

- 1/ Gestion, approvisionnement, **préparation, contrôle**, détention et dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L 4211-1 et dispositifs médicaux stériles
- 2/ **Réalisation des préparations magistrales** à partir des matières premières ou des spécialités pharmaceutiques
- 3/ Division des produits officinaux

G. Ubeaud-Séquier 5

Personnel Pharmaceutique

- Pharmacien gérant (chef de service)
- PU-PH , MCU-PH
- Pharmacien PH temps plein
- Assistant spécialiste en pharmacie
- Interne en pharmacie
- Pharmacien praticien vacataire
- 5AHU
- Préparateur en pharmacie /technicien de laboratoire

G. Ubeaud-Séquier 6

Activités d'une PUI

1. La **réalisation des préparations hospitalières** à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
2. La réalisation des **préparations rendues nécessaires** par les **Recherches biomédicales** mentionnées aux articles L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L.5126-5 ;
3. La délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales mentionnés à l'article L.5137-2 ;
4. La stérilisation des dispositifs médicaux dans les conditions Prévues par le décret mentionné à l'article L. 6111-1 ;
5. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

G. Ubeaud-Séquier 7

6. L'importation de médicaments expérimentaux ;
7. La vente de médicaments au public dans les conditions prévues à l'article L.5126-4 ;
8. La **réalisation de préparations magistrales ou hospitalières**, la reconstitution de spécialités pharmaceutiques ainsi que la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues aux cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5126-2 et à l'article L.5126-3.

La réglementation concernant le fonctionnement des pharmacies à usage intérieur est définie par les dispositions du Code de la Santé Publique

G. Ubeaud-Séquier 8

Préparation et Contrôle

Au sein de la PUI (autorisations)

* UF « Préparation pharmaceutique ou Pharmacotechnie»

- Secteur Préparation
- Laboratoire de contrôle

OU * UF Pharmacotechnie

- Secteur préparations
 - Pas de laboratoire de contrôle
- Dérogation => Laboratoire sous traitant

G. Ubeaud-Séquier 9

Activité de Préparations et contrôles

PREPARATION

- Préparations hospitalières
- Préparations magistrales
- Préparations des médicaments expérimentaux (essais cliniques)

CONTRÔLES

- Matières premières et Articles de conditionnement
- Préparations
- Autres produits de santé

G. Ubeaud-Séquier 10

Objectif des contrôles

Garantir:

- la **qualité du produit** (dosage, homogénéité, stabilité) : aspect qualitatif et quantitatif
- la quantité du produit correspondant au traitement total prescrit,
- la **traçabilité** (ordonnancier, étiquetage, registre des préparations, fiche de fabrication, échantillothèque).

→ Libération des préparations

G. Ubeaud-Séquier 11

Assurance qualité et documentation

- Toutes les opérations du préparatoire et du laboratoire de contrôle font l'objet de procédures écrites dont l'application est régulièrement contrôlée
- Le pharmacien est responsable de la mise à jour et du respect de ces procédures

12

Certification ISO9001
HUS: pharmacotechnie (Préparation, contrôle (support), radiopharmacie)

Assurance Qualité :

- **ISO :**
 - Organisation internationale de normalisation, composée de 166 pays (AFNOR pour la France), établit et publie des Normes internationales
- **Norme ISO 9001:**
 - Exigences relatives aux systèmes de management de la qualité d'un organisme
 - Norme internationale, organisationnelle, généraliste
 - Principaux objectifs : satisfaction des besoins clients et amélioration continue
- **Certification ISO :**
 - Reconnaissance par un organisme extérieur à l'établissement de la bonne application de la norme

¹³
G. Ubeaud-Séquier

Référentiels

Référentiels de Bonnes pratiques :

- **BPP*** (JO du 30/11/2007) (ANSM) (établissement hospitalier PUI)
- PBF des médicaments à usage humain (JO du 12/2015) (ANSM) (établissements industriels, établissement pharmaceutique géré par un établissement public de santé (EP/ES), établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments (EP) dans le cadre de la sous traitance) (BO 2015/N°12bis)

Référentiels scientifiques :

- **Pharmacopée**, formulaire national (textes généraux et monographies de la Pharmacopée (Pharmacopée Européenne et Pharmacopée française, autres).

Si une préparation est inscrite au Formulaire national de la Pharmacopée, le pharmacien se conforme à la formule décrite.

¹⁴
G. Ubeaud-Séquier

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)*

- Les BPP constituent un des éléments de l'AQ qui garantit que les produits sont **fabriqués et contrôlés** de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi
- S'appliquent à la fois à la **préparation, à la logistique et au contrôle qualité**.

¹⁵
G. Ubeaud-Séquier

≠ BPL

- Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un mode d'organisation couvrant l'ensemble des **aspects organisationnels et opérationnels** liés à la réalisation des **essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques**. Ils ont pour but de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires, afin que celles-ci puissent être reconnues au niveau international sans qu'il soit nécessaire de reproduire les études

¹⁶
G. Ubeaud-Séquier

Définitions

• Préparation hospitalière

Tout médicament (à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire) préparé selon les **indications de la pharmacopée** et en **conformité avec les BP** (mentionnées à l'article L 5121-5 du CSP) en raison de l'**absence de spécialité pharmaceutique disponible** ou adaptée dans une PUI d'un établissement de santé

- Préparations hospitalières dispensées sur **prescription médicale** à un ou plusieurs patients par une PUI de l'établissement

- **Déclaration obligatoire auprès de l'ANSM**

Disponibilité : spécialité AMM ou ATU

G. Ubeaud-Séquier¹⁷

Préparations Hospitalières

- Ce sont **des médicaments**.

Réalisées

- à l'**avance, en petite série**

- **en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée** mise à disposition dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation d'importation.

Dispensées

- sur prescription médicale

- à un ou plusieurs patients d'un établissement de santé.

Elaborées en conformité avec des référentiels scientifiques et de bonnes pratiques

- par une pharmacie à usage intérieur (PUI)

- par un établissement pharmaceutique géré par un établissement public de santé (EP/ES)

- par un établissement pharmaceutique (EP) autorisé à fabriquer des médicaments dans le cadre de la sous-traitance.

G. Ubeaud-Séquier¹⁸

Définitions

• Préparation magistrale

Tout médicament préparé **extemporanément** au vu de la **prescription** destinée à un **malade**

- soit dans la pharmacie dispensatrice,

- soit dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette **activité de sous-traitance à une autorisation préalable** délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du Directeur de l'ARS (article 1 du L 5121-1 du CSP)

G. Ubeaud-Séquier¹⁹

Définitions

• Préparation rendue nécessaire pour les recherches biomédicales

Produit répondant à la définition de médicament pouvant être fourni à des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale

- Médicament expérimental : PA sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale (méd avec AMM utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée)

- médicament fourni comme méd associé ou méd de secours pour raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques

Déclaration auprès de l'ARS

G. Ubeaud-Séquier²⁰

Responsabilité du pharmacien dans réalisation, contrôle et délivrance de la préparation

- Pouvoir de **décision sur l'exécution** de la préparation en fonction des critères de **faisabilité**
- Proposition au prescripteur, selon les indications de **modifications** pour une optimisation de la formule
- **Refus** seulement si impossibilité en fonction des textes en vigueur ou si préparation dangereuse ou non conforme
- Si défaut de moyens techniques adaptés => **sous traitance**

G. Ubeaud-Séquier²¹

Article L5126-2

Modifié par Loi n°2004-806 du 9 /08 2004 - art. 47 JORF 11/08/2004

Dérogation : sous traitance des préparations hospitalières

- Les **établissements pharmaceutiques** des établissements de santé peuvent, à titre exceptionnel et sous réserve que l'autorisation délivrée en application de l'article L. 5124-9 le précise, confier sous leur responsabilité, par un **contrat écrit**, la **réalisation de préparations hospitalières** à un **établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication de médicaments**. Cette sous-traitance fait l'objet d'un **rapport annuel** transmis par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique des établissements de santé concernés au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

G. Ubeaud-Séquier²²

Activité de préparation- organisation

Préparation

Conditionnement

Contrôle (sous traité ou réalisé dans le même établissement)

G. Ubeaud-Séquier²³

Réalisation d'une préparation

Evaluation de la faisabilité de la préparation (Pharmacien responsable)

- **Intérêt pharmaco-thérapeutique**
- **Bon usage de la préparation** : objectifs thérapeutiques ; ajustement thérapeutique ; meilleure acceptabilité ; observance renforcée ; diminution des risques ; traçabilité de la prise
- **Risque sanitaire vis à vis du patient**
- **Galénique et contrôle en terme de réalisation** (moyens spécifiques de la Pharmacie pour réalisation et contrôle)
- **Textes en vigueur** (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité des spécialités pharmaceutiques adaptées) : **vérification** de sa **conformité** au **texte** en vigueur (décisions d'interdictions de préparations)

CR avec points critiques => Justification de décision de réalisation ou de non réalisation

G. Ubeaud-Séquier²³

Réalisation d'une préparation

Si non réalisation

⇒ Notification au prescripteur et proposition alternative

Si réalisation

Si préparation inscrite au formulaire national de la pharmacopée => pharmacien se conforme à la formule décrite

Sinon : autres référentiels

→ [Fiche de préparation](#)

Déconditionnement d'une matière première, spécialité

G. Ubeaud-Séquier

Réalisation d'une préparation

- Approvisionnement des matières premières et des articles de conditionnement
- Réception des produits
- Identification et stockage dans des conditions appropriées

- Contrôle des MP

- Fiches de sécurité des MP
- Réalisation de la préparation
- Lot préparé, étiqueté => dossier
- Lot en quarantaine jusqu'à libération après contrôle
- Ech du lot pour contrôle
- Ech du lot pour traçabilité (Echantillonnage)

G. Ubeaud-Séquier

Matière première à usage pharmaceutique

Tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation:

- substances actives,
- excipients, y compris l'eau
- éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés chez l'homme (ex. capsules dures ou gélules)

MP répondent aux **spécifications de la pharmacopée** et **conformes avec la monographie** de la pharmacopée « substances pour usage pharmaceutique »

Adjuvants de préparation : MP entrant dans le procédé de préparation, éliminées dans une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini sont à considérer comme des excipients

G. Ubeaud-Séquier

Matière première à usage pharmaceutique

Approvisionnement (1)

Différentes sources:

- 1) MP entrant dans la composition d'une spécialité Pharm autorisée (Art L5121-8 CSP) fournies par **Etablissement Pharmaceutique de Fabrication autorisé** et de même fournisseur et de même qualité que spécialité
- 2) MP fabriquée en France ou UE et provenant d'**établissements agréés** (Art L5138-1 et 2 CSP) ayant des **activités de fabrication** (complète ou partielle ou ≠ procédés de division ou de Conditionnement), ou de **distribution** (reconditionnement et étiquetage) de MP à Usage Pharm déclarées auprès de l'ANSM ou déclarés ou autorisés auprès des **autorités compétentes de l'UE** et détenteurs d'un **certificat des BP délivré par l'ANSM** ou par les autorités compétentes des pays de l'UE
- 3) MP provenant d'**autres établissements autorisés** ou provenant de **distributeurs ou d'importateurs de MP à Usage Pharm**
- 4) Quand MP en vrac n'est pas disponible ou sous réserve d'une étude de faisabilité, le pharmacien peut utiliser comme MP **des spécialités pharmaceutiques**

G. Ubeaud-Séquier

Quelles Matières premières pour la réalisation de PH ?

