

DES de Pharmacie



Préparation des formes sèches

Application au Monde hospitalier :

Pré-requis galéniques

O. Chambin
Professeur de Pharmacie Galénique
Université de Bourgogne - Dijon


UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 1




PREAMBULE (1)

- Affaire des préparations amaigrissantes (avril 2006) : 1mort + 14 patientes en réanimation
- Nov. 2006 : enquête nationale sur les préparations en ville et à l'hôpital
- J.O. du 21/11/07 : parution des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) rédigées par l'AFSSAPS (aujourd'hui ANSM)
- BO 2007/7 bis du 12 février 2008 (opposable / système qualité)


UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 2



PREAMBULE (2)



- Préparation de formes sèches :

Formes à base de poudre 

↙

Mélange de
poudre

↓


Gélules =
capsules dures

↘


Comprimés
- Formulation / fabrication / contrôles / biodisponibilité / conditionnement

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022

3



PREAMBULE (3)





- Formes sèches =
 - Sécurisation du circuit du Médicament
 - Préparations des Doses à Administrer ou dispensation individuelle nominative

↓

Automates

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022



4



PARTIE 1

Les Bonnes Pratiques de Préparation

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 5





Bonnes Pratiques de Préparation

Sommaire (1)

- Glossaire
- Partie I : généralités
 - Chapitre 1 - préparation
 - Chapitre 2 - contrôles
 - Chapitre 3 - gestion de la qualité et documentation
 - Chapitre 4 - gestion des anomalies
 - Chapitre 5 - conditions de sous-traitance



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 6



Bonnes Pratiques de Préparation Sommaire (2)

- **Partie II : lignes directrices particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies d'usage intérieur**
 - Chapitre 6 - préparation des médicaments stériles
 - Chapitre 7 - préparation des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 7



Bonnes Pratiques de Préparation Sommaire (3)

- **Partie III : lignes directrices spécifiques aux PUI**
 - Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales (+ médicaments expérimentaux)
 - Chapitre 9 - Préparations de médicaments radiopharmaceutiques
- **Partie IV : Annexes**
 - Annexe A : contenu des Documents
 - Annexe B : Liste de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 8

BPP : Champ d'application

- Concerne toutes les préparations
 - Magistrales et Officinales
 - Hospitalières
 - Préparations réalisées en petites séries (300 unités / lot)
- Ne s'applique pas au semainier (PDA)
- Exigences de Qualité :
 - Système Qualité en place
 - Traçabilité complète de la fabrication (ordonnance ⇨ délivrance)



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 9

BPP : Réalisation

- Etude de faisabilité
 - Intérêt thérapeutique
 - Faisabilité technique
- Loi Talon (R. 5132-8 et -40/-41)
 - Cas des diurétiques, psychotropes, anorexigènes, dérivés thyroïdiens
 - Déconditionnement de spécialités
- Possibilité de refuser (R. 4235-61)
- Mise en place d'une échantillothèque



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 10



BPP : Les locaux

- Préparatoire : pièce fermée, réservée à cet usage (pas de déballage, passage, pause-café, ...)
- Conformes aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
- Murs, plafonds, sols : lisses
- Procédure de nettoyage / désinfection
- Stockage correct des matières premières et articles de conditionnement
- Circuit de fabrication : des matières premières à l'expédition (quarantaine, contrôles, stockage ...)


UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 11




BPP : Le personnel

- Seuls les pharmaciens ou les préparateurs peuvent fabriquer des médicaments
 - Personnel formé
 - Organigramme
- Règles d'hygiène et d'habillage
- Protection pour ceux qui manipulent des produits dangereux (protection, déchets, surveillance médicale ...)
 - Attention poudre : pesée, pulvérisation ...
- Incidents déclarés



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 12



BPP : Le matériel




- Doit être qualifié et contrôlé périodiquement
- Balance :
 - Emplacement stable, bulle centrée
 - Portée, précision et sensibilité adaptées
 - Tickets de pesée ou vérification par 2ème opérateur, si besoin ou enregistrement automatique





UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022

13





BPP : Matières premières Approvisionnement / contrôles



- Doivent être en contenant scellé
- Si possible provenir d'un établissement pharmaceutique autorisé ou déclaré (certificat de Bonnes Pratiques)
 - Exiger le certificat d'analyse du lot reçu (à conserver) : pas d'autres contrôles
 - Simple vérification
- Sinon : contrôles complets (Ph. Eur.) + garder un échantillon (péremption + 1 an)

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022



14



BPP : Matières premières Enregistrement

- A la réception : appliquer un numéro d'identification
- Vérifier la conformité
- Enregistrer dans un registre de matières premières
- Noter le numéro + date d'ouverture sur le conditionnement
- Attention à la date de péremption
- Echantillothèque

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 15





BPP : Opérations de préparation

- Réalisation en suivant les procédures validées
- Vérifier le matériel et les locaux (état, maintenance, propreté)
- Vérifier la formule (propriétés de la substance active, choix des excipients)
- Choix des opérations (mélange, mise en forme, conditionnement)
- Fabrication continue (1 seule préparation à la fois)
- Etablir une fiche de fabrication ou un dossier de lot

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 16

[illegible]





Fiche de fabrication :

Référence de la prescription

Médecin :
 Nom : _____
 Adresse : _____
Patient :
 Nom : _____
 Adresse : _____

Référence de la préparation

Date : _____
 Manipulateur(s) : _____

N° ordonnancier :
XXXXX

Matières Premières

Produit	Référence	Q. unitaire	Q. totale	Q. réelle mesurée	Appareillage de mesure

Protocole


Commentaire sur le protocole (température, humidité, autres remarques, ...)

Contrôles réalisés sur la préparation


Nature	Méthode	Résultats

Préparation : Acceptés ☐ Refusée ☐

Type de conditionnement :	Nombre d'unités conditionnées :
Etiquetage/Prix :	Date : Visa du pharmacien :




BPP : Contrôle des préparations




- Contrôles organoleptiques (homogénéité visuelle, couleur, odeur, ...)
- Identification de la SA (+/- excipients)
- Uniformité des préparations unidoses pour les sachets, les gélules et les comprimés (essai 2.9.40 : Pharmacopée Européenne)
- Propreté des conditionnements
- Etiquetage (selon législation, n° d'ordonnancier, conseils, date limite d'utilisation, particularités, ...)

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 19




BPP : Essai d'uniformité des préparations unidoses 2.9.40 (Pharmacopée Européenne)




- Obligatoire à partir de 2013.
- Définit le degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active.
- Regroupe 2 méthodes :
 - Uniformité de teneur (UT)
 - Variation de masse (VM)
- Pour les gélules :
 - UT si SA < 25 mg ou 25 %
 - VM si SA > 25 mg ou 25 %

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 20




BPP : Essai d'uniformité des préparations unidoses 2.9.40 (Pharmacopée Européenne)




- Aujourd'hui cet essai n'est pas réalisé ni à l'hôpital ni à l'officine (trop lourd) :
 - Essai d'uniformité de masse (essai 2.9.5)
 - Essai d'uniformité de teneur (essai 2.9.6)
- si < 2 mg ou 2%, dosage de la SA par spectrométrie dans l'UV-visible ou HPLC (voir exemples de M. Boulin)

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 21




BPP : Essai d'uniformité de masse (Pharmacopée Européenne - 2.9.5.)




- Essai réalisé sur un échantillon (20 unités)
- Pesée de 20 gélules vides : masse moyenne (m_v)
- Pesée de 20 gélules pleines, individuellement et soustraction de m_v = masse de poudre contenue dans chaque gélule (m_p)

Gélules	Masse gélules vides	Masse gélules pleines	Masse de poudre / gélule
1			
2			
...			
20			
Masse moyenne			

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 22



BPP : Essai d'uniformité de masse (Pharmacopée Européenne)




- Calculer l'intervalle

Masse moyenne de poudre < 300 mg = 10%


> 300 mg = 7,5%

- L'essai est conforme, si au maximum 2 unités s'écartent d'un % plus élevé, sans dépasser le double du % autorisé.
- Cet essai reflète la qualité du remplissage et permet d'accepter ou refuser les gélules préparées.

