

Préparation des formes sèches Application au monde hospitalier : du fournisseur à la préparation



Madeline Devaux, Stéphanie Bost et Mathieu
Boulin


DES pharmacie hospitalière, Dijon, 29 juin 2022



Ordonnance bizonne

Articles L.322-3, 3° et 4°, L.324-1 et R.161-45 du Code de la sécurité sociale

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant)	Identification de la structure (raison sociale du cabinet, de l'établissement n°AM, FINESS ou SIRET)
Madame J B	Centre Hospitalier Universitaire de Dijon 14 rue Gaffarel - BP 77908 - 21079 DIJON Cedex Tél. : 03.80.29.30.31
*  *	*  *
RPPS : 10002183142	FINESS : 210780581 2851 REANIMATION NEONATALE

Identification du patient (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage facultatif et s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur) (BARBEY) B. 5 sem. (16/05/2022) N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré) : 293046744729668	
--	---

 Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
 (AFFECTION EXONERANTE)

Dijon, le 20/06/2022

 1-HYDROCHLOROTHIAZIDE 1 MG, GELULE PREPARATION HOSPITALIERE par VOIE ORALE
 2 milligramme(s)(s) à 08h, 2 milligramme(s)(s) à 20h pendant 10 jour(s)
 préparation magistrale

 2-SPIRONOLACTONE 1 MG, GELULE PREPARATION HOSPITALIERE par VOIE ORALE
 2 milligramme(s)(s) à 08h, 2 milligramme(s)(s) à 20h pendant 10 jour(s)
 préparation magistrale

 Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
 (MALADIES INTERCURRENTES)

Les médicaments peuvent être substitués sauf mention contraire manuscrite



Vous recevez cette ordonnance,
que faites vous?



n°14465*01

Ordonnance bizone

Articles L.322-3, 3° et 4°, L.324-1 et R.161-45 du Code de la sécurité sociale

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant)	Identification de la structure (raison sociale du cabinet, de l'établissement n°AM, FINESS ou SIRET)
Madame J B	Centre Hospitalier Universitaire de Dijon 14 rue Gaffarel - BP 77908 - 21078 DIJON Cedex Tél. : 03.80.29.30.31
* *	* *
RPPS : 10002183142	FINESS : 210780581 2851 REANIMATION NEONATALE

Identification du patient (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu) à compléter par le prescripteur)
(BARBEY) B. <i>MSg</i>
5 sem. (16/05/2022)
N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré) : 293046744729668

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Dijon, le 20/06/2022

1-HYDROCHLOROTHIAZIDE 1 MG, GELULE PREPARATION HOSPITALIERE par VOIE ORALE
2 milligramme(s)(s) à 08h, 2 milligramme(s)(s) à 20h pendant 10 jour(s)
préparation magistrale

2-SPIRONOLACTONE 1 MG, GELULE PREPARATION HOSPITALIERE par VOIE ORALE
2 milligramme(s)(s) à 08h, 2 milligramme(s)(s) à 20h pendant 10 jour(s)
préparation magistrale

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Les médicaments peuvent être substitués sauf mention contraire manuscrite

Indication : Bronchodysphorie

Poids : 1,285 kg

Posologie :

Hydrochlorothiazide : 1 à 4 mg / kg / j

soit : [1,285 ; 5,18] mg / j *poso OK*

Spironolactone : 1 à 3 mg / kg / j

soit [1,285 ; 3,885] mg / j *≈ 4 mg / j**OK JEG le 22-06-22 J. Galland*

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L.114-13 et L.162-1-14 du Code de la sécurité sociale) Jimmy BARBEY BARBEY

S 3321b

1. Vous validez l'ordonnance!

2. Vous vous assurez que l'enfant est hospitalisé!...cas particulier des traitements de sortie

Introduction

- Les préparations pharmaceutiques regroupent les préparations réalisées dans les pharmacies hospitalières et de ville, destinées à un ou plusieurs malades **lorsqu'il n'existe pas de médicament adapté ou que le médicament est indisponible.**
BPP Préambule Donc s'en assurer !!!!!!!!!!!!!

Ex. il existe des gouttes buvables de phénobarbital, digoxine

- A la suite de la publication du rapport de l'IGAS en janvier 2006 sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine et en s'appuyant sur des travaux antérieurs conduits par le Ministère de la Santé, l'Afssaps s'est engagée dans la rédaction d'un **texte commun pour les préparations magistrales, les préparations hospitalières et les préparations officinales.** Le projet de Bonnes Pratiques de Préparation a été mis en enquête publique du 10 mai au 25 juin 2007 afin de recueillir l'avis des professionnels de santé concernés. La décision d'application de ces Bonnes Pratiques de Préparation a été publiée au Journal Officiel (JO du 21/11/2007).

- Les bonnes pratiques de préparation constituent un **texte de référence opposable**, destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies intérieures des établissements de santé, afin de garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques.
- « Le pharmacien a la responsabilité de **décision de réalisation des préparations**. Il en apprécie la **faisabilité** (cf. chapitres 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide). Il refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative ». **BPP Ch.1 Préparation**

Ex. gélules de thiophénicol, cloxacilline

Faisabilité 1

- « Cette faisabilité est estimée en considérant pour chaque préparation
 - l'intérêt pharmaco-thérapeutique ;
 - le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise ;
 - le risque sanitaire vis-à-vis du patient ;
 - la galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnel, matériels, locaux) ;
 - les textes en vigueur (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).
- Cette évaluation de faisabilité réalisée conformément à une procédure écrite, fait l'objet d'un compte-rendu qui met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle permet au pharmacien de justifier la décision de réalisation ou de non-réalisation de la préparation ». Ch. 3 Gestion de la qualité et documentation

Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : OXACILLINE ET CLOXACILLINE

Dossier argumentaire

Mai 2011

b) Oxacilline administrée par voie orale

Compte tenu de l'ensemble des éléments disponibles à ce jour, on considère que pour cette forme, le %T > CMI est très en-deçà des valeurs optimales attendues : 10% pour les staphylocoques et 30% lorsque l'on considère les CMI des streptocoques.

Avec le schéma posologique de l'AMM, il est impossible d'obtenir des concentrations sériques suffisantes pour escompter une action pharmacodynamique acceptable.