- Les Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) en vrac.

Elles répondent aux spécifications de la Pharmacopée : monographies en vigueur de la Pharmacopée Française ou Européenne

- Spécialités Pharmaceutiques

- En cas d'indisponibilité de MPUP en vrac : le pharmacien peut utiliser des spécialités pharmaceutiques, sous réserve d'une étude de faisabilité.

- **Préparations pour injections** : Il est recommandé de réaliser les préparations injectables à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable (solutions, lyophilisats, poudres, ...) comme indiqué dans les Bonnes Pratiques de Préparation.

- Substances interdites ou faisant l'objet de restrictions

Certaines substances doivent être utilisées de façon **restreinte dans les PH**

Dans le cadre de ses activités de surveillance, d'évaluation et de prévention des risques liés à l'utilisation de préparations, l'ANSM publie des décisions visant à interdire ou restreindre l'utilisation de certaines substances dans les préparations.

(Liste des substances interdites ou soumises à restriction dans la réalisation des PHP (14/02/2017))

- Préparations pouvant présenter un risque pour la santé

- Toutes les formes de **préparations stériles**

- Toutes les prép à base d'une ou plusieurs **substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction** (catégorie 1, 2 ou 3)

- Les **prép destinées aux enfants de moins de 12 ans**, contenant des substances vénéneuses, à l'exclusion des prép à appliquer sur la peau contenant des substances inscrites sur les listes I et II.

G. Ubeaud-Séquier²⁹

Matière première à usage pharmaceutique

Approvisionnement (2)

MP non enregistrées pour médecine humaine ou non décrites à la pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme MP pour les préparations

Exceptions : si **impossibilité d'approvisionnement** sous réserve d'une **expertise physicochimique et toxicologique** adaptée si **recherches biomédicales**

G. Ubeaud-Séquier³⁰

Matière première à usage pharmaceutique

Approvisionnement (3)

Fournisseur

Il doit disposer d'un système d'assurance qualité permettant de garantir la reproductibilité et l'homogénéité de la qualité et la traçabilité des lots livrés
=> **Certificat de conformité aux BP délivré par l'ANSM ou autorités UE**

Quantités commandées

En rapport avec une utilisation usuelle et avec conditions d'approvisionnement / durée de stockage adaptée

G. Ubeaud-Séquier³¹

Matière première à usage pharmaceutique

Approvisionnement (4)

Remarques

Si **déconditionnement d'une spécialité avec AMM** ou autorisation d'importation
→ Evaluation préalable des conséquences sur **qualité, stabilité, sécurité et efficacité**

Si **Préparations Injectables** (Nutrition parentérale, cytotoxiques)

→ Réalisation de préparations à partir de **spécialités pharmaceutiques sous forme injectable** (solutions, lyophilisats, poudres...)

Si **Préparations ni parentérale, ni stérile, ni inhalation**

→ excipients à usage alimentaire possibles

G. Ubeaud-Séquier³²

Matière première à usage pharmaceutique	
Réception	
<p>Les matières premières réceptionnées sont isolées physiquement dans une zone de quarantaine avant d'être libérées afin de pouvoir être utilisé sous un numéro de lot interne</p> <p>La réception fait l'objet d'un enregistrement chronologique sur le registre des matières premières.</p>	
G. Ubeaud-Séquier ³³	

Matière première à usage pharmaceutique	
Quarantaine	
<p>MP endommagées ou en attente de contrôle sont isolées des MP contrôlées et acceptées</p> <p>Identification appropriée : étiquettes signalant le statut de la MP</p> <p>« En attente d'être contrôlée » « acceptée » « refusée »</p>	
G. Ubeaud-Séquier ³⁴	

Matière première à usage pharmaceutique	
Réception	
<p>Chaque livraison</p> <p>1) Contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire Vérification de correspondance entre bon de livraison et étiquette du fournisseur Pour chaque contenant de matière première</p> <p>2) Conservation de la matière première dans son conditionnement primaire d'origine si approprié Nettoyage de l'extérieur des récipients</p> <p>3) Vérification des récipients Tout récipient endommagé pouvant porter atteinte à la qualité du produit est détecté et stocké dans une zone spécifique pour destruction ou refus</p> <p>4) Enregistrement des MP chronologiquement MP avec N° d'ordre d'identification reporté sur le conditionnement primaire Si réception de ≠ lots → considérés individuellement pour enregistrement, Échantillonnage, contrôle, acceptation</p> <p>5) Si étiquetage en langue étrangère → Sur récipient MP: étiquette avec titre de la monographie ou le nom en français utilisé dans la PUI et N° identification</p>	
G. Ubeaud-Séquier ³⁵	

Matière première à usage pharmaceutique	
Contrôle	
<p>Certificat d'analyse daté et validé correspondant au lot fourni</p> <p>1) Si Substances actives : certificat signé avec Nom et adresse du fabricant d'origine de la substance active - Soit MP vient d'un fournisseur agréé et contenant inviolable → Contrôle conformité bulletin d'analyse * - Soit MP vient d'un fournisseur non agréé ou contenant non scellé → contrôles appropriés pour s'assurer de la conformité de la MP à la monographie générale et spécifique Si absence de document : contrôles appropriés pour s'assurer de la conformité de la MP à la monographie générale et spécifique Si non conforme → retour de la MP par le pharmacien au fournisseur Si doute sur qualité → contrôle adapté de la MP Si doute sur stabilité de MP → contrôle adapté avant la préparation</p> <p>2) Si Spécialité Pharmaceutique => pas de contrôle nécessaire pour MP Si PA de spécialité non décrits à la pharmacopée → demander au fabricant une méthode d'identification et dosage pour contrôle des prép terminées</p> <p>3) Si sous traitance → contrôles impossibles à réaliser dans la pharmacie</p>	
G. Ubeaud-Séquier ³⁶	

Matière première à usage pharmaceutique

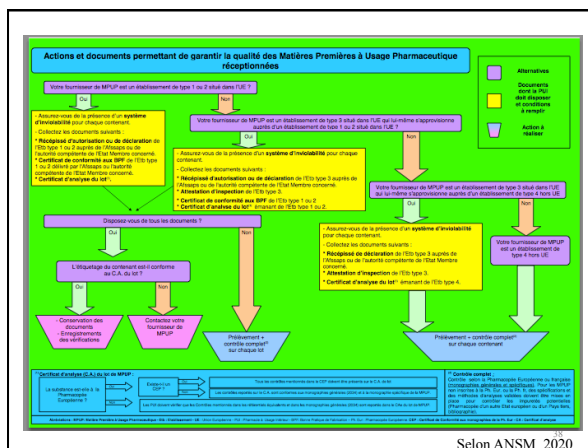
Contrôle

→ Contrôle conformité bulletin d'analyse et MP *

Conformité de la MP à la monographie générale et spécifique
Référentiel : pharmacopée européenne en vigueur
Conformité au bulletin d'analyse et des spécificités
⇒ Doc qualité validant la conformité
(vérification sur BA que spécifications conforme à la Ph eur en vigueur)

Si pas de bulletin d'analyse (pas d'établissement agréé et/ou contenant Non scellé) => contrôles appropriés et faire un doc qualité avec dossiers d'enregistrement de cette MP en fonction de la pharmacopée Européenne et spécificités de la MP

37
G. Ubeaud-Séquier



Selon ANSM, 2020

Matière première à usage pharmaceutique

Enregistrement

La **décision d'acceptation** est portée sur un **registre manuscrit ou informatisé des MP**

Si refus: décision indiquée dans registre et récipient identifié
MP refusées sont renvoyées au fournisseur très vite ou détruites
Dans l'attente du renvoi, **stockage dans un lieu isolé** avec étiquette « MP refusée »

En absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, MP **ré-analysée** selon sa périodicité de re-contrôle précisé dans ses spécifications ou au minimum tous les 5 ans

Echantillon de lot de MP conservé dans une **échantillonthèque** (si contrôle fait à la PUI)

39
G. Ubeaud-Séquier

Matière première à usage pharmaceutique

Stockage

Stockage des MP acceptées selon réglementation et spécifications (seulement MP contrôlées à la PUI au labo de contrôle)

Rotation des stocks: règles « premier entré/premier sorti »

Seules les MP autorisées sont utilisées

Si aucune date de péremption indiquée sur le conditionnement du fabricant
⇒ **ajout en clair de la limite d'utilisation ou de re-contrôle** (selon indications du fournisseur en accord avec le pharmacien) avec ajout de **date de 1^{ère} ouverture du récipient**

INTERDIT de mélanger plusieurs lots d'une même MP dans un même récipient
INTERDIT de transvaser à partir du récipient d'origine

Destruction des MP périmées ou interdites d'utilisation par un organisme habilité (texte relatif à l'élimination des déchets).

En attente, MP identifiées comme telles et conservées dans un endroit dédié

40
G. Ubeaud-Séquier

Article de conditionnement

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation à l'exclusion de l'emballage destiné au transport

AC primaires ou extérieurs si destinés à être en contact direct ou non avec la préparation

Approvisionnement, Réception, conservation des AC
→ mêmes procédés que MP

Choix des AC effectué afin que l'ouverture inopportune ou altération de conditionnement des préparations terminées ne soient pas décelables facilement

Vérification de conformité des AC par rapport aux monographies de la Ph Eur en vigueur et spécifications

G. Ubeaud-Séquier⁴¹

Articles de conditionnement

Contrôle

→ Contrôle conformité entre étiquette et bon de livraison (n°lot) et bulletin d'analyse * (si disponible)

Conformité de l'AC

Référentiel : pharmacopée européenne en vigueur

Conformité au bulletin d'analyse et des spécificités (gelules)

⇒ Doc qualité validant la conformité

⇒ Parfois pas de Bulletin d'analyse mais certificat de conformité du fournisseur (ou établissement fabricant, s'assurer n° lot)

Si pas de bulletin d'analyse

=> contrôles appropriés et faire un doc qualité (spécifications internes)

avec dossiers d'enregistrement de cette MP en fonction de la pharmacopée Européenne et spécificités de la MP

G. Ubeaud-Séquier⁴²

Opérations de Préparation (PH ou magistrales)

DISPOSITIONS GENERALES

Locaux qualifiés

L'emplacement dédié et adapté à l'exécution des préparations

Local dédié avec accès contrôlé, équipements adaptés, zone de nettoyage du matériel spécifique

Matériel qualifié

Appareils et équipements préparatoire et laboratoire de contrôle qualifiés

Certificats de qualification conservés pdt toute la durée de vie

- Balances : avec portée et précision adaptées aux pesées ; accompagnées d'un carnet métrologique tenue à jour et à disposition des autorités, contrôlées annuellement par organisme agréé (arrêté du 26/05/2004-pesage à fctt automatique)