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 23





BPP : Contrôle des préparations



- La libération des préparations relève de la seule compétence du pharmacien.
 - Vérification de la fiche de fabrication et de contrôles
 - Vérification de l'étiquetage
- Echantillothèque pour les préparations en série
- Inscription à l'ordonnancier (lien avec la fiche de fabrication ou dossier de lot)



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 24



BPP : Ordonnancier

- Pour toutes les préparations magistrales et officinales
- Numéro d'ordre
- Date de réalisation ou de délivrance
- Nom et service du prescripteur
- Nom et service du patient
- Composition qualitative et quantitative avec n° de lot et nom des fournisseurs de toutes les MP (dossier lot)
- Quantité réalisée ou délivrée
- Identification de la personne ayant réalisé la préparation


UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 25



BPP : Cas de la sous-traitance


- Responsabilité reste entière
- Contrat de sous-traitance
 - Type de préparations et délais
 - Contrôles
 - Modalités de transport
- Pas de transmission orale des prescriptions
- Double étiquetage
- Enregistrement à l'ordonnancier
- Conservation de tous les documents

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 26

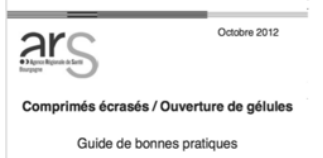


BPP : Annexe B

Liste de situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées




- Formes orales (cps, gélules) :
 - Démarche rationnelle (stabilité, biodisponibilité)
 - Diluant de même nature que la spécialité
 - Vérifier si ouverture d'une gélule ou broyage d'un comprimé possible (cf liste ARS)




UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022

27



BPP : Annexe B



Liste de situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées



- Formes à libération modifiée (cas des microparticules)
- Formes dispersées (pbs de stabilité)
- Orientation d'une forme parentérale vers une forme orale ...:
 - Attention aux risques d'intolérance digestive (conservateurs, pH, solvants non aqueux)


UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022

28





BPP : Annexe B

Liste de situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées



Recommander de réaliser les préparations à partir de la matière première pure
Spécialités = caractère exceptionnel



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 29



BPP : Evolution

- BPP en révision :
 - Mise à jour réglementaire par rapport au CSP
 - Refonte global avec la notion d'analyse de risques
- Création d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
- Nouveau texte prévu pour fin 2022/2023
- Plusieurs parties finalisées et produits radiopharmaceutiques en enquête publique



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 30



BPP : Evolution

- Mise à jour du formulaire national :
 - Environ 40 monographies de formules : officinales et hospitalières :
 - Pâte / Cérat / Crème / Pommade
 - Comprimé
 - Potion / Sirop / Solution / Suspension
 - Gélule (spironolactone, nadolol, amiodarone ...)
 - ...
- Penser à déclarer les préparations hospitalières à l'ANSM (90% sur Prosper)
- Attention aux excipients complexes prêts à l'emploi (pas de statut réglementaire)

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 31



PARTIE 2

Quelques rappels sur les formes sèches

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 32

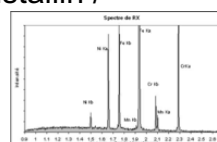
Rappels sur les formes sèches

- Environ 80% des médicaments
- Majeure partie des substances actives et des excipients se présentent sous forme pulvérulente.
- Propriétés de l'état particulaire très importantes car permettent de garantir la reproductibilité des procédés de fabrication.
- Connaissance des matériaux importante (échelle particulaire et moléculaire)


UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 33

Rappels sur les formes sèches


- Quelles sont les principales propriétés des poudres ?
 - Propriétés physico-chimiques (1)
 - Structure cristalline : amorphe / cristallin / polymorphisme
(diffraction des rayons X)
 - Solubilité
 - Teneur en eau (perte à la dessiccation, isotherme de sorption/désorption ...)
 - Masse volumique : vraie (rayons X ou pycnométrie - exclut les pores)



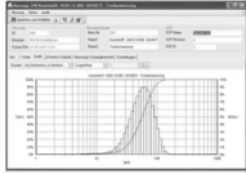
UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 34




Rappels sur les formes sèches




- Quelles sont les principales propriétés des poudres ?
 - Propriétés particulières (2)
 - Morphologie (forme, état de surface ...) (microscopie)
 - Granulométrie : distribution en taille des particules
 - Tamisage,
 - Microscopie
 - Compteur de particules
 - Diffraction laser



