

## DES PH UE 4



### PREPARATIONS ET CONTRÔLE STRASBOURG

Faculté de Pharmacie  
5 Septembre 2022

Genevieve Ubeaud-Séquier, PU-PH

1

## Introduction

 	
<b>DES PHARMACIE</b> <b>UE4 « PREPARATIONS ET CONTRÔLE »</b> <b>FACULTE DE PHARMACIE – UNIVERSITE DE STRASBOURG</b> <b>2022</b> <b>Coordonnateur : Professeur Genevieve Ubeaud-Séquier</b>	
<i>Salle B001 – Faculté de Pharmacie</i> <i>74 route du Rhin, 67401 Illkirch – Visioconférences pour les internes hors Alsace</i>	
Planning	Thèmes
09:30 - 12:30	<b>Introduction</b> <b>Organisation d'un laboratoire de contrôle d'une PUI (ex de la PUI CHU strasbourg- certification Iso9001)</b> Activités : contrôle matières premières et préparations hospitalières ; développement de méthodes (mise au point et validation méthodes, stabilité physicochimique) ; réalisation d'un contrôle / rendu de résultats et Bulletin d'analyse ; choix des méthodes (analyse hospitalière et externe) ; théorie, pratique et retour d'expérience
14:30 - 17:30	<b>Techniques analytiques appliquées au dosage quantitatif et qualitatif des médicaments et chimiothérapies :</b> Spectrophotométrie UV-Visible et UV-IR Chromatographie Liquide (LC, UV, LC/MS, LC – autres dérivées) ; principe des méthodes et analyse des résultats
	Genevieve UBEAUD-SEQUIER, PU-PH ETC MARCHELON, PU

2

## I 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

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

5

## 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.

6

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

7

## 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

8

## 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

9

## 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

10

## 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

11

## 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.

12

### 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**.

13

### ≠ 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

14

### 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

15

### Préparations Hospitalières

- Ce sont **des médicaments**.

#### Réalisées

- **à l'avance, en petite séries**

- **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.

OBLIGATION contrôle

16

### 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)

17

### 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

18

### 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**

19

### 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.

20

## II- Activité de préparation- organisation

Préparation

Conditionnement

Contrôle (sous traité ou réalisé dans le même  
établissement)

21

### 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

22

### 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

23

### 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 (Echantillothèque)

24

## 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

25

## 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**

26

## 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.

27

## 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**

28

Matière première à usage pharmaceutique
Approvisionnement (3)
<p><b>Fournisseur</b> 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 =&gt; <b>Certificat de conformité aux BP délivré par l'ANSM ou autorités UE</b> Déclaré à l'ANSM</p> <p><b>Quantités commandées</b> En rapport avec une utilisation usuelle et avec conditions d'approvisionnement / durée de stockage adaptée</p>
29

Matière première à usage pharmaceutique
Approvisionnement (4)
<p><b>Remarques</b> Si <b>déconditionnement d'une spécialité avec AMM</b> ou autorisation d'importation → Evaluation préalable des conséquences sur <b>qualité, stabilité, sécurité et efficacité</b></p> <p>Si <b>Préparations Injectables</b> (Nutrition parentérale, cytotoxiques) → Réalisation de préparations à partir de <b>spécialités pharmaceutiques sous forme injectable</b> (solutions, lyophilisats, poudres...)</p> <p>Si <b>Préparations ni parentérale, ni stérile, ni inhalation</b> → <b>excipients à usage alimentaire possibles</b></p>
30

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 <b>un numéro de lot interne</b></p> <p>La réception fait l'objet d'un enregistrement chronologique sur le registre des matières premières.</p>
31

Matière première à usage pharmaceutique
Quarantaine
<p>MP endommagées ou en attente de contrôle sont <b>isolées</b> 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>
32