G. Ubeaud-Séquier⁴³

Opérations de Préparation

DISPOSITIONS GENERALES

Une seule préparation à la fois pour éviter risques d'erreurs et de contamination

Une même personne qualifiée réalise la préparation

Ne pas interrompre la préparation avant sa réalisation complète

Respecter procédures et instructions établies par écrit

Consigner par écrit dans le dossier de lot de la préparation toutes les données utiles à la garantie de la qualité

Enregistrements effectués au moment où chaque action est réalisée

G. Ubeaud-Séquier⁴⁴

Opérations de Préparation

PREVENTION CONTAMINATIONS CROISEES

Préparation des ≠ formes pharmaceutiques dans zones séparées

Si même zone : pas de réalisation de préparations ≠ en même temps

Production « par campagne »

Mise en œuvre d'opérations de nettoyage et de désinfections appropriées

Elimination des déchets

Chaque fois que nécessaire:

- Traitement d'air approprié
- Habillage protecteur et spécifique
- Préparation dans des zones à atmosphère contrôlée

G. Ubeaud-Séquier⁴⁵

Opérations de Préparation

OPERATIONS PRELIMINAIRES

Propreté du matériel dans zone de travail et des locaux

Statut et qualification du matériel

Vérification de l'absence dans la zone de travail de MP ou AC du lot précédent ou de résidus de prép antérieures

Dispositif de récupération de déchets mis a disposition et identifié

Vérification des contrôles d'environnement

G. Ubeaud-Séquier⁴⁶

Opérations de Préparation

OPERATIONS PRELIMINAIRES

Vérification **matériel de pesée adapté, calibré**
(étalonnage en interne fréquent et 1X/an par un organisme agréé)

Respect des instructions générales et spécifiques d'**habillage**,
de **protection et d'hygiène** : lavage mains, gants

Avant de commencer la préparation:

Rassemblement par le manipulateur des éléments nécessaires:

- MP, AC, **matériels**, doc (Procédures, IT, dossier de lot de prep)
- Vérification **qualité** MP (limpidité solutions, aspect poudres, étiquetage, date de péremption)
- Existence d'AC adaptés, intégrité des emballages, date de péremption mat stériles

G. Ubeaud-Séquier⁴⁷

Opérations de Préparation

MATIERES PREMIERES

Contrôle des MP utilisées pour préparation

3 obligations d'utilisation des MP:

- Choix de la **méthode de mesure** des quantités de MP en fonction de la nature et de la quantité à mesurer (mat de pesée adaptée aux masses mesurées ; Récipient propres et secs)

- **Enregistrement des mesures** de volume ou de pesée des quantités
→ Edition d'un ticket de pesée

- **Identification des MP** au cours des étapes de préparations

MP : nature et masse doivent être vérifiées indépendamment
(enregistrement automatique sur le contenant ou vérification par une 2nde pers qualifiée) vérification notée dans le dossier de lot

G. Ubeaud-Séquier⁴⁸

Opérations de Préparation

PREPARATION

Préparation selon les IT

Préparation orale pulvérulente à partir d'une spécialité
=> excipient le + approprié (diluante)

Réalisation de la préparation d'une manière continue

49
G. Ubeaud-Séquier

Opérations de Préparation

CONDITIONNEMENT

Respect des opérations de conditionnement selon les IT

Conditionnement primaire : adapté aux formes galéniques destinées à contenir (quantité, qualité, dimensions) tout en évitant interactions contenu/contenant

Vérification de l'identité et de l'état de propreté des AC

50
G. Ubeaud-Séquier

Opérations de Préparation

PREPARATION TERMINEE

CONTROLES : quarantaine avant contrôle isolée des prép acceptées et refusées avec une identification appropriée signalant « en attente de contrôle acceptée ou refusée » ; **dosage à effectuer (contrôle d'1 ech)**

DATE LIMITE D'UTILISATION

- Etudes bibliographiques
- Essais de stabilité (préalable au dosage) / labo de contrôle

ETIQUETAGE
Nom, quantité, date limite d'utilisation ou péremption, N° de lot
Si conditions particulières d'utilisation : prép accompagnée d'une notice de bon usage
Identification sur AC : lisible, précise, imprimée, ineffaçable

LIBERATION du lot (MP, AC, Prép) si conformité, par le Pharmacien

51
G. Ubeaud-Séquier

Opérations de Préparation

ETIQUETAGE des PH

Les PH doivent être étiquetées (décret n°2012-1201)
Pour assurer au mieux la **sécurité et la traçabilité des préparations**, l'ANSM publie des **recommandations** et propose des modèles d'étiquettes adaptés à chaque type de situations.

- Format de l'étiquette :
La taille de l'étiquette doit être **la + grande possible** par rapport à la dimension du conditionnement.
L'étiquette des prép **sous forme liquide** doit permettre à l'utilisateur de s'assurer de la limpidité de la solution et de l'absence de particules.
L'étiquette doit comporter **un fond blanc**.

- Police :
Utiliser une police d'écriture **la plus lisible possible**,
Privilégier les caractères **minuscules, noirs** (sauf les cas particuliers du chlorure de potassium et de l'adrénaline).
Eviter les mentions en lettres capitales.

52
G. Ubeaud-Séquier

Activité de préparation - organisation

- 1 - Vérification de **conformité** au **texte** en vigueur (décisions d'interdictions de préparations)
- 2 - Vérification de **faisabilité** : conditionnement et MP contrôlés ; traçabilité ; monographie
- 3 - **Réalisation de la préparation**
- 4 - **Etiquetage**
- 5 - **Contrôle de la préparation**
- 6 - **Libération**
- 7 - **Echantillonnage**
- 8 - **Enregistrement sur un ordonnancier**

G. Ubeaud-Séquier⁵⁷

Activité de contrôle

- Les contrôles font partie des **BP préparations**
- Contrôles garantissent que
 - les **analyses** nécessaires et appropriées ont réellement été **effectuées**
 - toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont **libérés pour l'utilisation** dès lors que leur **qualité** a été jugée satisfaisante

G. Ubeaud-Séquier⁵⁸

Activité de contrôle

- L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les **contrôles des matières premières et des articles de conditionnement**, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, **la conformité aux spécifications de la préparation terminée** et l'examen du conditionnement final.

G. Ubeaud-Séquier⁵⁹

Contrôle des préparations magistrales

- Pour formes sèches : contrôle de l'uniformité de masse
- Pour formes liquides: contrôle des caractères organoleptiques (contrôle visuel, particulière, couleur, limpidité) + autres essais (nature du récipient, niveau de remplissage, volume théorique),
- Pour les préparations stériles : contrôles précédents + essais de stérilité
- Pour toutes les préparations: vérifier la conformité à la prescription, l'étiquetage et les calculs et apposer sur le dossier de contrôle : ticket de pesée et étiquettes avec n° de lot (traçabilité)

G. Ubeaud-Séquier⁶⁰

Contrôle de l'uniformité de masse

- Peser individuellement chaque gélule préparée
- Relever la masse moyenne d'une gélule vide
- Déterminer masse individuelle du contenu de chaque gélule = différence entre masse de gélule préparée et masse de gélule vide
- Analyser les résultats selon critères de Ph Eur

G. Ubeaud-Séquier⁶¹

Contrôle des préparations hospitalières en série

- **Laboratoire de contrôle agréé**
 - **Locaux** : emplacement dédié et adapté aux contrôles
 - **Equipements** qualifiés et adaptés aux besoins
- Certificats de qualification conservés pdt toute la durée de vie
- **Personnel** qualifié (habilitations/ formations)

G. Ubeaud-Séquier⁶²

Activité de contrôle

- L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, si les effectifs de la structure le permettent. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une **personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisante**.
- Des moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux sont disponibles afin que soit garantie la mise en oeuvre efficace et fiable des contrôles.

→ HUS : UF Pharmacotechnie (Pharm)
secteur des préparations / secteur du laboratoire
→ Labo : Pharmacien responsable/ technicien de laboratoire/
interne en pharmacie +/- externes en pharmacie

G. Ubeaud-Séquier⁶³

Activité de contrôle Sous-traitance

- Dérogation => Laboratoire sous traitant
 - **Article R 5126-10**
 - Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer : Certaines de ses opérations de contrôle par un laboratoire sous-traitant en vertu d'un **contrat** écrit.
- Dans ce cas, le pharmacien chargé de la gérance s'assure que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants nécessaires à l'exécution des prestations
- Il **justifie du recours à la sous-traitance** auprès de l'inspection régionale de la pharmacie.
 - Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, **l'activité de sous-traitance est autorisée par l'ANSM**

G. Ubeaud-Séquier⁶⁴

Activité de contrôle Sous-traitance

- **Sous traitance par insuffisance d'équipements**

Soit **sous traitance totale**: pharmacien donne au pharmacien prestataire la totalité des éléments (formule et conditions de préparation)

Soit **sous traitance partielle** :

PH: échantillon de contenant avec certificat d'analyse du fournisseur et résultats qualitatifs déjà obtenus avec spécifications et méthodes utilisées

Prestataire : certificat d'analyse (résultats contrôles qualitatifs et quantitatifs et méthode utilisée ; conclusion conformité et certificat d'analyse daté et signé

Pharmacien responsable in fine de la qualité de la MP au moment de la réalisation de la prép

=> Responsabilité repose sur agrément des fournisseurs et contrat sous traitance

G. Ubeaud-Séquier⁶⁵

Activité de contrôle Exigences fondamentales (BPP)

- **Installations adaptées**
- **Personnel qualifié** et régulièrement formé aux activités de contrôle
- **Procédures écrites** disponibles pour l'échantillonnage, l'analyse des matières premières et des préparations terminées et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement,
- Prélèvement des **échantillons** selon des **méthodes approuvées**
- **Matériel qualifié et Méthodes validées**
- Des **relevés** établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement, (mais traçabilité)

G. Ubeaud-Séquier⁶⁶

Activité de contrôle Exigences fondamentales (BPP)

- **Evaluation de la préparation terminée** comporte un examen et une **revue critique des documents de préparation (et de contrôle)**, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies,
- **Libération** d'un lot de préparation pour la dispensation par un **pharmacien** après assurance qu'il répond aux spécifications requises,
- **Stockage des échantillons** de référence des MP et des préparations terminées sauf exceptions justifiées, **en quantité suffisante** pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire

G. Ubeaud-Séquier⁶⁷

Activité de contrôle Exigences fondamentales (BPP)

- Etablissement, validation et mise en oeuvre des **procédures écrites de contrôles**
 - Conception d'un contrôle, réalisation d'un contrôle avec IT d'utilisation et maintenance des app, validation des méthodes, rendu de résultats ...
- Vérification du **bon état de fonctionnement des matériels**
- Tenue de l'**échantillonnage**
- Vérification de l'**étiquetage** des récipients
- **Contrôle de la stabilité des produits**
- Participation aux enquêtes effectuées à la suite de **réclamations** concernant la qualité des produits et la mise en place de **mesures correctives** pouvant conduire à leurs rappels.