Faisabilité 2

- Au CHU de Dijon, 2 types de « compte rendus »
 - 1 « vraie » fiche de faisabilité
 - Données bibliographiques, publications, sécurité
 - 1 fiche par DCI dans Thesaurus des préparations
 - Indications
 - Posologie
 - Mode opératoire de préparation

KETOCONAZOLE voie orale

JUSTIFICATION THERAPEUTIQUE			
PATIENT	Prescripteur / UF d'hospitalisation		
	Profil patient		
	NOM Prénom		
	Âge / Poids / Surface corporelle		
VALIDATION PRESCRIPTION	Indications validées		Indication prescrite
	hypercalcémie sur cytotéatonecrose		hypercalcémie sur cytotéatonecrose
			Conformité aux données scientifiques ? <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
	Posologies validées		Posologie prescrite
	dans la littérature : 3 à 9 mg/kg/j		3 mg/kg/8h
			Conformité aux données scientifiques ? <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
SUBSTITUTIONS à proposer	Justification(s) médicale(s) du traitement : <u>Joindre les références bibliographiques</u>		
	Remarques / Commentaires		
	A propos d'une hypercalcémie : intérêt du dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D. Damasie Malandain, Gwenaëlle Roussey, Anne-Gaëlle Leloupp, Nolwenn Graveline, Damien Masson, Kalyane Bach-Ngohou. Ann Biol Clin 2015 ; 73 (5) : 573-80.		
	Formulation, Optimization and In-Vitro Evaluation of Ketoconazole Cream. Pandey Shivanand, Viral Devmurari, Goyani Manish, Deepak Pandey. Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre, 2009, 1 (2) 18-24.		
	Existence d'un frein réglementaire ou éthique Vérification de la liste des substances interdites dans les préparations + absence de restrictions d'utilisation		
Contexte de la prescription	Liste exhaustive :		Motif de refus médical :
	Présentations inscrites au livret (selon livret thérapeutique CHU)		
	Autres présentations existantes (AMM, ATU) (sources : Vidal, listing des ATU sur site ANSM, catalogue des laboratoires Importateurs : IDIS & INRESA)		
	Alternatives thérapeutiques à la prescription (sources : recommandations COMEDIMS, Doraz, recommandations bibliographiques)		
	Voie d'administration prescrite <input checked="" type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> topique () <input type="checkbox"/> injectable		
	Durée de traitement prescrite non précisé		
	Le traitement se poursuivra t-il ensuite ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> non défini		
	Est-ce une initiation de traitement ? <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
	La posologie est-elle amenée à évoluer ? <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non défini		
	Si voie orale : forme galénique optimale ? Penser à : âge, difficultés à avaler, volume à avaler		
Gestion des risques	<input checked="" type="checkbox"/> solide unidose <input type="checkbox"/> liquide multidose <input type="checkbox"/> liquide unidose		
	Circuit de dispensation <input type="checkbox"/> rétrocession classique <input type="checkbox"/> rétrocession PASS <input checked="" type="checkbox"/> dispensation en hospitalisation		
	Le patient est-il actuellement hospitalisé : <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
	Le traitement se poursuivra t-il en ville ? <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non		
	Officine du patient à prévenir ? <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non		
Si oui, coordonnées de l'officine :			
Existence d'un risque identifié PA à marge thérapeutique étroite, cytotoxique/toxique pour l'environnement, précautions particulières de manipulation/d'administration <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non			
Si oui, lesquels et conduites à tenir :			

FAISABILITE TECHNIQUE		
Formulation	Formule inscrite au Formulaire National ? <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non	
	Préparation déjà réalisée par une autre PUI ? (joindre formule/mode opératoire) <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
	Forme pharmaceutique à réaliser Gélule de Ketoconazole	
	Dosage unitaire ou concentration à réaliser 3 mg/kg/8h soit 13,5 mg x 3/j	
	Principe actif à utiliser (préciser fournisseur) KETOCONAZOLE POUDRE 25G	
	si déconditionnement spécialité pharmaceutique : justifier /	
	Excipient(s) à utiliser (préciser fournisseur) Mannitol	
	Remarques / Commentaires	
	Etudes de stabilité disponibles <input checked="" type="checkbox"/> oui (joindre les références) <input type="checkbox"/> non (empirique)	
	Préparation & conditionnement	Lieu de préparation - protection éventuelle cf fiche de sécurité du principe actif
Spécificités du mode opératoire à détailler (uniquement si applicable)		
Conditionnement primaire du produit fini		
Conservation du produit fini Avant ouverture : Après ouverture :		
Durée de conservation		
Modalités de conservation (température, lumière)		
Étiquetage		Dénomination de la préparation Ketoconazole 13,5 mg Gélule - voie orale - Nourrissons
		Dosage/concentration en substance active (sauf pour gélules en blister) 13,5 mg
		Liste excipients à effet notoire (toutes voies) Mannitol
		Liste autres excipients (voie topique et injectable) /
	Statut de la préparation <input checked="" type="checkbox"/> liste I <input type="checkbox"/> liste II <input type="checkbox"/> préparation non listée <input type="checkbox"/> préparation exonérée	
Contrôle et libération	Conditions d'exonération (pour info)	
	Mention(s) particulière(s) et contre-étiquette éventuelle(s) à apposer	
	Modalités spécifiques de contrôle libérateur Résultats attendus et déviance acceptée	
	DÉCISION PHARMACEUTIQUE	
	Validée le 20/08/2020 par PERNOT_Corinne	
Réponse au prescripteur faite le 20/08/2019 par : BOST Stéphanie		

Formulaire rédigé le 20/08/2019

Dernière mise à jour le 20/08/2019

Formulaire validé par PERNOT Corinne

Mise à jour validée par BOST Stéphanie

Identité + statut de la personne contactée dans l'US :

Informations recueillies le : 20/08/2019

par : SBOST

KETOCONAZOLE**DONNÉES MÉDICALES**

Indication

Hypercalcémie sur cytotéatonecrose

Posologie

3 à 9 mg/kg/j répartis en plusieurs prises par jour

SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE ADAPTÉE À L'USAGE PÉDIATRIQUE

- NON

PRÉPARATION

Conditions particulières de réalisation

- NON

Matière première

- MPUP disponible : KETOCONAZOLE
- Utilisation possible de la spécialité : KETOCONAZOLE 200 mg HRA, cpr

Étiquetage

- Étiquette rouge liste I

COMMENTAIRES

Utilisation chez le nourrisson et l'enfant

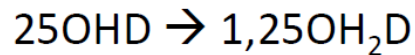
S'appuyer sur de la bibliographie...