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022
35




Rappels sur les formes sèches




- Quelles sont les principales propriétés des poudres ?
 - Propriétés particulières (2')
 - Surface spécifique = surface développée par un gramme de produit
 - Porosité
 - Masse volumique apparente déterminée pour un état de tassement donné (volume du lit de poudre avec les pores inter et intra-particulaires)

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022
36




Rappels sur les formes sèches




- Quelles sont les principales propriétés des poudres ?
 - Propriétés fonctionnelles (3)
 - Aptitude à l'écoulement
 - Permet de garantir un remplissage régulier des gélules
 - Ecoulement à travers un orifice
 - Voluméno-mètre de tassement
 - Mesures angulaires
 - Aptitude à la densification
 - Aptitude à la cohésion
 - Comprimabilité : regroupe les 3 aptitudes précédentes

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 37



Rappels sur les formes sèches



- Fabrication des gélules
 - En 2 étapes :
 - ✓ Fabrication des enveloppes


Gélatine ou HPMC avec faible teneur en eau

Souplesse, flexibilité - Pelliculage possible
 - ✓ Remplissage des gélules


Possible si le contenu présente des propriétés pharmacotechniques adaptées (écoulement, aptitude au tassement, ...).

Taille des gélules en fonction du volume.


Différentes techniques de remplissage.



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 38




Rappels sur les formes sèches




- Fabrication des gélules
 - Choix des excipients
 - Important pour la biodisponibilité et la stabilité de la formule
 - Si possible avec une granulométrie proche de celle de la substance active afin d'éviter les problèmes de ségrégation lors du mélange
 - Bon écoulement pour une uniformité de doses
 - A adapter si poudre de plante ou HE.

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 39





Rappels sur les formes sèches



- Fabrication des gélules
 - Choix des excipients
 - Diluants : lactoses, amidons, celluloses
 - Lubrifiants ou agents d'écoulement : stéarate de magnésium, stéaryl fumarate de sodium, talc, silice colloïdale
 - Désintégrants ou désagrégeants :
carboxyméthylcellulose ou
carboxyméthylamidon ...
 - Colorants / aromatisants



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 40



Rappels sur les formes sèches

- Contrôles des gélules
 - Avant fabrication
 - Sur la SA, les excipients, les enveloppes
 - En cours de fabrication
 - Homogénéité du mélange
 - Caractérisation rhéologique
 - Uniformité des préparations unidoses



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 41



Rappels sur les formes sèches

- Contrôles des gélules
 - En fin de fabrication
 - Uniformité des préparations unidoses :
 - Uniformité de teneur
 - Variation de masse
 - Essai de désagrégation
 - Essai de dissolution



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 42



Rappels sur les formes sèches

- Biodisponibilité des gélules
 - ✓ Forme solide unitaire
 - ✓ Biodisponibilité dépend du contenu et de l'enveloppe :
 - Poudre / granulés / minigranules : importance du choix des excipients et du PCD)
 - Porosité et mouillabilité : pénétration de l'eau
 - Gélules simples ou gélules à libération modifiée (gastro-résistantes ou enrobées)

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 43



Rappels sur les formes sèches

- Conditionnement des gélules
 - A l'abri de la lumière et de l'humidité
 - Stabilité au maximum un mois
 - Flacon ou blister



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 44



Rappels sur les formes sèches

- Fabrication de comprimés
 - A la PHP
 - Comprimés pédiatriques + à façon
 - Propriétés des poudres (écoulement, comprimabilité, ...)
 - Suivi du procédé (carte de contrôle)
 - Contrôles pour la libération du lot
 - Etude de stabilité



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 45



PARTIE 3

Quelques notions sur les automates de préparation



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 46



Principes (1)

- Automatisation de la dispensation avec conditionnement en sachets individuels en exécutant une prescription
- Ou préparation de spécialités à partir de leur emballage d'origine
- Préparation de l'automate : phase de déconditionnement pour obtenir du « vrac » puis remplissage des cassettes de l'automate

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 47



Principes (2)