G. Ubeaud-Séquier⁶⁸

Maintenance des appareils

- Garantir la qualité de l'appareillage et des équipements
- Maintenance préventive et curative (contrats selon le matériel)
- Qualification équipement
- Back up pour un contrôle continu

G. Ubeaud-Séquier⁶⁹

Activité de contrôle Organisation

- **Locaux et matériels adaptés** aux opérations effectuées et conformes aux dispositions précisées dans les BPPH
- **Secteur des contrôles** conçu et installé en vue de son usage. Il est **spacieux** pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une **zone de stockage est adaptée aux échantillons et aux dossiers**.
- Si absence de moyens attribués ou existants à la pharmacie → recours à d'autres laboratoires extérieurs à la pharmacie, pour réaliser des analyses en **sous-traitance**. Ce recours est mentionné dans les dossiers de lots.

G. Ubeaud-Séquier⁷⁰

Activité de contrôle Locaux destinés aux contrôles

Locaux préparations et contrôle dans des locaux séparés et adaptés
Analyse physico-chimique et microbiologique dans des locaux séparés
Dosage de médicaments dans local séparé

Locaux spacieux pour éviter contaminations croisées et confusions
 Zone de stockage pour échantillons et dossiers

Appareils sensibles aux vibrations, interférences électriques ou humidité.. dans un local séparé ; **HPLC dans un local climatisé**

Zone de nettoyage et de désinfection à proximité des locaux de contrôle

Murs, plafonds, sols et paillasse en matériaux appropriés, résistants, faciles à nettoyer et à désinfecter

G. Ubeaud-Séquier⁷¹

Activité de contrôle Documents

- Selon les principes de "Gestion de la qualité et documentation".
- **Procédures écrites et validées** stipulant de façon précise les opérations à effectuer sont mises à disposition du personnel pour être rigoureusement suivies.

Ces procédures sont **mises à jour** régulièrement en fonction de l'évolution de la réglementation et de l'état des connaissances. Elles sont rédigées à partir des **ouvrages de référence** ou tout autre élément disponible jugé pertinent pour les contrôles, soit à partir des documents des fournisseurs pour les appareils de mesure.

=> procédure, IT et Doc associés

G. Ubeaud-Séquier⁷²

Activité de contrôle
Documents relatifs au contrôle de la qualité

- **Spécifications : exigences ; quantités MP (référentiels en vigueur)**
- **Procédures :**
 - Conception générale de prestation de contrôle
 - Approvisionnement
 - Réalisation de contrôle des MP et AC et/ou préparations hospitalières
 - Gestion des Echantillothèques (échantillonnage)
 - Traitement des produits non conformes
 - Gestion réactifs
 - Gestion déchets (institutionnel)
 - Contrôle air médicinal (impuretés)

73
G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle
Documents

- **Instructions de travail :** contrôles, MO méthodes selon appareils, Non conformités, étalonnage des instruments maintenance des appareils, validation des méthodes, rendu de résultats, études de stabilité...
- **Documents d'enregistrement :**
 - Contrôle (dossier de lot avec rendu de résultats d'analyse)
 - Etalonnage maintenance des appareils
 - Données concernant la surveillance de l'environnement
- **Conservation et archivage des documents:**
 - documents concernant 1 lot : 1 an après date de péremption
 - cahier de laboratoire, enregistrements : 5 ans après date de libération du lot
 - résultats d'analyse et surveillance environnement : conservées pour suivre évolution dans le temps

74
G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle
Echantillonnage

- **Prélèvement d'échantillons selon des procédures écrites** précisant :
 - la méthode d'échantillonnage ;
 - le matériel à utiliser ;
 - le type et la nature du récipient à utiliser ;
 - les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage ;
 - la quantité d'échantillons à prélever ;
 - les instructions pour toute division éventuelle de l'échantillon ;
 - l'identification des conditionnements à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
 - toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
 - toute précaution pour éviter toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne ;
 - les conditions de stockage.
- **Les échantillons sont représentatifs du lot dont ils sont issus:**
 - 1 pour analyse et 1 pour échantillothèque (AC; MP; PH)

75
G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle
Réalisation d'un contrôle - Documents

- **Procédures de réalisation d'un contrôle**
- **Documents d'Enregistrements :**
 - Dossiers de contrôle*,
 - fiche de sécurité;
 - Mode opératoire (Ph Eur)
 - dossier de lots de préparation,
 - cahier de laboratoire
 - Certificat de conformité
 - Résultats d'analyse
 - résultats des validations des méthodes d'analyse
- **Instructions de travail**
 - réalisation des contrôles, appareils, gestion réactifs, gestion déchets, échantillothèque, non conformités

76
G. Ubeaud-Séquier

- Exemple de la procédure conception d'un nouveau contrôle

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Contrôle MP- Conception d'un nouveau contrôle

- Pharmacien prep ou client :
- Besoin de réaliser un contrôle – fiche de demande *
- Pharmacien responsable du labo :
- *Analyse du besoin* en terme de pertinence, faisabilité, coût
- Si non => justification et sous traitance possible
- Si oui
- => *Rédaction des doc de référence* (dossiers d'enregistrement dossiers de lots ou bulletins d'analyse ou sous traitance) par technicien ou interne en pharmacie
- => *Validation* des doc par le Pharmacien
- => Information du responsable qualité pour *codification des doc*
- => Information du client sur mise en place du contrôle nouveau demandé

G. Ubeaud-Séquier

Fiche de demande de conception d'une nouvelle prestation de contrôle par le laboratoire de contrôle

I - Partie à remplir par le demandeur

- Identification du demandeur
- Description du contrôle demandé : Nature du produit à contrôler (PH, MP, AC...)
- Nom du produit ; Nature du contrôle (contrôle ou étude de stabilité ou autre)
- Nom du fournisseur (si MP ou AC)

- Date retour souhaitée,
- Nom du demandeur, date et signature

II - Partie à remplir par le Ph responsable du labo

Avant conception de la prestation de contrôle

- Analyse de la demande
- Evaluation de la faisabilité : oui / Non (motif) Si NON : Contrôle réalisable en sous traitance et coût
- Nom du PH responsable, date et signature

Après conception de la prestation de contrôle

- Décision de mise en routine : oui / non et délai
- Nom du PH responsable, date et signature

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Contrôle MP- Réalisation d'un contrôle

Demande : Réception de fiche de demande avec MP + Bulletin d'analyse* et dossier de lot du produit à contrôler

Contrôle de MP

- Si MP émane d'un **établissement pharmaceutique de fabrication autorisé**
Ou Si MP émane d'un **établissement** ayant des **activités de fabrication** (complète ou partielle ou réalisant procédés de division ou de conditionnement) ou de **distribution** (reconditionnement et de réétiquetage) de **MP** à usage pharmaceutique **fab en France ou dans UE**, et déclaré à l'**ANSM** ou bien déclaré ou autorisé auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'**UE** et détenteur d'un **certificat de conformité** aux BP délivré par l'**ANSM** ou par l'autorité compétente dans les pays de l'UE
- ET dispose pour chaque contenant d'un **système d'inviolabilité**,
- et disposant du **certificat d'analyse**

→ **Vérification de cohérence entre contenant et certificat d'analyse fourni**

G. Ubeaud-Séquier

Bulletin d'analyse MP si établissement agréé et contenant inviolable

I- Identification du produit:

- Nom du produit, fournisseur, quantité livrée, N° lot, date de péremption
- Conditions de conservation

Date de réception et nom du préparateur

II- Contrôles avec spécifications :

- Etablissement agréé : oui / non
- Certificat d'analyse fournisseur : oui/non
- Système d'inviolabilité : oui/non
- Tests conformes à la Ph Eur en vigueur : Oui/Non

Date, nom et signature de l'opérateur

III- Validation : oui /non / oui avec dérogation (motif: commentaire)

Date, nom et signature du Ph responsable

Si non : devenir du lot (destruction / retraitement)

- Apposer n° lot d'enregistrement de l'établissement de la PUI

G. Ubeaud-Séquier⁸¹

Activité de contrôle Contrôle MP- Réalisation d'un contrôle

- Si MP émane d'autres établissements pharmaceutiques autorisés
- Ou Si MP émane de distributeurs (sans activité de reconditionnement et de réétiquetage) ou émane d'un importateur de MP à usage pharmaceutique déclaré à l'ANSM ou bien déclaré ou autorisé auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'UE
- Ou ne dispose pas pour chaque contenant de système d'inviolabilité,
- Ou ne disposant pas du certificat d'analyse

→ Prélèvement et Contrôle complet

Réactifs de qualité appropriée

Tests conformes selon Ph Eur en vigueur et spécifications

G. Ubeaud-Séquier⁸²

Bulletin d'analyse

I- Identification produit

Nom produit, présentation, quantité livrée, N° lot, fournisseur, Etablissement, Nom du préparateur réceptionnant la MP, date et signature

II- Contrôle

- Tests réalisés (caractères, identification, teneur) selon Ph Eur en vigueur
 - Identification
 - Tests organoleptiques et spécifications
 - Tests d'identification (selon monographie de la Pharmacopée Européenne ou Française): réactions colorées, spectrophotométrie UV, IR, CCM ...
 - Teneur: Dosage
 - Selon Pharmacopée Eur ou autres (Chromatographie PG, L)
- Nom des réactifs, N° lots, fournisseur, quantité, Référence du matériel utilisé si nécessaire

Nom opérateur, signature et date

III – Validation du contrôle :

Oui / Oui par dérogation , Non (motif) et devenir si non (destruction ou retraitement)

Partie commentaires

Nom du pharmacien responsable validant, date et signature

G. Ubeaud-Séquier⁸³

Activité de contrôle Réactifs

- Préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture font l'objet de procédures écrites.
- Les réactifs: date limite de validité et/ou une date limite d'utilisation après ouverture du contenant.
- Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé :
 - date de préparation, identification de celui qui les a préparés et date limite d'utilisation.
- Les réactifs instables et les milieux de culture:
 - Etiquette avec date de péremption et conditions particulières de conservation.
 - Pour les solutions titrées: dernière date de titrage et le titre en cours.