Traitement de l'étiologie

Hypercalcémies symptomatiques ($=3,4 \text{ mmol/l}$)

Néphrocalcinose

$\text{Ca/creat} >4 \text{ mmol/mmol}$ persistant



- **Ketoconazole** 3 mg/kg/8h, po
Surveillance hépatique, surrénale
- Prednisone 0,5-2 mg/kg
- **Bisphosphonates**
 - Presque toutes les étiologies
 - Pamidronate: 1 mg/kg, renouvelable 1 fois à H24
 - Toujours efficace
 - Effet retardé: 24-48h: ATTENDRE

Nguyen, J Pediatrics 2010
Di Bari 2017

SFP-P163 – Calcium

Hypercalcémie-hypercalciurie néonatale corrigée par le kétoconazole : une anomalie du métabolisme de la vitamine D ?

S. Rioux (1), H. Boutignon (2), G. Roussey (3), E. Questiaux (4), M. Garabedian (1), A. Linglart (1)

(1) Saint Vincent de Paul, Paris, France ; (2) Centre Hospitalier, Compiègne, France ; (3) CHU, Nantes, France ; (4) Robert Ballanger, Aulnay Sous Bois, France

En période néonatale, l'hypercalcémie est le plus souvent secondaire à une hyperparathyroïdie. Certains enfants présentent cependant une hypercalcémie parfois sévère non liée à une hyperparathyroïdie, souvent appelée hypercalcémie hypercalciurie idiopathique (HHI).

Notre objectif, en regroupant l'observation de 10 enfants ayant présentés une HHI à PTH basse en période néonatale, est 1) de mieux comprendre la physiopathologie en décrivant précisément le phénotype des patients ; 2) d'analyser l'efficacité et la tolérance du traitement par kétoconazole. Le diagnostic d'hypercalcémie a été fait entre J7 et J28 de vie. Les 10 enfants présentaient au diagnostic une calcémie élevée en moyenne à $3,09 \pm 0,413 \text{ mm}$ (min : 2,8 ; max : 4), une phosphatémie normale moyenne à $1,68 \pm 0,352 \text{ mm}$ (min : 1,22 ; max : 2,1), un rapport calciurie/créatinurie élevé entre 4,26 et 9 mm/mM (normale $< 1,5$), une PTH moyenne effondrée à $6,7 \pm 6,2 \text{ pg/ml}$ (min : > 1 ; max : 14) (normale : 15-60 pg/ml), une 25 hydroxyvitamine D (25-OHD) normale à $31,8 \pm 14,7 \text{ pg/ml}$ (min : 19 ; max : 55) et une 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25-OH₂D) normale ou élevée (n = 4). Trois enfants présentaient une néphrocalcinose au diagnostic. Le traitement a consisté dans tous les cas à un arrêt de la supplémentation par vitamine D. L'hypercalcémie a été attribuée à une « hypersensibilité à la vitamine D » et un traitement par kétoconazole per os (inhibant la synthèse de 1,25-OH₂D) a été proposé à 7 enfants. Dans tous les cas la calcémie puis la calciurie se sont normalisées. Aucune modification du bilan hépatique n'a été observée.

Conclusion – Deux types de patients se dégagent : ceux avec une hypercalcémie majeure symptomatique (n = 4) corrigée par le kétoconazole, et ceux avec une hypercalcémie modérée de découverte fortuite (n = 6) pour lesquels le traitement par kétoconazole a été initié devant le risque de néphrocalcinose. L'association hypercalcémie, PTH basse, taux normaux ou modérément augmentés de 25-OHD et efficacité d'un traitement diminuant la production de 1,25-OH₂D nous permet d'évoquer l'hypothèse d'une anomalie sur la voie du métabolisme de la vitamine D : production de la 1,25-OH₂D par augmentation de l'activité de la 1-hydroxylase ou diminution de l'activité de la 24-25-hydroxylase.

Que faites vous?

- 1. Fiches de faisabilité existent : vous faites faire la préparation
- 2. Préparation encore jamais faite : vous étudiez la faisabilité avec le pharmacien et le cas échéant, rédigez les modes opératoires.

Ex. gélules de kétoconazole

Question 2

Donc, vous faites faire la préparation de 20 gélules de spironolactone et HCTZ 2 mg...

Dans quel cas ne ferez vous pas faire les gélules?

Réponse 2

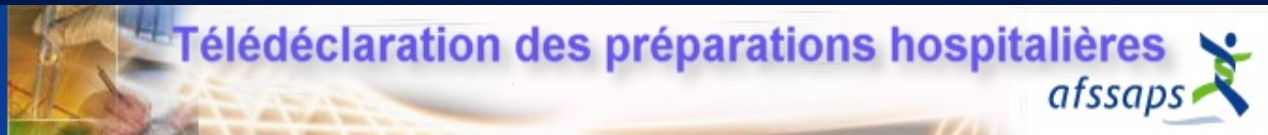
Si vous avez décidé dans votre hôpital de faire des séries hospitalières de spironolactone/HCTZ 2, 0,5 ou 2,5 mg !

Il existe en effet 2 types de préparations:

- magistrales +++
- hospitalières

Et les pharmacies sont libres de faire ce qu'elles veulent

Logiciel PrHosper : déclaration par les PUI et EP des préparations hospitalières à l'ANSM



Identification du déclarant

Connexion établie.

Identifiant : PUI2100001

Utilisateur :
GUIGNARD Marie-Hélène

[Déconnecter](#)

- Accueil
- Déclarer une préparation hospitalière
- Bilan des préparations
- Mon profil
- Aide
- Nous contacter

Liste récapitulative des déclarations des préparations hospitalières

CHU Dijon												
N°	Dénomination de préparation	Nombre Unités	Etat d'avancement				Confidentiel	Statut				
			AS	SM	AR	II		Maintenue	Cessée			
0000001	Gélule d'hydrochlorothiazide à 2mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000002	Gélules d'amiodarone à 20mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000003	Gélules d'amiodarone à 5mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000004	Gélules d'hydrochlorothiazide à 3mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000005	Gélules de 3,4-diaminopyridine 10mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000006	Gélules de 3,4-diaminopyridine 20mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000007	Gélules de carmin		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Oui	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000008	Gélules de spironolactone 2 mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000009	Gélules de spironolactone 3 mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000010	Gélules de spironolactone 5 mg		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000011	Solution d'acide phosphorique à 10%		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000012	Solution de caféine à 0.5%		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	
0000013	sirop d'ipécacuanha composé		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	Oui	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Valider le statut	Exporter	

[Actualiser](#)

[Nouvelle Saisie](#)

Réponse 2

Si cette préparation est hospitalière, vous « piochez » dans la série faite, vous faites une dispensation!