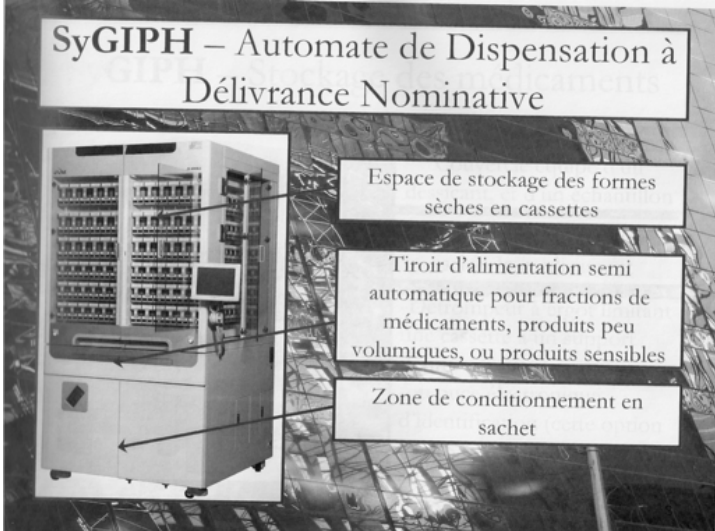
- Validation pharmaceutique des prescriptions
- Interface avec l'automate
- Préparation des sachets pour chaque prise (monodose individuel) ou pour chaque moment de prise (multidose nominatif : plusieurs spécialités dans un même sachet correspondant à un moment de prise). Les sachets sont identifiés au nom du patient avec le nom de(s) spécialité(s)
- Contrôle des doses préparées

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 48

UB
UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
Dijon

UFR
SCIENCES
DE SANTÉ
DIJON

SyGIPH – Automate de Dispensation à Délivrance Nominative



- Espace de stockage des formes sèches en cassettes
- Tiroir d'alimentation semi automatique pour fractions de médicaments, produits peu volumiques, ou produits sensibles
- Zone de conditionnement en sachet

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 49

UB
UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
Dijon

UFR
SCIENCES
DE SANTÉ
DIJON

SyGIPH – Stockage des médicaments



- Les vitres et le plastique de la cassette protègent de la lumière
- Système pouvant stocker entre 350 et 500 cassettes
- Chaque support dispose d'un moteur qui permet de faire tourner le moule de la cassette et de libérer les médicaments.

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 50

UB UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
UFR SCIENCES DE SANTÉ DIJON

SyGIPH – Automate de Dispensation à Délivrance Nominative Formes Sèches



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 51

UB UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
UFR SCIENCES DE SANTÉ DIJON

Avantages (1)

- Production de doses nominatives de formes sèches
 - A partir de la prescription médicale informatisée et validée par le pharmacien
 - Identification précise du produit et du patient
 - Activité de production organisée dans le respect des bonnes pratiques, des règles d'hygiène et de la sécurité (procédures, contrôles, traçabilité, évaluation...)



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 52



Avantages (2)

- Diminution du risque d'erreur au sein du circuit du médicament (meilleure qualité)
- Réduction du stockage dans les services
- Economie du temps infirmier ou préparateur (évite ces tâches répétitives, 4 ETP préparateurs pour 1000 lits contre 12 en système manuel)
- Traçabilité des lots de médicaments + réintégration des doses non utilisées possible



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 53



Inconvénients (1)

- Obligation de déconditionner pour reconditionner !
- Certains automates ne gèrent pas toutes les formes galéniques : svt pb avec les liquides, les formes friables, les injectables ...
- Coût de la machine, maintenance, consommables, temps de préparation de l'automate, panne possible
- Organisation du circuit (nb de spécialités, changements de traitement, gestion de l'urgence ...)



UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 54



Inconvénients (2)

- Pas de données de conservation des spécialités déconditionnées (responsabilité du pharmacien engagée)
- Interface informatisée avec un logiciel de prescription
- Autres erreurs liées à l'automatisation (contrôle qualité)
- Encombrement : pièce assez grande nécessaire
- N'exclut pas le contrôle infirmier avant administration

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 55



CONCLUSIONS

- Formes sèches très variées
- Implications multiples dans une pharmacie hospitalière
- Beaucoup de « savoir faire » différent
- Toujours en évolution
- Vraiment dans les compétences du pharmacien

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 2022 56



Merci de votre attention !

UE Technologies Pharmaceutiques - Contrôles - Dijon – 29 juin 202257