G. Ubeaud-Séquier⁸⁴

Activité de contrôle Réactifs et MP
<ul style="list-style-type: none"> Fiches sécurité pour réactifs , solvants, solutions titrées Fiches INRS (institut National Recherche et Sécurité)
<p>Réception réactif => Attribution N° lot => Etiquette avec date d'ouverture, date de péremption (5ans après ouverture sauf si péremption fournisseur) => Etablir fiche de sécurité (INRS site internet) et classer</p> <p>Fabrication Réactif Inscrire sur fiche de suivi des réactifs avec N° lot Etiquette : nom, dosage, date prep, date péremption (1 an après fabrication), N° Lot Nom personne effectuant la prép ; vérification avant chaque dosage du titre</p>
G. Ubeaud-Séquier

Contrôle MP
<ul style="list-style-type: none"> Fiche papier Informatisé : Logiciel BP prep (mêmes documents) module Hésiode
G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle contrôle Complet MP, AC, PH
<p>1 – Réalisation du contrôle par une personne # de celle ayant préparé</p> <ul style="list-style-type: none"> Préparation des équipements et réactifs (réactif de qualité appropriée ; étalonnage régulier des appareils) Mise en tenue (blouse, lunettes, gants) Réalisation contrôles : <ul style="list-style-type: none"> Identification selon référentiels (Ph Eur) ; Dosage (selon référentiels : HPLC, spectro UV-visible, Raman, autres et essais chimiques) Enregistrement des résultats dans la partie « contrôle » du dossier de lot du produit Si Conforme <ul style="list-style-type: none"> Validation du dossier de lot et libération du produit Archivage dossiers de lot Echantillonnage : Attribution d'un N° échantillon et rangement <p>2 - Organisation avec prestataires de service (contrat) : Envoi, enregistrement et archivage</p>
G. Ubeaud-Séquier

<ul style="list-style-type: none"> Procédure de réalisation d'un contrôle d'une PH <p>→ Ex des HUS (logigramme)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiche de liaison/ demande (remplie par le demandeur)* et 2 échantillons Technicien : sort le dossier de contrôle et analyse l'échantillon avec validation CQ et/ou gamme d'étalonnage avec spécificités => Conformité de l'échantillon (validation technique opérateur) Pharmacien : Validation du rendu des résultats : rapport de résultats avec conformité => si Ech conforme (n = 2 en duplicate): validation et signature et information client et libération et échantillothèque (avec traçabilité) => Si Ech Non conforme => information client et destruction
G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Echantillonnage

- MP Seulement si contrôles réalisés; PH
- **Prélèvement** échantillons
- Récipients contenant échantillon : **étiquette** avec contenu, N° Lot, date échantillonnage, date limite d'utilisation, N° enregistrement de l' échantillothèque
- **Stockage dans l'échantillothèque**

Tous les produits contrôlés

Exception : solvants, gaz, eau (contrôles)
MP (conformité certificat d'analyse)

Conservation : T° ambiante, à 4°C, -20°C
Fermeture à clé

Si conditions particulières: conservation et conditions de prélèvement (procédure)

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Différentes méthodes de dosage possibles (identification et quantification)
 - Méthodes spectrophotométriques UV-Visible , méthode non séparative
 - Méthode UV – visible couplée à la spectrométrie Raman (Qcprep)
 - Méthode UV – visible couplée à la spectrométrie IR
 - Méthodes séparatives (différenciant PA de l'excipient et éventuellement des produits de dégradation (si études de stabilité)
 - Chromatographie Liquide HPLC
 - HPLC avec détection UV-Visible, fluorescence ou Spectrométrie de Masse ..
 - Electrophorèse capillaire avec détection UV-visible
 - Autres techniques séparatives :
 - CCM à haute performance
 - Electrochromatographie
 - Chromatographie Phase Gazeuse

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- **HPLC**
- **Séparation** repose sur les différences de distribution des solutés entre 2 phases non miscibles : une phase stationnaire (colonne) et une phase mobile (eau +/- SO)
- **Appareillage** : Colonne +/- Four ; Injecteur automatique
- Pompe à haute pression
 - Débit (lié au diamètre de la colonne)
 - Pompe isocratique (délivre phase mobile de composition constante tout au long de l'analyse)
 - Pompe à gradient (binaire, tertiaire ou quaternaire : délivre 2, 3 ou 4 types de phase mobile simultanément, gradient (évolution de la composition au cours du temps)
- Détection UV-Vis
- Détecteur à λ fixe (rare) ; Détecteur à λ variable (190 - 700 nm)
- Détecteur à **barette de diodes** (enregistre les absorbances sur une gamme de λ) et spectre UV-Vis sur la gamme de λ choisies à tout moment de l'analyse
- **Modes principaux de CL**
- En fonction de la polarité de la phase stationnaire : **Phase inverse** (phase stationnaire polaire) le + courant (méd caractère hydrophobe) et **Phase normale** (phase stationnaire polaire)

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- **HPLC** (cf Cours E Marchioni) : séparation en fonction de leur polarité
- **Electrophorèse capillaire** : séparation basée sur différences de vitesse de déplacement des composés dépendant directement du rapport « charge sur taille » sous l'action d'un haut champ électrique
- Capillaires de silice fondue de diamètre <100 μ m dont chaque extrémité est plongée dans des sol indépendantes riches en électrolytes (tampons électrophorétiques)
- 2 électrodes reliées à un générateur délivrant des tensions jusqu'à 30 kV (anode et cathode). En mode positif, détection à l'extrémité cathodique (CZE)
- Ech injectés dans le capillaire soit par injection (inj hydrodynamique) soit par tension (inj par électro-migration). Le vol inj faible (1 à 10 nL)
- Détection par spectro UV/vis mais faible sensibilité
- Si pas de groupements chromophores ou en faible conc PA => spectro masse, conductivité, fluorescence laser-induite ou ampérométrie
- Etalon interne indispensable pour analyse quantitative (car pas reproductible)
- Avantages : grande efficacité, faible conso solvants orga, coût capillaires < colonnes. Analyse large gamme de composés : petits ions inorganiques aux molécules complexes

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- CCM haute performance : HPTLC
- **Phase stationnaire** composée de particules fines 5µm recouvre en couche mince (100µm) une plaque rigide. Comme pour HPLC, différents types de phases stationnaires pour une séparation en mode normal ou inversé)
- **Phases mobiles** permettant élution de composés le long de la plaque par capillarité
- Ech déposé sur la plaque est transporté au cours de l'élution et se distribue entre phase mobile et phase stationnaire. La séparation sur un parcours de 3-5 cm en moins de 15 min
- **Détection** des analytes **par densitométrie** (mesure de l'absorbance du spot). Faible coût et rapide
- Faible sensibilité et pouvoir quantitatif limité
- Grande sélectivité en mode bidimensionnel : 2 séparations successives dans directions perpendiculaires en modifiant la nature de la phase mobile

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Electrochromatographie (CEC)
- 2 techniques séparatives : HPLC + Electrophorèse capillaire
- L'application du champ électrique aux extrémités d'un capillaire rempli d'un support solide permet d'éluer des analytes dans le capillaire via un flux électro-osmotique
- Séparation des analytes **se fait selon** leur affinité avec le support (phase stationnaire) et la phase mobile **et également** selon leur mobilité électrophorétique.
- Les phases stationnaires **sont identiques à celles utilisées en HPLC** (silice greffée, monolithe de polymères poreux). La phase mobile **se compose de** d'une solution hydro-organique
- Avantages : Bonne efficacité, grande sélectivité, faible consommation de solvants orga
- Limites (tech expérimentale) : Coût élevé des capillaires et leurs faibles disponibilité

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Spectrophotométrie UV-Vis
- Spectre d'absorption moléculaire UV entre 185 nm et 380nm et Vis entre 380-800 nm
- Chromophores détectables par UV-Vis : tjs liaisons doubles entre C ou liaisons doubles ou triples entre C et autres atomes
- Spectre d'absorption d'une molécule en solution est défini comme la variation de l'absorbance en fct de la longueur d'onde. Ce spectre permet l'identification et l'analyse quantitative d'un composé.
- Loi de Beer Lambert : $A = \log(I_0/I) = \epsilon \cdot C \cdot l$ avec A : l'absorbance à λ ;
- ϵ : coefficient d'extinction molaire ; l : longueur de la cuve et (I/I₀) : transmittance de la sol ; C : concentration
- Relation entre A et C est linéaire ; loi applicable en lumière monochromatique car ϵ fct de λ .
- Appareillage : 1) Sources (lampes au Deuterium (UV) et à Halogène (visible))
- 2) Monochromateur : sélection une λ parmi le spectre du rayon incident; fente d'entrée + dispositif de dispersion (prisme ou réseau) et d'une fente de sortie
- 3) Détecteur : tube photomultiplicateur ou photodiode et 4) un app de lecture

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Spectrophotométrie Infra-Rouge
- Absorption des molécules dans l'IR
- Spectrométrie Raman
- Technique d'analyse non destructive, basée sur le principe de diffusion inélastique d'un photon dans un milieu, utilisant une source de rayonnement type laser (pour une plage de longueur d'onde (800-1100 nm))
- L'analyte excité par une radiation lumineuse monochromatique se voit porté à un niveau énergétique supérieur. Ceci conduit à la réémission d'une radiation constituée de 2 signaux : Le 1^{er} (++) : émission de Rayleigh = diffusion élastique du photon à travers un milieu (sans changement d'énergie) et le 2^e (--) = interaction du photon avec la matière, conduisant à l'absorption d'une partie de l'énergie photonique.
- Tech basée sur l'étude de la variation énergétique entre photons incidents et photons émis, permettant de caractériser les niveaux énergétiques de rotation et de vibration de la molécule en solution et de l'identifier
- Les radiations d'une source laser puissante sont conduites dans une fibre optique jusqu'à l'éch à analyser et provoque son excitation.
- La lumière produite est recueillie par un capteur, acheminée par une fibre optique jusqu'au séparateur. Couplé à un détecteur, le séparateur fournit des données sur l'éch qui est traité informatiquement.

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- **Spectrophotométrie UV-Visible –IR : Multispec**

Couplage des 2 techniques

Utilisé pour contrôler poches de chimio (solvant + PA)

Faible volume, identification rapide qq min

Certains spectre d'identification manquent de spécificité car molécules doivent absorber UV et IR (ex cyclophosphamide/ifosfamide ; epirubicine/doxorubicine)

- **Spectrophotométrie UV-Vis- spectrométrie Raman= QCprep**

Couplage des 2 techniques

Technique sélective et spécifique

Adaptée à l'analyse de toutes les molécules (organiques ou non) ainsi que sucres et sels (il faut un chromophore dans la structure pour détection UV-visible et Raman peut tout analyser (seuls matériaux naométriques ne peuvent être analysés))

→ Applications : poches de chimio et certaines autres prep ont été validés (collyre antibiotiques etc..)