Vous pouvez faire des séries hospitalières de 50, 100...unités

Sinon, vous faites une préparation magistrale

Dispensation nominative de préparation hospitalière dans le logiciel PHARMA au CHU de Dijon

6033 - UPEC

Admission [REDACTED] Dossier patient [REDACTED] Service Heb. 2851 Prescripteur 214 222 436

Prénom J [REDACTED] Homme né le 16/05/2022

REANIMATION NEONATALE

Dr S [REDACTED]

Chambre 184 Entrée le 16/05/2022 Sortie le [REDACTED]

Motif -1 (sans)

Exercice 2022 Date de sortie 27/06/2022

☒ Impression des Lots Nb d'ex. 2

7. Bon (partie délivrance + patient)

N° Pdt	Produit
47 459	SPIRONOLACTONE (PH) 2 MG, GÉLULE
47 456	HYDROCHLOROTHIAZIDE (PH) 2 MG, GÉLULE

Question 3

En pratique, comment procédez vous pour la préparation des gélules?

En pratique

1. Etablir un « dossier de lot »

= « Élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en oeuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles » **BPP Glossaire p9.**

DOSSIER DE LOT - PRÉPARATION MAGISTRALE

GÉLULES DE Doxaméthosone 4 mgNom du préparateur : BATHÉLIER J.Type de conditionnement : sachet de 30 gélulesDate de préparation : 13.06.22Date de péremption (1 mois max) : 13.07.22N° d'ordonnancier : 58923

Avant préparation :

- ☒ Tenue exigée
☒ Contrôle visuel de la propreté du matériel utilisé
☒ Lavage antiseptique des mains
☒ Contrôle visuel de la propreté du conditionnement primaire
☒ Nettoyage du plan de travail
☒ Vérification du positionnement de la bulle de la balance

PRÉPARATION

Ticket de pesée
matière premièreFormule pour 30 gélules à 4 mg :

Matière première	Nom, (dosage)	Quantité	N° de contrôle pharmacie / N° de lot	Date de péremption
<input type="checkbox"/> Poudre (ticket de pesée àagrafer)	 mg		
<input checked="" type="checkbox"/> Spécialité	<u>Doxaméthosone</u> <u>4mg</u>	<u>12 cp / gel</u>	<u>21690 i NO 220</u>	<u>28.10.2024</u>

Excipients	Quantité	N° de contrôle pharmacie / N° de lot	Date de péremption
<input checked="" type="checkbox"/> Mannitol	<u>asp. 39</u> mL	<u>3629 / 2030420 iB</u>	<u>13-JUN-2022 11:05:23</u>
<input checked="" type="checkbox"/> Carmin	traces	<u>3583 / 2010018 iB</u>	
<input type="checkbox"/>	<u>asp</u> mL		

Gélules n° 5 30 unités 3656 / 3026250 i

Matériel utilisé :

☐ Balance Mettler Toledo AB104 n° série 1117372193Conforme : ☒ OUI ☐ NONDate : 13.06.22Nom et signature du contrôleur : LE GACONTRÔLE D'UNIFORMITÉ DE MASSE
(agrafer le ticket de pesées / statistiques)

Masse moyenne obtenue < 300 mg	Masse moyenne obtenue ≥ 300 mg
Masse moyenne = <u>123,82 mg</u>	Masse moyenne =
Intervalle 10% = [<u>111,548 ; 136,312</u>]	Intervalle 7.5% = [.....]
Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 10% : <u>0</u> (conforme si ≤ 2)	Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 7.5% : <u>0</u> (conforme si ≤ 2)
Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 20% : <u>0</u> (conforme si = 0)	Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 20% : <u>0</u> (conforme si = 0)

Conforme : ☒ OUI ☐ NONDate : 13.06.22Nom et signature du contrôleur : LE GA

CONDITIONNEMENT

☒ Propreté du conditionnement finalQuantité théorique : 30Quantité obtenue : 2Date : 13.06.22Nom et signature : BATHÉLIER

CONTRÔLE FINAL

- ☒ Contrôle des matières premières
☒ Péremption conforme
☒ Contrôle des pesées
☒ Etiquetage conforme
☒ Contrôle visuel / aspect conforme
☒ Enregistrement du dossier de lot
☒ Contrôle d'uniformité de répartition
☒ Inscription à l'ordonnancier

Conforme : ☒ OUI ☐ NONDate : 13.06.22Nom et signature du contrôleur : LE GA

LIBÉRATION DU LOT

Libération : ☒ OUI ☐ NONDate : 13.06.22Nom et signature : LE GADestruction : ☐ OUI ☐ NON

Date : Nom et signature :

Pharmacie/CPC/Préparations/Dossiers de lots

Dernière mise à jour le 20/02/2017-JH

Préparation_Opérations préliminaires

- « Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet ». BPP Ch.1
Préparation

Préparation_Opérations préliminaires

- « Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations, sont adaptés aux opérations effectuées, sont nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur. Les surfaces de travail du préparatoire sont lisses, imperméables, sans fissures et sont facilement nettoyables ». **BPP par. 1.1.10.**



Préparation_Opérations préliminaires

- Pour toute préparation, les règles suivantes sont respectées :
 - s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux
 - vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation, tout produit et tout résidu de préparation antérieure et document devenu inutile sont absents de la zone de travail ;
 - s'assurer qu'un dispositif de récupération des déchets est mis à disposition et qu'il est convenablement identifié ;
 - vérifier que le matériel utilisé pour les pesées est adapté à l'usage et subit un étalonnage régulier, en interne à une fréquence définie, et par un organisme agréé une fois par an au minimum. Les matériels de mesure volumétrique adaptés à l'usage sont également contrôlés par des méthodes appropriées.
- BPP par. 1.3.3 Opérations préliminaires



Préparation_Opérations préliminaires

- Le manipulateur respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, voire le port de gants pour certaines préparations.
- Avant de commencer la préparation, le manipulateur rassemble sur le plan de travail les éléments nécessaires (matières premières, articles de conditionnement, matériels...), ainsi que la documentation nécessaire (procédures, instructions, dossier de lot de la préparation...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'existence d'articles de conditionnement adaptés, l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés. **BPP 1.3.3**
Opérations préliminaires