Matière première à usage pharmaceutique	
Réception	
<p><b>Chaque livraison</b></p> <p>1) <b>Contrôle</b> de l'intégrité du conditionnement primaire Vérification de correspondance <b>entre bon de livraison et étiquette du fournisseur</b> Pour chaque contenant de matière première</p> <p>2) <b>Conservation</b> de la matière première dans son conditionnement primaire d'origine si approprié Nettoyage de l'extérieur des récipients</p> <p>3) <b>Vérification des récipients</b> 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) <b>Enregistrement des MP chronologiquement</b> MP avec <b>N° d'ordre d'identification</b> reporté sur le conditionnement primaire Si réception de ≠ lots → considérés individuellement pour enregistrement, Échantillonnage, contrôle, acceptation</p> <p>5) Si <b>étiquetage en langue étrangère</b> → Sur récipient MP: <b>étiquette</b> avec titre de la monographie ou le nom en français utilisé dans la PUI et N° identification</p>	
33	

Matière première à usage pharmaceutique	
Contrôle	
<p><b>Certificat d'analyse daté et validé correspondant au lot fourni</b></p> <p>1) <b>Si Substances actives</b> : 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 <b>Si absence de document</b> : contrôles appropriés pour s'assurer de la conformité de la MP à la monographie générale et spécifique <b>Si non conforme</b> → 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) <b>Si Spécialité Pharmaceutique</b> =&gt; 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) <b>Si sous traitance</b> → contrôles impossibles à réaliser dans la pharmacie <sup>34</sup></p>	
34	

Matière première à usage pharmaceutique	
Contrôle	
<p>→ Contrôle conformité bulletin d'analyse et MP *</p> <p>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)</p> <p>Si pas de bulletin d'analyse (pas d'établissement agréé et/ou contenant Non scellé) =&gt; 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</p> <p>Cf schéma ANSM</p>	
35	

Matière première à usage pharmaceutique	
Enregistrement	
<p>La <b>décision d'acceptation</b> est portée sur un <b>registre manuscrit ou informatisé des MP</b> <b>Si refus</b>: décision indiquée dans registre et récipient identifié MP refusées sont renvoyées au fournisseur très vite ou détruites Dans l'attente du renvoi, <b>stockage dans un lieu isolé</b> avec <b>étiquette « MP refusée »</b> <b>En absence de date de péremption</b> indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, MP <b>ré-analysée</b> selon sa périodicité de re-contrôle précisé dans ses spécifications ou <b>au minimum tous les 5 ans</b> Echantillon de lot de MP conservé dans une <b>échantillonthèque</b> (si contrôle fait à la PUI)</p>	
36	

Matière première à usage pharmaceutique
Stockage
<p><u>Stockage des MP acceptées selon réglementation et spécifications</u> (seulement MP contrôlées à la PUI au labo de contrôle)</p> <p><u>Rotation des stocks</u>: règles « premier entré/premier sorti »</p> <p>Seules les MP autorisées sont utilisées</p> <p>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<sup>ère</sup> ouverture du récipient</p> <p>INTERDIT de mélanger plusieurs lots d'une même MP dans un même récipient          INTERDIT de transvaser à partir du récipient d'origine</p> <p>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</p>

37

Article de conditionnement
<p>Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation à l'exclusion de l'emballage destiné au transport</p> <p>AC primaires ou extérieurs si destinés à être en contact direct ou non avec la préparation</p> <p>Approvisionnement, Réception, conservation des AC          → mêmes procédés que MP</p> <p>Choix des AC effectué afin que l'ouverture inopportune ou altération de conditionnement des préparations terminées ne soient pas décelables facilement</p> <p>Vérification de conformité des AC par rapport aux monographies de la Ph Eur en vigueur et spécifications</p>