G. Ubeaud-Séquier

QCPrep (Icones)

- **Automate :**
 - un injecteur automatique d'éch (carrousel 110 positions +seringue prélèvement de 2,5 mL
 - Un spectrophotomètre d'absorption UV-Vis
 - Un spectromètre d'émission Raman
- 3 Logiciels d'analyse
 - Logiciel d'acquisition *Qc-prep Analyses*: permet d'analyser les ech en routine
 - Logiciel d'étalonnage et de librairie spectrale *QL Analyst*: permet de visualiser spectres et gérer librairie spectrale (outil de calibration)
 - Logiciel de suivi des analyses *QC Validation* : permet de lire en temps réel les résultats des analyses effectuées



G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Méthodes analytiques

- **Méthodes validées**

- Linéarité, fidélité (répétabilité, reproductibilité), spécificité, Limite quantification, limite de détection) => formalisation sous forme d'un dossier

- **Réalisation du Contrôle de la Prep selon la méthode utilisée et validée**

- **Résultats des analyses datés et signés**, conservés dans le **dossier de lot**, vérifiés (résultats et calculs)

- **Enregistrements des analyses** avec les données suivantes :

- le nom du produit, la méthode de dosage ou d'identification
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, avec observations et calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

G. Ubeaud-Séquier

Validation analytique

- **La spécificité** : assurer que le signal mesuré dans les conditions opératoires provient seulement de la substance à analyser, c'est-à-dire pas d'interférences provenant des excipients et/ou des produits de dégradation et/ou des impuretés.
Vérification dans des conditions identiques : blanc sans substance à analyser, blanc avec substance, blanc avec substance à analyser + éventuels produits de dégradation.
- **La linéarité** : capacité d'une méthode à obtenir des résultats directement proportionnels à la conc en substance dans l'échantillon à analyser et dans l'intervalle de mesures considérées.
- **La sensibilité** : rapport de la variation de la réponse instrumentale à la variation de la conc pour #solutions étalons ou pour des ajouts de l'analyte dans une matrice.
- **Le seuil de détection** : limite expérimentale pour laquelle un modèle d'étalonnage linéaire peut être appliqué avec un niveau de confiance connu. La plus petite quantité d'une substance à examiner pouvant être détectée dans un échantillon, mais non quantifiée comme valeur exacte.
- **La limite de quantification** : La + petite conc de l'analyte pouvant être quantifiée dans un échantillon avec une fidélité et une exactitude définies.

G. Ubeaud-Séquier

Validation analytique

- **La fidélité** : degré de dispersion existant entre une série de dosages provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène, dans les conditions de la technique.
 - **La répétabilité** : reproductibilité intra-essais même analyste, même équipement, court intervalle de temps entre deux mesures et même réactifs.
 - gamme en 5 points, et chaque point est dosé entre 6 et 10 fois.
 - **La reproductibilité inter-essais** : opérateur différent, réactifs de ≠ origines, dosage réalisé sur ≠ jours et appareillages de ≠ fabricants.
 - gamme de 5 points sur au minimum 5 jours ≠
- **L'exactitude** : étroitesse de l'accord entre la valeur acceptée (valeur vraie, ou valeur de réf) et la valeur trouvée → indication sur les erreurs systématiques.
 - Gamme d'étalonnage en 5 points + 3 points de conc. intermédiaires connue mais analysées comme éch. inconnus, afin de déterminer leur concentration avec la droite d'étalonnage.
 - Appréciation par le %age d'erreur obtenu sur la conc. mesurée par rapport à la conc. théorique

G. Ubeaud-Séquier

101

Validation analytique (pour études de stabilité)

- La dégradation forcée afin de détecter les produits de dégradation
 - Conditions acides
 - Conditions basiques
 - Effets de lumière : UV
 - Effets de la chaleur
 - Conditions peroxygène (Sous H2O2)
- Chromatogramme si HPLC
- Pics de dégradation
- Identification des produits de dégradation (pas obligatoire)

G. Ubeaud-Séquier

Fiche de validation d'une méthode analytique par HPLC

Molécule							
Concentrations dosées en routine							
Appareillage							
Conditions opératoires							
Linéarité		Concentrations (mg/ml)			Spécifications	Résultats	Conforme
		CS1	CS2	CS3			
LOD limite détection		Exprimé en quantité ng ou µg			Rapport Signal/bruit > 3		
LOQ limite quantification					Rapport S/N > 10		
EXACTITUDE	Reproductibilité (between days)	RM :	Erreur < 5% CV% < 5%				Conforme
	Reproductibility	RM :	Erreur < 5% CV% < 5%				Non Conforme
	Justesse	RM :	Erreur < 5% CV% < 5%				Non Conforme
		RM :					
Reproductibilité (within day)		5 niveaux de la gamme					
Repeatability		N= 5			CV% < 5%		Conforme
							Non Conforme

N= 5 : Minimum 5 mesures pour calcul fidélité (reproductibilité ou répétabilité)

103

G. Ubeaud-Séquier

Validation méthodes HPLC – dégradation forcée

Effet pH	Nb de mL et normalité des solutions	Produits de dégradation
- Milieu acide avec HCl 1N (pH2)	- HCl	Oui
- Milieu basique avec NaOH 1N (pH 12)	- NaOH	Non
Effet Température 60°C	T° exacte Durée	Produits de dégradation Oui Non
Dégradation à la lumière (UV et/ ou halogène)	UV Halogène Durée	Produits de dégradation Oui Non
Dégradation oxydative (H2O2, %, 24h)	% H2O2 Durée	Produits de dégradation Oui Non

+ Droite de régression : étalonnage avec coefficient de corrélation
Exemple de chromatogramme : pic identifié avec concentration calculée
Chromatogrammes correspondants aux conditions de dégradation forcée avec restante calculée avec méthode utilisée pour étude de stabilité

104

G. Ubeaud-Séquier

Validation analytique

- CQ = contrôle qualité
- Référence utilisée pour permettre d'affirmer que la méthode analytique est validée (marge d'erreur CQ +/-5% par rapport à la con théorique)

Cas particulier de validation du Qcprep avec CQ

- Linéarité + exactitude + précision : Validation sur 3 gammes différentes de 5 éch de CQ de conc. cohérente
- 3 niveaux de CQ externes : Niveau bas ou Low «L» 1^{er} tiers de la gamme, Niveau moyen ou Medium «M» milieu de gamme et Niveau élevé ou High «H» 2^e tiers de la gamme
- Reproductibilité (inter-essay): 5 exemplaires des 3 niv de CQ
- Répétabilité (intra-essay) : 5 exemplaires des 3 niv de CQ

G. Ubeaud-Séquier

Fiche de validation d'une méthode analytique par UV-Raman (QCPrep)

	Molécule								
	Concentration								
	Autocalibrage								
	Conditions opératoires								
Critères de conformité étudiée	Concentrations (mg/ml)				Spécifications	Résultats	Conformité		
	Cal	G1	G2	G3	Coefficient de corrélation $r^2 \geq 0.999$		Conforme		
					Ecart type de prédiction $\leq 2 \times$ écart type résiduel		Non Conforme		
					Ratio performance/déviat ≥ 30				
Reproductibilité	RL :				Erreur $\leq 5\%$ CV% $\leq 5\%$		Conforme		
	RM :				Erreur $\leq 5\%$ CV% $\leq 5\%$		Non Conforme		
	RH :				Erreur $\leq 5\%$ CV% $\leq 5\%$				
Répétabilité	RL :				Erreur $\leq 5\%$ CV% $\leq 5\%$		Conforme		
	RM :				Erreur $\leq 5\%$ CV% $\leq 5\%$		Non Conforme		
	RH :				Erreur $\leq 5\%$ CV% $\leq 5\%$				

Contrôle et approbation le :

Pharmacien :

G. Ubeaud-Séquier

Le Laboratoire de Contrôle aux HUS

- Instruments
- HPLC- UV

QC Prep* : UV- Raman

107
G. Ubeaud-Séquier

Exemples de méthodes de contrôle utilisées aux HUS

- HPLC – détecteur UV (Détecteur à barette diodes)
- Spectrométrie Raman- détection UV
 - Poches méd anticancéreux (PA et solvant en mélange (soluté Glucosé ou NaCl 0,9%))
 - Prep en série (collyres AB renforcé (vancomycine, ceftazidime, cefotaxime, Amikacine), nalbuphine, ropivacaine, hydrocortisone)

G. Ubeaud-Séquier

Le laboratoire de contrôle: dosage des préparations médicamenteuses par HPLC

- HPLC :
 - Technique de séparation des molécules en fonction de leur polarité.
 - Principe :
 - Permet la séparation de la molécule à doser présente dans l'échantillon. Cette séparation se fait grâce à des équilibres entre les composants de l'échantillon, entraînés par la phase mobile, et la phase stationnaire.
 - Détection UV (DAD)
 - Applications : Atropine, Ciclosporine, Kétamine, Morphine, Oméprazole, Phényléphrine; Urée, Mélatonine

NB : Il existe aussi techn HPLC – SM (identification par masse et charge et dosage) pour toutes molécules (non cyto et cyto)

109
G. Ubeaud-Séquier

Rendu de résultats (HPLC)

- Validation de l'analyse : Phase mobile, gamme d'étalonnage, CQ
- Résultats de l'analyse de la prép :
 - Aspect qualitatif : conformité du TR (< 5%), conformité du spectre UV (> 99%), conformité de pureté (>99%)
 - Aspect quantitatif : N° lot, dosage de la prép et écart en % (< 10%)

110
G. Ubeaud-Séquier

Dossier de contrôle (ex HPLC)

Rendu de résultats avec bulletin d'analyse contenant les spécifications souhaitées

- Validation de la phase mobile (subce réf):

Calculer l'écart de la moyenne des RT de la gamme et du RT du test en %

→ décision : conforme si < 5%.

- Validation de la gamme d'étalonnage (subce ref)

Entrer r2 → décision : conforme si proche de 0.99 (à pondérer par l'analyse visuelle du tracé).

Entrer les moyennes des concentrations recalculées des calibrateurs (gamme), Puis calculer l'écart avec la concentration théorique en %, décision : conforme si écart < 5%.

- Validation du CQ :

Calculer l'écart entre la concentration du CQ et la valeur théorique.

→ Décision : conforme si écart < 5%.

111
G. Ubeaud-Séquier

Résultats de l'analyse, aspect qualitatif : Conformité des temps de rétention

Calculer l'écart entre la moyenne des RT des échantillons et le RT de l'injection test.

→ Décision : conforme si écart < 5%.

Résultats de l'analyse, aspect qualitatif : Conformité du spectre UV

Comparer le spectre UV au spectre de référence de la librairie.

Vérifier l'identité de la molécule reconnue.

Faire la moyenne de chaque mesure de similarité pour chacun des échantillons

→ Décision : conforme si les spectres des échantillons sont identiques aux spectres des calibrateurs, similarité (match) supérieure ou égale à 0.99.

Résultats de l'analyse, aspect qualitatif : Conformité de la pureté

Faire la moyenne de chaque mesure pour chacun des échantillons.

→ Décision : conforme si la valeur de la moyenne est supérieure ou égale à 0.99.

Résultats de l'analyse, Aspect quantitatif

Calculer l'écart entre la concentration dosée dans l'échantillon et la concentration cible (spécifiée dans la description du produit).

→ Décision : conforme si écart < 10% de la concentration cible.