<u>LISTE DES PRODUITS CMR</u>		
MATIERES PREMIERES	LABORATOIRE	CLASSIFICATION CMR
Amiodarone	INRESA	CMR 1A
Baclofène	INRESA	CMR 1A
Captopril	INRESA	CMR 2
Dexamethasone	INRESA	CMR 2
Furosemide	INRESA	CMR 1B
Hydrocortisone base	COOPER	CMR 2
Labétalol	INRESA	CMR 2
Levodopa	INRESA	CMR 2
Nifédipine	INRESA	CMR 2
Phenobarbital	INRESA	CMR 1A
Phenol	INRESA	CMR 2
Phénytoïne	INRESA	CMR 1B
Propranolol	INRESA	CMR 2
Pyriméthamine	INRESA	CMR 2
Spironolactone	COOPER	CMR 1B
CMR 1A	Effet avéré pour l'homme	
CMR 1B	Effet présumé pour l'homme	
CMR 2	Effet suspecté pour l'homme	

Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR)

<https://www.anses.fr/fr/content/substances-canc%C3%A9rog%C3%A8nes-mutag%C3%A8nes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>

Préparation_Mise en œuvre des matières premières

- Seules peuvent être utilisées dans la préparation les matières premières qui ont été libérées à l'issue du contrôle de la qualité dans les conditions prévues au chapitre 2.3.2. du présent guide et qui sont en cours de validité.
 - Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptées aux masses mesurées.
 - Les récipients servant à contenir et à mesurer des matières premières sont parfaitement propres et secs
 - L'édition d'un ticket de pesée est recommandé. **BPP**
- 1.3.4 Mise en œuvre des matières premières

Préparation_Réalisation de la préparation

- La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation et ses spécifications comportant notamment la composition qualitative et quantitative détaillée
 - La préparation est réalisée d'une manière continue de la mise en oeuvre des matières premières jusqu'à la préparation terminée **BPP**
- ## 1.3.5 Réalisation de la préparation

Préparation_Préparations terminées

➤ 1.5.1. Contrôles

« Les préparations terminées en attente de contrôle sont maintenues en quarantaine, isolées des préparations acceptées et des préparations refusées. Une identification appropriée signale que la préparation est en attente de contrôle, acceptée ou refusée ». BPP 1.5. Préparations terminées

PREP HOSPITALIERE

Attente du rapport de
Toxicologie

Lot n° 55333 Exp. 28/09/20
N° d'enregistrement : 55333

Acide acétylsalicylique 5 mg
Gélule - Voie Orale - Adultes

Acide acétylsalicylique
Mannitol (excipient à effet osmoteur) 5 mg
Sachet de 30 gélules

Nom :
Possibilité d'ouvrir les gélules

Crat. Dijon - Pharmacie - 14 rue Gallier - 21000

Préparation_Préparations terminées

➤ 1.5.2. Date limite d'utilisation

La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation. **BPP 1.5.**
Préparations terminées

Préparation_Préparations terminées

➤ 1.5.3. Etiquetage

Modifié par décret n°2012-1201 du 29
octobre 2012, entré en vigueur 1^{er}
avril 2013

+ précisions/exemples donnés sur site
ANSM

Décret étiquetage 2012

Acide acétylsalicylique 5 mg
Gélule - Voie Orale
PRÉPARATION HOSPITALIÈRE

Acide acétylsalicylique.....5 mg
Mannitol (excipient à effet notoire).....qsp une gélule

Sachet de gélules

Possibilité d'ouvrir les gélules

CHU Dijon – Pharmacie – 14 rue Gaffarel - DIJON

Lot n°.....
Exp :



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



Cliquez ici pour effectuer une recherche....



L'ANSM

S'informer

Décisions

Activités

Dossiers

Publications

Services

Déclarer un effet indésirable

Produits de santé

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Etiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières :
précisions et recommandations relatives à l'application du décret n° 2012-1201- Point d'information

S'informer

> Actualité

▼ Points d'information

> Points d'information

> Informations de sécurité

> Communiqués

> Travaux de l'Agence
Européenne des Médicaments
(EMA)

← précédent

Etiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières : précisions et recommandations relatives à l'application du décret n° 2012-1201- Point d'information

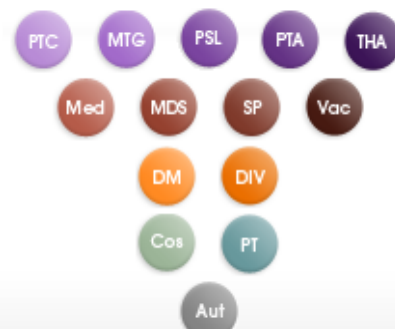
05/04/2013

Med

Le décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 , entré en vigueur le 1^{er} avril 2013, fixe les règles
d'étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières.

Afin de faciliter la mise en œuvre d'étiquetages conformes aux dispositions de ce décret et dans la
perspective d'assurer au mieux la sécurité et la traçabilité des préparations, l'ANSM :

- préconise de suivre les recommandations détaillées ci-après
- propose des modèles d'étiquettes et une liste de mentions requises pour chaque type de situations. à



Préparation_Libération

➤ 1.5.4. Libération

- La mise en oeuvre des matières premières entrant dans la composition de la préparation, les calculs visant à déterminer les volumes ou les quantités mises en oeuvre et les résultats des contrôles réalisés font l'objet d'une attention particulière du pharmacien en charge de la libération.
- Un pharmacien désigné de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie, dans laquelle a été réalisée la préparation et les contrôles, est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.) et d'un échantillon de la préparation dans les conditions précisées au chapitre 1.5.6. du présent guide*. Sa décision est formalisée par un compte-rendu inclus dans le dossier de lot de la préparation. Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

➤ * Sauf dans le cas de préparations magistrales **BPP 1.5. Préparations terminées**

DOSSIER DE LOT - PRÉPARATION HOSPITALIÈRE
GÉLULES D'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE 5 mg

Nom du préparateur : CHARLOT S Type de conditionnement : sachet de 30 gélules
Date de préparation : 28/03/2020 Date de péremption (2 mois) : 28/03/2020
N° d'ordonnance : 55333

Avant préparation :

- ☒ Tenue exigée ☒ Contrôle visuel de la propreté du matériel utilisé
☒ Lavage antiseptique des mains ☒ Contrôle visuel de la propreté du conditionnement primaire
☒ Nettoyage du plan de travail ☒ Vérification du positionnement de la bulle de la balance

PRÉPARATION

Formule pour 100 gélules à 5 mg (majoration de 5%) :

Matière première	Quantité	N° de contrôle pharmacie / N° de lot	Date de péremption
Acide acétylsalicylique	525 mg	3281 / 18122621	31.03.2024
Excipients	Quantité	N° de contrôle pharmacie / N° de lot	Date de péremption
Mannitol	qsp 100 gélules n°5	3252 / 1620093	30.06.2024
Carmin	traces	3305 / 180302041D	03.2024
Gélules ivoire n°5	100	3405 / 35107301 / A	31.03.2024