38

Articles de conditionnement
Contrôle
<p>→ Contrôle conformité entre étiquette et bon de livraison (n°lot) et bulletin d'analyse si disponible</p> <p>Conformité de l'AC          Référentiel : pharmacopée européenne en vigueur          Conformité au bulletin d'analyse et des spécificités (gélules)          ⇒ Doc qualité validant la conformité</p> <p>⇒ Parfois pas de Bulletin d'analyse mais certificat de conformité du fournisseur (ou établissement fabricant, s'assurer n° lot)</p> <p>Si pas de bulletin d'analyse          =&gt; contrôles appropriés et faire un doc qualité (spécifications internes) avec dossiers d'enregistrement de cet AC en fonction de la pharmacopée Européenne et spécificités de l'AC</p>

39

Opérations de Préparation et Contrôle (PH ou magistrales)
DISPOSITIONS GENERALES
<p><u>Locaux qualifiés</u>          L'emplacement dédié et adapté à l'exécution des préparations          Local dédié avec accès contrôlé, équipements adaptés, zone de nettoyage du matériel spécifique</p> <p><u>Matériel qualifié</u>          Appareils et équipements préparatoire et laboratoire de contrôle qualifiés          Certificats de qualification conservés pdt toute la durée de vie</p> <p>- 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)</p>

40

### 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

41

### 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

42

### 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 à disposition et identifié

**Vérification des contrôles d'environnement**

43

### 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 (MP et AC contrôlés au préalable)

44

### 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 2<sup>nd</sup>e pers qualifiée) vérification notée dans le dossier de lot

45

### Opérations de Préparation

#### PREPARATION

Préparation selon les IT

Réalisation de la préparation d'une manière continue

46

### 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

47

### 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) (1 autre ech pour l'échantillonnage)

**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

48

## 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.

49

## Opérations de Préparation

## ETIQUETAGE des PH

- **Mentions requises**

Mettre en exergue la / **les substances active(s)**, si la dénomination de la préparation ne contient pas la Dénomination Commune Internationale (DCI)

Laisser un espace suffisant sur l'étiquette pour reporter le **numéro d'enregistrement** apposé par la pharmacie au moment de la dispensation.

**Préparations réalisées dans les conditions de sous-traitance**

Hormis le cas particulier des petits conditionnements, mentionner les **coordonnées de la pharmacie dispensatrice** (éventuellement sur une contre-étiquette) en complément des **coordonnées de la pharmacie** ou de l'établissement pharmaceutique qui a **réalisé la préparation**.

*Pour les préparations utilisées pour la réalisation d'autres préparations et qui ne sont pas destinées à être administrées directement au patient : la "pharmacie ayant dispensé la préparation" doit être entendue comme la pharmacie pour le compte de laquelle la préparation est réalisée, et ce, à des fins de traçabilité (art. R. 5121-146-2, 2° e du CSP)*

**Modèles d'étiquettes** : différents selon si la prep est adm au patient ou si la prep est us pour la réalisation d'autres prep (cf ANSM logigrammes différents), si prep en ampoules ou petits conditionnements ou si prep injectables (codifications couleurs et caractères d'accroche) ex ATROpine, ADREnaline  
Cf ex étiquetage (ANSM)

50

## Opérations de Préparation

## PREPARATION TERMINEE (suite)

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

**STOCKAGE**

Dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur et compatibles avec spécifications et conservation

Prép refusées conservées séparément dans attente de destruction

**ECHANTILLONNAGE**

MP : conservation au moins 1 an après la date limite d'utilisation selon la réglementation (cf contrôle)

Prép terminée: prép hospitalière

Quantité nécessaire pour une éventuelle ré-analyse

Durée de conservation : au moins 1 an après la date d'utilisation sauf méd expérimentaux ( ex 18 mois après la fin date de péremption)

51

## 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**

52

### 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

53

### 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.

54

### Contrôle des préparations magistrales

- Pas d'obligation de contrôle analytique car nominatif
- 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)