Dater et signer la validation analytique

112
G. Ubeaud-Séquier

Le laboratoire de contrôle: dosage des préparations médicamenteuses par UV -Raman

- Spectrométrie Raman –UV (QC Prep*)
 - Système de spectrophotométrie d'absorption UV et spectrométrie d'absorption Raman destiné au contrôle qualitatif et quantitatif des préparations pharmaceutiques (PA et solvants)

– Applications :

- Cytotoxiques
- Préparations non cytotoxiques : Amikacine, Amphotéricine B, Céfotaxime, ceftazidime, Vancomycine, Hydrocortisone, Nalbuphine, Ropivacaïne

NB : il existe aussi techn IR/Raman pour cytotoxiques

G. Ubeaud-Séquier

Dossier de contrôle d'une prép médicamenteuse dosée par Qcprep (UV Raman)

PRODUIT :			
MODE OPERATOIRE			
Contrôle qualité :			
Analyse :			
CONTROLE QUALITE			
N° de lot :			
Date de péremption :			
Aspect qualitatif			
RESULTATS	IDENTIFICATION	Décision	
Homogénéité (%)	Principe actif et solvant		
% =	Molécule / Solvant	Conforme ou Non conforme	
Aspect quantitatif			
RESULTATS	CONCENTRATION THEORIQUE	SPECIFICATION	Décision
mg/ml	mg/ml	Ecart \pm %	
C1 =	Cmoy =	Cible diluée =	Ecart = % Conforme ou Non conforme
C2 =	Soit en tenant compte de la dilution au ème :	Soit en tenant compte de la dilution au ème :	
C3 =	Cmoy =	Cible =	
COMMENTAIRES ET OBSERVATIONS :			
DATE des contrôles :		Nom et signature de l'opérateur :	

G. Ubeaud-Séquier

Contrôle UV Raman : résultat de l'analyse aspect qualitatif

RESULTATS DE L'ANALYSE : Aspect qualitatif - Conformité du spectre UV				
N° DE LOT : ou désignation ECHANTILLONS	RESULTAT Homologie par rapport au spectre de référence	RESULTAT Identification	Spécification	Décision
% =	Nom =			Conforme ou Non conforme
Solvant	Nom =			
% =	Nom =			Conforme ou Non conforme
Solvant	Nom =			
% =	Nom =			Conforme ou Non conforme
Solvant	Nom =			
% =	Nom =			Conforme ou Non conforme
Solvant	Nom =			
% =	Nom =			Conforme ou Non conforme
Solvant	Nom =			
COMMENTAIRES ET OBSERVATIONS :				
DATE des contrôles :			Nom et signature de l'opérateur :	

G. Ubeaud-Séquier

Contrôle UV Raman : résultat de l'analyse aspect quantitatif

RESULTATS DE L'ANALYSE : Aspect quantitatif				
N° DE LOT : ou désignation ECHANTILLONS	RESULTAT mg/ml	CONCENTRATION THEORIQUE mg/ml	Spécification Ecart \pm 10%	Décision
C1 =	Cmoy =	Cible diluée =	Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme
C2 =	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :		
C3 =	Cmoy =	Cible =		
C1 =	Cmoy =	Cible diluée =	Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme
C2 =	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :		
C3 =	Cmoy =	Cible =		
C1 =	Cmoy =	Cible diluée =	Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme
C2 =	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :		
C3 =	Cmoy =	Cible =		
C1 =	Cmoy =	Cible diluée =	Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme
C2 =	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :		
C3 =	Cmoy =	Cible =		
C1 =	Cmoy =	Cible diluée =	Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme
C2 =	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :	Soit en tenant compte de la dilution au _____ ème :		
C3 =	Cmoy =	Cible =		
COMMENTAIRES ET OBSERVATIONS :				
DATE des contrôles :			Nom et signature de l'opérateur :	

G. Ubeaud-Séquier

Certificat d'analyse d'une prep médicamenteuse par UV Raman

CERTIFICAT D'ANALYSE			
N° Lot :		Date de fabrication :	
Date de dosage :		Date de péremption :	
Opérateur analytique (nom/prénom) :		N° échantillon :	
		Visa :	
Paramètres	Spécifications internes	Résultats	Décision
Validation du CG % de ressemblance Identification du principe actif et du solvant Dosage	Comparaison avec spectre du standard Molécule / Solvant Ecart par rapport à la valeur cible (±5%)	Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme
Echantillon à doser % de ressemblance et identification	Comparaison avec spectre du standard Molécule	/	Conforme ou Non conforme
Echantillon à doser Identification du solvant	Solvant	/	Conforme ou Non conforme
Dosage	Concentration moyenne du lot Tenue comprise entre _____ et _____ mg/ml (±10%)	Omg = _____ mg/ml Ecart = _____ %	Conforme ou Non conforme

Produit contrôlé selon les procédures pharmaceutiques en vigueur et spécifications internes du secteur des préparations

Préparation médicamenteuse validée ?
☐ oui
☐ non, N°E1 :

Contrôle et approbation le :

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Stabilité

• Stabilité physicochimique

- Valider fabrication
 - Contrôler la prep : Identifier et doser les MP et AC (dégradation forcée)
 - Doser et valider la méthode analytique
 - Conditions de stabilité : conditionnement, mode de conservation, durée
- Conditions normales (flacons ouvert et fermé) ; conditions accélérées (variation humidité, chaleur) instabilité forcée (acide ou base..) pour recherche d'impuretés

- Critères < 10%

• Stabilité Microbiologique

- Conditions de conservation
- Recherche levures et champignons

➔ Conditions de conservation

➔ Date de péremption et dates d'utilisation

G. Ubeaud-Séquier

CR d'une étude de stabilité (modèle HUS) – paramètres et spécificités selon SNPHPU

1 - Objectifs

- Décrire la problématique posée par la fabrication, la préparation, la tolérance, l'utilisation...
- Décrire précisément la molécule XX, sa concentration XX mg/ml, dans le solvant (NaCl 0.9% ou G5% ou autre), dans le contenant (seringue, flacon, etc.), le matériel PVC, PP, verre...
- Rappeler le but, l'usage, l'intérêt clinique de la forme à tester pour les services de soins hospitaliers.
- Enoncer les durées et conditions retenues pour l'étude en rapport avec les besoins ou le donneur d'ordre ou les contraintes du secteur production

G. Ubeaud-Séquier

CR d'une étude de stabilité (modèle HUS) - paramètres et spécificités selon SNPHPU

2 - Conditions chromatographiques de la méthode utilisée

3 - Validation de la méthode : spécificité (Comparaison des chromatogrammes après injection d'une sol (« Blanc ») et d'une sol chargée à XX mg/ml par la molécule XX. Sur le chromatogramme de l'éch contenant XX, un pic principal apparaît au RT (TT min) ; sur le chromatogramme de l'éch « Blanc », aucun pic au RT du pic XX ne peut interférer.) , linéarité, fidélité, exactitude, LOQ, LOD

4 - Etude de dégradation forcée : variation pH de la solution (alcalinisation ou acidification); variation de température ; dégradation oxydative ; dégradation à la lumière UV : Décrire et analyser les chromatogrammes

5 - Etude de stabilité physicochimique : description de la méthodologie ; Suivi des stabilité (contrôle visuel, pH, dosage HPLC) ; Critères d'acceptabilité : CQ ≤ 5% et Conc mesurée n' doit pas diminuer de plus de 10 % par rapport à la Conc initiale

6 - Résultats

7 - Conclusion

G. Ubeaud-Séquier

Contrôle des préparations essais cliniques

Autorisation dans PUI :

- Forme pharmaceutique ou nature du produit
- Opérations : prép, conditionnement, étiquetage, réétiquetage, contrôle

Déroulement

Promoteur informe Pharmacien gérant (Secteur essais cliniques) des modalités de recherche, conditions de réalisation de prép et **contrôle**

Pharmacie Analyse la faisabilité

Déconditionnement d'une spécialité pharm; méd expérimentaux (placebo..)

Commande du promoteur formulée par écrit, précise

Conditionnement des med exp est individuel

Nombre d'unités à conditionner spécifié avant le début des opérations
fonction du nb de patients + nb de contrôles + nb ech a conserver

G. Ubeaud-Séquier

Contrôle des préparations essais cliniques

Cas du médicament utilisé comme référence

Si un méd doit subir des modifications => données garantissant la qualité du méd (stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité)

Date de péremption sur conditionnement d'origine n'est plus valable et conditionnement ≠ → **nouvelles date limite d'utilisation adéquate**

Opérations de mise en insu

Pouvoir **identifier le med et son n° de lot** avant mise en insu

Prévoir avec promoteur un système d'identification rapide d'urgence

Libération : vérification de la similitude d'aspect et des autres caractéristiques

Contrôle préalable garantissant qualité : identification, dosage (validation) et dossier de lot

Procédures décrivant modes d'obtention, sécurisation, diffusion, utilisation et conservation code de randomisation pour le conditionnement et levée de l'insu ; conservation enregistrements

G. Ubeaud-Séquier

Contrôle des préparations essais cliniques

Etiquetage : numéro d'anonymat

Echantillonnage

Ech chaque lot conditionné et chaque période de recherche (y compris mise en insu) jusqu'au rapport final de recherche biomédicale

Réclamations, retours, destruction selon conditions définies par promoteurs

Responsabilité

Avant mise à dispo à l'investigateur du lieu des recherches, prép med exp restent sous responsabilité promoteur jusqu'à libération du lot

Destruction des med exp non utilisés ne peut être effectuée sans l'accord préalable du promoteur responsable de cette opération

Enregistrement, Comptabilisation, vérification des quantités dispensées, utilisées, retournées pour chaque lieu de recherche et chaque période par le promoteur

Destruction : certificat de confirmation daté remis au promoteur par le Pharmacien

G. Ubeaud-Séquier

Activité de contrôle Quels types de contrôles

- **Contrôles physico-chimiques pour MP et Préparations hospitalières** soumises à échantillonnage : caractères organoleptiques, identification, teneur en PA (dosage) avec méthodes validées selon les monographies de la pharmacopée (MP)
- **Contrôles air médicinal:** impuretés
- **Contrôles microbiologiques** (selon pharmacopée) pour les formes stériles : sous traitance
- **Contrôles galéniques** mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées
- **Contrôle du conditionnement** (AC) et de l'étiquetage de la préparation terminée
- **Contrôles d'environnement** (air, surfaces).
- mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques

G. Ubeaud-Séquier

Activité du laboratoire de contrôle aux HUS

Contrôle matières premières

Contrôle AC

Contrôle Préparations hospitalières et Prep essais cliniques

Contrôle des poches de cytotoxiques (UCR)

Contrôle air médical*

(Contrôle solutés pour hémodialyse)

Développement pharmaceutique

- Validation de méthodes par HPLC (LC-UV)

→ Perspectives LCMS

- **Stabilité physicochimiques** et microbiologiques (sous traitance) de préparations pharmaceutiques (services de pédiatrie)

→ Date de péremption, conditions de conservation (prep en série)

→ Suivi des teneurs en PA dans le temps sous différents modes de conservation après validation analytique, dégradation forcée (milieu acide ou basique, chaleur, lumière, H2O2) pour déterminer les produits de dégradation

G. Ubeaud-Séquier

Exemple de validation analytique

- Omeprazole (identification et dosage par LC-UV)
- Hydrocortisone (LC-UV)
- Sirop de kétamine (LC-UV)
- Cyclosporine (collyre) (LC-UV)
- Cefuroxime (collyre) (LC-UV et Qcprep UV Raman)
- Vancomycine (QCprep)
- Amikacine (QCprep)
- Poches de chimiothérapie (Qcprep) ...