Matériel utilisé :

Conforme : ☒ OUI ☐ NON

☒ Balance Mettler Toledo AB104 n° série 1117372193
Date : 28/03/2020 Nom et signature du contrôleur : A. G. AMEL

CONTRÔLE D'UNIFORMITÉ DE MASSE
(agrafer le ticket de pesées / statistiques)

Masse moyenne obtenue < 300 mg	Masse moyenne obtenue ≥ 300 mg
Masse moyenne = <u>112,35 mg</u>	Masse moyenne =
Intervalle 10% = <u>101,655 - 124,245</u>	Intervalle 7,5% =
Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 10% : <u>0</u>	Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 7,5% : <u>0</u>
(conforme si ≤ 2)	(conforme si ≤ 2)
Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 20% : <u>0</u>	Nombre de gélules dont la masse s'écarte des 20% : <u>0</u>
(conforme si = 0)	(conforme si = 0)

Conforme : ☒ OUI ☐ NON

Date : 28/03/2020 Nom et signature du contrôleur : A. G. AMEL

CONDITIONNEMENT

☒ Propreté du conditionnement final

Quantité théorique : 100

Quantité obtenue : 90 = 10%

Date : 28/03/2020 Nom et signature : SC

CONTRÔLE FINAL

- ☒ Contrôle des matières premières
☒ Contrôle des pesées
☒ Contrôle visuel / aspect conforme
☒ Contrôle d'uniformité de répartition

- ☒ Étiquetage et péremption conformes
☒ Enregistrement du dossier de lot
☒ Inscription à l'ordonnance
☒ Échantillon n° 1241

Conforme : ☒ OUI ☐ NON

Date : 28/03/2020 Nom et signature du contrôleur : A. G. AMEL

LIBÉRATION DU LOT

Libération : ☒ OUI ☐ NON

Date : 28/03/2020 Nom et signature : [Signature]

Destruction : ☐ OUI ☐ NON

Date : Nom et signature :

ENREGISTREMENT DES PREPARATIONS HOSPITALIERES ET OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

N° ordonnancier 43856

Nom de la préparation GELULE D'ACIDE ACETYL SALICYLIQUE ▼

Controle en cours de fabrication

n°contrôle ▼	n° ordonnancier ▼	n° interne produit 1 ▼	n° interne produit 2 ▼	n° interne produit 3 ▼
1539	43856	2188	2543	2440

Enr : 1 sur 1 Non filtré Rechercher

Conforme : ☒

Non conforme : ☐

N° échantillon : 1539

Préparation_Enregistrement à l'ordonnancier

➤ 3.4.2.7. Enregistrement à l'ordonnancier *

- L'ensemble des dispensations de préparations terminées fait l'objet d'une transcription sur un livre-registre ou d'un enregistrement par tout système approprié (ordonnancier) conformément à la réglementation en vigueur (articles R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP).
- Cet ordonnancier peut être sur un support papier ou un support informatique, dans le respect des conditions définies au chapitre 3.2. Ces enregistrements chronologiques comportent notamment un numéro d'ordre chronologique, le nom de la préparation, la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de la préparation, le nombre d'unités délivrées, l'identification de la personne ayant réalisé la préparation, le nom et l'adresse du prescripteur (et, le cas échéant, le nom de l'établissement et du service de soins), les nom et prénom et adresse du patient, et la date à laquelle le médicament a été délivré. **BPP 3. Gestion de la qualité et documentation**

* se conserve 10 ans

« Uniformités » masse/teneur

- Ces essais sont décrits dans la pharmacopée européenne (10^{ème} édition en vigueur en 2022), non pas dans les BPP
- Pas toujours très simples
 - Dans les textes
 - En pratique (techniques analytiques complexes à mettre en œuvre HPLC...)

2.9. Méthodes de pharmacotechnie	351	3.1.1.2. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins (voir 3.3.3.).....	509
2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules	351	3.1.13. Additifs pour plastiques	479
2.9.10. Teneur en éthanol	368	3.1.14. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse	482
2.9.11. Recherche du méthanol et du 2-propanol	371	3.1.15. Poly(téréphtalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral	486
2.9.12. Classification granulométrique des poudres par tamisage	372	3.1.3. Polyoléfines	459
2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air	373	3.1.4. Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.....	463
2.9.16. Écoulement	375	3.1.5. Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.....	464
2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales	376	3.1.6. Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.....	467
2.9.18. Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines	376	3.1.7. Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale	471
2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles.....	390	3.1.8. Huile de silicone utilisée comme lubrifiant	473
2.9.2. Désagrégation des suppositoires et des ovules	353	3.1.9. Silicone-élastomère pour fermetures et tubulures.....	473
2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles.....	393	3.2. Récipients.....	491
2.9.22. Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles	393	3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique	491
2.9.23. Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz.....	394	3.2.2. Récipients et fermetures en matière plastique pour usage produits du sang.....	505
2.9.25. Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses.....	395	3.3.3. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins.....	509
2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse	400	3.3.4. Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang.....	512
2.9.27. Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses.....	403	3.3.5. Récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain et les produits du sang.....	514
2.9.29. Dissolution intrinsèque.....	403		
2.9.3. Essai de dissolution des formes solides	354		
2.9.49. Caractérisation des propriétés rhéologiques des poudres par cisaillement	446		
2.9.5. Uniformité de masse des préparations unidoses.....	364		
2.9.52. Microscopie électronique à balayage.....	449		
2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses.....	365		
2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés	365		
2.9.8. Résistance à la rupture des comprimés	366		
2.9.9. Mesure de la consistance par pénétrométrie	366		
3.1. Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients	459		

Uniformité de masse 2.9.5

- « Peser individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau...mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage » 2.9.5
- Capsules de < 300 mg : 10%
- Capsules de ≥ 300 mg : 7,5%

2.9.5. UNIFORMITÉ DE MASSE DES PRÉPARATIONS UNIDOSSES

Pesez individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Dans le cas des capsules et des poudres pour administration parentérale, opérez comme suit.

CAPSULES

Pesez une capsule pleine. Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrez la capsule et videz-la aussi complètement que possible. Dans le cas des capsules à enveloppe molle, lavez l'enveloppe avec un solvant approprié et laissez reposer jusqu'à disparition de l'odeur du solvant. Pesez l'enveloppe et calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres capsules.

POUDRES POUR ADMINISTRATION PARENTÉRALE

S'il y a lieu, privez le récipient de son étiquette, lavez-le, séchez-le et ouvrez-le. Pesez immédiatement le récipient et son contenu. Videz le récipient aussi complètement que possible en le tapotant doucement et, si nécessaire, rincez le flacon à l'[eau R](#), puis à l'[alcool R](#). Séchez à 100-105 °C pendant 1 h ou, si le matériau utilisé ne supporte pas cette température, séchez à une température inférieure jusqu'à masse constante. Refroidissez dans un dessiccateur, puis pesez. Calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres récipients.

Tableau 2.9.5.-1

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour administration parentérale (en unidoses)*	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	sans distinction de masse	5

Uniformité de teneur 2.9.6

- « Mode opératoire. Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée ».

2.9.6. UNIFORMITÉ DE TENEUR DES PRÉPARATIONS UNIDOSES

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

L'essai n'est pas exigé pour les préparations de polyvitamines et d'oligo-éléments et dans d'autres cas justifiés et autorisés.

Mode opératoire. Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

Utilisez les critères d'évaluation de l'essai A, de l'essai B ou de l'essai C selon les spécifications de la monographie de la forme pharmaceutique considérée.

ESSAI A

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent de la teneur moyenne. Elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

Si la teneur individuelle d'une seule unité n'est pas comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent mais qu'elle est comprise entre 75 pour cent et 125 pour cent de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

ESSAI B

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si elle ne se situe pas en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne. La préparation ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus de 3 unités se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne, ou si la teneur individuelle d'une ou de plusieurs unité(s) se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

Si la teneur individuelle de 2 ou de 3 unités au plus s'écarte des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune teneur individuelle ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si les teneurs individuelles de 3 unités au plus dans les 30 unités se situent en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

ESSAI C

La préparation satisfait à l'essai si la teneur moyenne de 10 unités de la préparation est comprise entre 90 pour cent et 110 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette et si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 75 pour cent et 125 pour cent de la teneur moyenne.

Uniformité de teneur

■ Essai B (capsules)

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle **d'une unité au plus** se situe en dehors des limites de **85-115%** de la teneur moyenne et si elle ne se situe pas en dehors des limites de 75-125% de la teneur moyenne...

Centre Hospitalier et Universitaire de Dijon
Plateau Technique de Biologie
Laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie

Professeur M. DUMAS, Chef de service

M. ARTUR, PH
F. GOIRAND, MCU-PH
M. WENDREMAIRE, Patricien Attaché
tél: 03 80 29 30 31 poste 95205

P. GUERARD, PH
F. LIRUSSI, MCU-PH

2 Rue Angélique Ducoudray 21070 DIJON Fax: 03 80 29 32 94

GELULES DEXAMETHASONE 10MG lot 43160

OPERATEUR CB
ANALYSE REALISEE LE: 20/06/2014

Méthode d'analyse utilisée: Chromatographie liquide (UV/BD)

gélule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
teneur en mg	10,285	9,659	10,505	9,584	10,811	10,891	10,803	10,678	10,078	10,586

Essai d'uniformité de teneur (Pharmacopée européenne)

moyenne: 10,388 mg/gélule
C.V.: 4,6%

intervalles 15% : 8,830 - 11,946

intervalles 25% : 7,791 - 12,985

nombre de gélules dont la teneur s'écarte des 15% (conforme si < ou = 1) = 0

nombre de gélules dont la teneur s'écarte des 25% (conforme si < ou = 0) = 0

résultat: lot conforme

Essai d'uniformité de teneur sur la teneur théorique

Teneur théorique: 10 mg/gélule

intervalles 15% : 8,500 - 11,500

intervalles 25% : 7,500 - 12,500

nombre de gélules dont la teneur s'écarte des 15% (conforme si < ou = 1) = 0

nombre de gélules dont la teneur s'écarte des 25% (conforme si < ou = 0) = 0

résultat: lot conforme

M.DUMAS M. ARTUR P. GUERARD F. GOIRAND F. LIRUSSI M. WENDREMAIRE



Préparation_contrôles

➤ 1.2.2. Réception

- A chaque livraison, un contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire et une vérification de la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur pour chaque contenant de matière première sont réalisés.
- La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié. Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés et stockés dans une zone spécifique, en vue d'une destruction ou d'un refus.
- La réception des matières premières est enregistrée chronologiquement. Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation. **BPP 1.2.2**
Préparation_réception

Préparation_contrôles

➤ 1.2.3. Quarantaine

- Les matières premières endommagées ou en attente de contrôle sont isolées physiquement, ou par d'autres moyens efficaces, des matières premières contrôlées et acceptées.
- Une identification appropriée (étiquette, marque définie) signale le statut de la matière première: "en attente de contrôle", "acceptée", "refusée". **BPP 1.2.3**
Préparation_quarantaine

Préparation_contrôles

➤ 1.2.4. Contrôles

- Le pharmacien demande au fournisseur un **certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni** ; pour les substances actives, ce certificat doit en outre être signé et comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active. En l'absence d'un tel document, le pharmacien s'assure par des contrôles appropriés de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe. En cas de non conformité, le pharmacien retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté est effectué avant mise en oeuvre de la matière première.
- Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le pharmacien effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la préparation.
- Les contrôles sont réalisés selon les modalités décrites au chapitre 2.3. du présent guide.
- Si, à défaut d'une matière première disponible, une spécialité pharmaceutique est utilisée, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de matière première. **BPP 1.2.4. Préparation_Contrôles**

Certificat d'analyse

Produit

Amiodarone (chlorhydrate d')

Amiodaroni hydrochloridum

N° Lot	16E13956	Date de fabrication	02/2016
CAS-Nr.	19774-82-4	Date de retest	01/02/2021

Paramètres	Spécifications Ph. Eur. 9.0	Résultats
Caractères *Aspect Solubilité	Poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme
Identité *A- Spectre IR *B- Réaction (b) des chlorures	Conforme au standard Selon Ph. Eur.	Conforme Conforme
Pureté *Aspect de la solution *pH *Impureté H *Substances apparentées (CL) -Impureté A -Impureté B -Impureté C -Impureté D -Impureté E -Impureté F -Impureté G -Impuretés non spécifiées -Total impuretés *Iodures *Perte à la dessiccation *Cendres sulfuriques *Dosage	Limpide et pas plus fortement colorée que la solution témoin JV ₅ ou JB ₅ . 3.2 à 3.8 ≤ 0.02% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.2% ≤ 0.10% par impureté ≤ 0.5% ≤ 150 ppm ≤ 0.5% ≤ 0.1%	Conforme 3.5 < 0.02% < 0.2% < 0.2% < 0.2% < 0.2% < 0.2% < 0.2% < 0.2% < 0.1% < 0.5% < 150ppm 0.04% 0.04% 100.1%

Paramètres	Spécifications internes au fabricant	Résultats
Pureté Substances apparentées - Diéthyléthanamine Solvants résiduels - Toluène - Ethanol TSE/BSE Fabricant d'origine	≤ 0.05% ≤ 800 ppm ≤ 4000 ppm Conforme Arevipharma GmbH (Allemagne)	0.02% 223 ppm 988 ppm Conforme R1-CEP 2005-225-Rev 01

Stockage dans un récipient étanche fermé à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 30°C.