G. Ubeaud-Séquier

Rendu de résultats

- Validation de l'analyse : Phase mobile, gamme d'étalonnage, CQ
- Résultats de l'analyse :
 - Aspect qualitatif : conformité du TR, conformité du spectre UV, conformité de pureté
 - Aspect quantitatif : N° lot, dosage de la prép et écart en %

G. Ubeaud-Séquier

- Omeprazole 2mg/ml -			
MODALITES DE CONSERVATION :			
- ECHANTILLONNAGE -			
TABLE DE L'ECHANTILLON :		MODALITES D'ECHANTILLONNAGE :	
CONCERNANT LEURS ECHANTILLONS :		Selon IT ANA 001	
- CONTROLES -			
SPECIFICATIONS ET VALEURS THEORIQUES :		REFERENCE : Monographie Pharmacopée Européenne	
CARACTERES :			
Chromatographie Liquide (colonne C18)			
IDENTIFICATION ET DOSAGE DE L'OMEPRAZOLE : Chromatographie Liquide (Shimadzu, injecteur AS-6000)			
Conditions chromatographiques : Colonne C18 HPLC EODSIL 100 - 5 Protect (4 x 125mm) ; 5 µm ; Précolonne LichroCart 4 x 125mm 100 BP-AC 5 µm ; Longueur totale 200 mm ; Débit 1 ml/min ; Répéter 20 µl ; Choisir la méthode « injecteur » dans le logiciel Lichrochrom du chromatographe			
Phase mobile : acétonitrile / Tampon phosphate 27/73 v/v ; Pour un litr de phase mobile, prélever 730 mL de tampon phosphate à pH 3,0, ajouter 1,000 g de phosphate d'hydrogène, ajuster le pH à 3,0 avec l'acide orthophosphorique. Ajouter 270 mL d'acétonitrile. La solution est filtrée sur membrane 0,45 µm.			
Principe : Rincer la pompe B, l'injecteur et la colonne avec de l'eau purifiée tiède. Puis rinçage normal avec le solvant de la phase.			
Solvant de rinçage : mélange Acétonitrile/0,05M HCl. La solution est dégazée aux ultrasons pendant 5 min.			
Quantité d'échantillon : Prélever une solution, verser 2 à 2 µg/mL, à partir de l'échantillon, peser et verser la phase mobile. Dans une fiole jaugée de 10 mL, verser 20 mg d'omeprazole pesée et compléter au trait de jauge avec la phase mobile.			
Prélever 5 mL (jaugée) de 10 mL			
Point 1 : 100 µl de solution méso, compléter avec de la phase mobile (soit 0,00 mg/mL)			
Point 2 : 200 µl de solution méso, compléter avec de la phase mobile (soit 0,00 mg/mL)			
Point 3 : 500 µl de solution méso, compléter avec de la phase mobile (soit 0,00 mg/mL)			
Point 4 : 1000 µl de solution méso, compléter avec de la phase mobile (soit 0,00 mg/mL)			
Point 5 : 750 µl de solution méso, compléter avec de la phase mobile (soit 0,14 mg/mL)			
Réactifs : Omeprazole (C11H15N2O2) peser 600 µg de stock d'omeprazole et les mettre dans une fiole jaugée de 1000 µl, ajouter 100 µl d'eau, agiter jusqu'à dissolution du stock puis compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile. Filtrer la solution sur un support en verre.			
ATTENTION : Après la dernière injection (celle de l'échantillon à doser), toujours mettre un flacon rempli d'eau et injecter 3 fois pour rincer l'injecteur.			
Validation : Temps de rétention de min (entre 6 et 7 min en moyenne)			
REACTIFS ET MATERIEL			
REACTIFS	DE L'ETAT	DATE DE	REFERENCE DU MATERIEL
Composé (poudre)	lot	expiration	Type + N° de série ou référence
COMMENTAIRES ET OBSERVATIONS :			
DATE de réalisation :		NOM DE L'OPERATEUR :	
		VISA :	

G. Ubeaud-Séquier

INTÉRÊT DE L'USAGE DU QC PREP® POUR LE CONTRÔLE DES PRÉPARATIONS HÔPITALIÈRES: DÉVELOPPEMENT POUR DES PRÉPARATIONS À BASE DE VANCOMYCINE ET D'AMIKACINE

INTRODUCTION

Le QC Prep® est un spectrophotomètre UV-Visible couplé à un spectromètre d'émission Raman destiné initialement à l'identification et au dosage quantitatif des préparations de cytotoxiques réalisées à l'UCR du NRC de Strasbourg.

Des préparations hospitalières d'antibiotiques peuvent nécessiter un contrôle analytique avant leur libération. Ainsi, une méthode de dosage a été développée sur le QC Prep® pour analyser qualitativement et quantitativement ces antibiotiques.

MATÉRIELS & MÉTHODES

- Le QC Prep® est un analyseur couplant un injecteur d'échantillons avec un spectromètre d'absorption UV-Visible et un spectromètre d'émission Raman.
- Un amikacine (amikacine) et un glycopeptide (vancomycine) sont testés dans 2 solvants (NaCl 0.9% et solution glucosée à 5% (G5%).
- Les gammes de calibration sont comprises entre 70% et 130% de la valeur cible.
- L'appareil enregistre des spectres d'absorbance UV-Visible et des spectres d'émission Raman de chaque molécule dans les 2 solvants qui servent de spectres de référence pour l'analyse.
- Une méthode de dosage est réalisée pour chaque couple méthode-solvant. La validation de chaque méthode nécessite 3 gammes distinctes, préparées avec 3 échantillons de matières premières recommandés dans chaque solvant. La linéarité est validée à partir de la moyenne de ces 3 gammes.
- Trois niveaux de contrôle qualité (CQ) externe sont fabriqués en 5 exemplaires pour la validation de la fidélité (justesse, exactitude) de la méthode.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les méthodes de l'amikacine et de la vancomycine sont considérées valides dans les 2 solvants (NaCl 0.9% et G5%) en terme de :

- Linéarité
- Rapportabilité
- Reproductibilité
- Justesse

Concernant l'aspect qualitatif, l'identification spectrale se fait par comparaison à une bibliothèque de référence. Aucune erreur n'a été mise en évidence.

Les analyses sont rapides : un échantillon est analysé en moins de 2 minutes et une méthode couple méthode-solvant pour les résultats en moins de 20.

CONCLUSION

Le QC Prep® est une méthode simple et rapide qui pourrait servir d'alternative à l'analyse HPLC pour le dosage de l'amikacine et de la vancomycine dans des solvants aqueux évitant ainsi toute méthode d'extraction préalable. L'application est possible dans d'autres domaines que le contrôle des préparations hospitalières. Le QC Prep® pourrait ainsi devenir un outil de choix dans le Contrôle Qualité des préparations hospitalières.

11) ICH, Validation of analytical procedures: Test and Methodology (Q2(R1)). ICH Harmonized Tripartite Guidelines, 1995, 4-5.
12) B. Lohm, C. Chery, Qualitative et quantitative analyses of biopharmaceutical preparations. European Journal of Hospital Pharmacy, Août 2018.

G. Ubeaud-Séquier

STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE

- Exemple préparation pédiatrique
Hydrocortisone 1mg/mL
- Exemple préparation pédiatrique
Nalbuphine 1 mg/mL

G. Ubeaud-Séquier

Etude de stabilité physico-chimique d'une solution injectable pédiatrique d'hydrocortisone 1 mg/mL

G. Ubeaud-Séquier, L. Perle, AC. Garval-Ding, B. Guarnon
Service Pharmacie Hospitalière, CHU de Strasbourg, 1 Place de l'Hôpital, 67061 Strasbourg Cedex, Université de Strasbourg

INTRODUCTION

Les fortes exigences d'hydrocortisone prescrites en réanimation néonatale et l'absence de spécialités pédiatriques justifient la préparation de seringues d'hydrocortisone à 1 mg/mL pour administration préventive. L'objectif de cette étude de stabilité physico-chimique est d'établir une date de péremption mesurable à la réalisation d'une préparation hospitalière.

MATÉRIEL ET METHODE

Préparation d'une solution injectable pédiatrique :

- Reconstitution 100 mg d'hydrocortisone, diluée à 10 mL avec du NaCl 0.9% → Solution mère 10 mg/mL.
- Dilution (100 µL avec du NaCl 0.9%) → Solution à 1 mg/mL.

21 seringues de 1 mg d'hydrocortisone / 2 mL.

Phase stationnaire : Colonne NUCLEOSIL 100-5 C18 (250x4 mm, 5 µm).

Phase mobile : acétonitrile/aqueux acide par ajout de 500 µL d'acide orthophosphorique (40/60, v/v).

Débit : 220 µL/min.

Température : 30 °C.

Débit : 1 mL/min.

Analyse physico-chimique :

- Contrôle visuel des seringues (décoloration, précipitation).
- Détermination du pH (bandelette réactive).
- Dosage de l'hydrocortisone hémolysée par HPLC-UV.

RÉSULTAT

Méthode de la méthode analytique selon les critères ICH.

Des tests initiaux, réalisés en 10 et 20 jours (2002/2003) :

- Linéarité : Coefficient = 0.9999.
- Reproductibilité intra-eval : CV = 0.21 %.
- Reproductibilité inter-eval : CV = 3.28 %.
- Facilité : comprise entre 0.11 et 0.59 %.
- LOQ : 10 ng.

CONCLUSION

Les seringues d'hydrocortisone à 1 mg/mL, sont stables physico-chimiquement 5 mois lors d'une conservation à l'abri de la lumière et à 20 °C. Ce mode de conservation est adapté pour une préparation hospitalière permettant une meilleure gestion de la production. Une étude de stabilité complémentaire en présence d'oxygène de la solution après décoloration et dosage au réfractomètre.

G. Ubeaud-Séquier

Stability of a nalbuphine dilution at 1mg/mL

INTRODUCTION

Nalbuphine hydrochloride is a semi-synthetic opioid, that use for paediatric analgesia, is particularly interesting, because of its ceiling effects, which reflects the limit of some drug classes to produce a particular effect. Above a certain plasmatic concentration, no further increase in effect is observed.

The aim of our work was to carry out the stability study of the diluted solution in order to determine the optimal storage and the appropriated time period before use.

Solutions were subjected to high-pressure liquid chromatography (HPLC) analysis.

EXPERIMENTAL

The analysis was carried out on a C18 INTERSIL-ODS2 column (250 mm x 4.6 mm, 5µ), with the mobile phase consisting of 450mL acetonitrile, 550mL purified water and 100µL triethylamine. Syringes were formulated in our pharmaceuticals laboratory. Nalbuphine 10mg/mL was diluted in a concentration of 1mg/mL with sodium chloride 0.9%, and then 2mL syringes were filled. We prepared three diluted solutions of nalbuphine 1mg/mL, and from these solutions, three different series of syringes (A, B and C).

From each series, we stored half of the syringes at -8°C and the other half at +5°C.

The samples stability was analysed every seven days for first month, and every month for eleven months.

RESULT AND DISCUSSION

Three parameters were evaluated : physical appearance of the solution, pH and variation of nalbuphine concentration.

At the term of the study, after 365 days, the solution was still crystal clear, colorless and the pH equal to 3.

G. Ubeaud-Séquier

141
G. Ulbeud-Séquier