Le produit a été contrôlé selon les procédures pharmaceutiques en vigueur,
il est conforme aux spécifications de la Ph. Eur. 9.0.

18/05/2016

Arevipharma GmbH / Quality Control Department

Meißner Straße 35

D-01445 Radebeul

Tél. : +49 351 8314-2172

*20/02/2017

Felix Heppeler

Responsable Contrôle Qualité

Untersuchungsinstitut Heppeler GmbH (sous-traitant INRESA)

Marie Curie Strasse 7

D-79539 Lörrach

Tél. : +49 (0)7621/93-45-0

Contrôlé et libération le 10/04/2017



Emilie Grawey-Kling

Pharmacien INRESA

Préparation_contrôles

➤ Contrôles (suite)

- La décision d'acceptation de la matière première par le pharmacien est portée sur le registre manuscrit ou informatisé des matières premières et sur l'étiquetage du récipient.
- En cas de refus, la décision est portée sur le registre et le récipient est clairement identifié.
- Les matières premières refusées sont renvoyées aux fournisseurs dans les plus brefs délais possibles ou détruites conformément aux textes en vigueur : dans l'attente de leur renvoi ou de leur destruction, ces matières premières sont stockées dans un endroit isolé avec une étiquette « matière première refusée ».
- En l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, toute matière première est ré-analysée selon sa périodicité de re-contrôle, précisée dans ses spécifications, et au minimum tous les cinq ans.
- Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillothèque dans les conditions prévues au chapitre 1.5.6.

ORDONNANCIER DES MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

ACETONE

Pharmacopée Européenne 5ème éd., p977

RECEPTION

Fournisseur : COOPER

N° de lot : 21L104110 /

N° de réception : 3666

Date de péremption :

30/09/2026 /

Réception du bulletin de contrôle : ☒

Intégrité du conditionnement à la réception : ☒

IDENTIFICATION

Caractères organoleptiques :

Liquide limpide, volatil et incolore

Point de fusion :

/ ☒

Solubilité :

miscible à l'eau ☒

miscible à l'alcool ☒

A 1ml d'acétone, ajouter 3ml de soluti ☒

CONFORMITE : Oui : ☒ Non : ☐

N° de contrôle : 3666

Date du contrôle : 13/06/2022

Nom du controleur : JLG

ECHANTILLONNAGE

Echantillonnage : ☐ Raison de non échantillonnage

N° d'échantillon (s'il est effectué = N° de contrôle)

Quantité à échantillonner : 60ml

Contenant : flacon de verre brun - 60 ml

Conditions de stockage : température ambiante

Date de péremption de l'échantillon (an après la date de péremption du produit) :

de S. BOST


Préparation_contrôles

➤ 1.2.5 Stockage

- Le pharmacien est particulièrement vigilant sur la rotation des stocks de matières premières. Elles sont utilisées selon les règles « premier entré / premier sorti » et « premier à périmer / premier à sortir ». Le pharmacien prend toute mesure afin de s'assurer que seules les matières premières autorisées et présentant toujours la qualité pharmaceutique requise sont utilisées.
- Dès la réception d'une matière première (cf. annexe A§A.1.), en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, il est ajouté en clair la date limite d'utilisation ou de recontrôle. Elle est décidée au moyen des indications provenant du fournisseur et en accord avec le pharmacien. De plus, il est ajouté sur le récipient sa date de première ouverture.
- Le mélange de plusieurs lots d'une matière première dans un même récipient est interdit, ainsi que le transvasement à partir du récipient d'origine.
- Les matières premières refusées sont conservées dans un endroit dédié avant d'être retournées au fournisseur ou détruites, selon les textes en vigueur. **BPP 1.2.5. Préparation_stockage**

Préparation_contrôles

➤ 1.2.6. Articles de conditionnement

- L'approvisionnement, la réception et la conservation des articles de conditionnement fait l'objet de la même attention que celle apportée aux matières premières.
- Le pharmacien effectue une vérification de la conformité des articles de conditionnement par rapport aux monographies de la pharmacopée européenne, quand elles existent, et aux spécifications requises. **BPP 1.2.6. Préparation_articles de conditionnement**

INRESA

10g

Enalapril maléate

Réf. : 76095-10

Ph. Eur.

Lot : 3012-1811-005

Retest : 03/11/2021

F-68870 Bartenheim - T. +33(0)3 89 70 76 60

PRODUIT CONFORME
ACETONE

N° lot : 21L104110

N° interne : 3666

Date contrôle : 13/06/2022

UT AV LE : 30/09/2026

Contrôles_chapitre 2

➤ 2.3.1. Documents

- Des procédures écrites et validées stipulant de façon précise les opérations à effectuer sont mises à disposition du personnel pour être rigoureusement suivies. Les documents relatifs au contrôle de la qualité sont disponibles :
 - procédures d'échantillonnage ;
 - procédures de contrôle;
 - résultats d'analyses;
 - résultats des validations des méthodes d'analyse ;
 - procédures et enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.
- Tout document concernant un lot est conservé un an au minimum après la date de péremption du lot. Il est nécessaire de conserver certaines données, comme les résultats d'analyses de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

Contrôles_chapitre 2

➤ 2.3.2.3. Echantillons pour échantillothèque

- Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement avec notification de leur utilisation en cas de sortie.
- Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation et le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque.
- Les échantillons de chaque lot de matières premières, sauf solvants, gaz et eau qui font par ailleurs l'objet de contrôles, sont conservés dans une échantillothèque.
- Un échantillon de chaque lot de préparation terminée est conservé dans une échantillothèque.

ECHANTILLONS

MATIERES PREMIERES LIQUIDES

500 A 699

700 A 899

Bibliographie

- Pharmacopée européenne 10^{ème} éd.
- Décret 2012-1201 du 29 octobre 2012
- ANSM. Bonnes pratiques de préparation
Nov 2007



**Merci de votre
attention !**