55

### 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

56

## 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)

57

## 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.

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

58

## 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**

59

## 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

60

Activité de contrôle Exigences fondamentales (BPP)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Installations adaptées</li> <li>- Personnel qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle</li> <li>- 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,</li> <li>- Prélèvement des échantillons selon des méthodes approuvées</li> <li>- Matériel qualifié et Méthodes validées</li> <li>- Des relevés établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement, (mais traçabilité)</li> </ul>

61

Activité de contrôle Exigences fondamentales (BPP)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- Libération d'un lot de préparation pour la dispensation par un pharmacien après assurance qu'il répond aux spécifications requises,</li> <li>- Stockage des échantillons de référence des MP et des préparations terminées sauf exceptions justifiées, en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire</li> </ul>

62

Activité de contrôle Exigences fondamentales (BPP)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablissement, validation et mise en oeuvre des procédures écrites de contrôles             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conception d'un contrôle, réalisation d'un contrôle avec IT d'utilisation et maintenance des app, validation des méthodes, rendu de résultats ...</li> </ul> </li> <li>- Vérification du bon état de fonctionnement des matériels</li> <li>- Tenue de l'échantillonnage</li> <li>- Vérification de l'étiquetage des récipients</li> <li>- Contrôle de la stabilité des produits</li> <li>- 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.</li> </ul>

63

Qualification et Maintenance des appareils
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantir la qualité de l'appareillage et des équipements</li> <li>• Maintenance préventive et curative (contrats selon le matériel)</li> <li>• Qualification équipement (installation, opérationnelle et de performance )</li> </ul>

64



## Qualification équipement (QI, QOQP)

### Installation

- ⇒ fournir les preuves documentées sur la conformité de l'équipement aux exigences du client (cahier des charges)
- Syst physiquement installé sur le lieu prévu de son utilisation
- Instruments de mesure et le mat vérifiés et conformes aux exigences spécifiées.
- Protocole de réf des doc de conformité aux normes en vigueur, doc d'installation et de construction et doc d'exploitation sont présents.

### Opérationnelle

- ⇒ vérifier les paramètres /spécificité : méthodes/exigences (limites/normes..) fréquences de requalification – une mise au point effectuée par le fournisseur

### De Performance

- ⇒ Vérifier les performances annoncées du fournisseur avant mise en service

### Maintenance

Ex : balance, enceinte thermique, pHmètre, app analyse (HPLC, spectro...)

65

## 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.

66

## 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

67

## 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

68

**Activité de contrôle**  
**Documents relatifs au contrôle de la qualité**

- **Spécifications : exigences ; quantités MP (référentiels en vigueur)**
- **Procédures : qui quoi où quand comment avec quels documents**
  - Conception générale de prestation de contrôle
  - Réalisation de contrôle (des MP et AC et/ou PH)
  - Gestion des Echantillothèques (échantillonnage)
  - Traitement des produits non conformes
  - Gestion réactifs
  - Gestion déchets

69

**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

70

**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)

71

**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

72

### Activité de contrôle

#### Contrôle MP- Conception d'un nouveau contrôle

- Client (pharmacien secteur prep ou autre PUI):
- 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)
  - ⇒ *Validation* des doc par le Pharmacien
  - ⇒ *Codification des documents*
  - ⇒ Information du client sur mise en place du contrôle nouveau demandé

(NB : méthode validée ou en routine ou délai)

73

### 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 Pharmacien 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

74

### 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'invulnérabilité**,
- et disposant du **certificat d'analyse**

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

75

### 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'invulnérabilité : 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) avant libération

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

76

### 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

77

### 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*

78

### 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.

79

### Activité de contrôle

#### Réactifs et MP

- Fiches sécurité pour réactifs , solvants, solutions titrées
- Fiches INRS (institut National Recherche et Sécurité)

**Réception réactif**  
=> Attribution N° lot  
=> Etiquette avec date d'ouverture, date de péremption (5 ans après ouverture sauf si péremption fournisseur)  
=> Etablir fiche de sécurité (INRS site internet) et classer

**Fabrication Réactif**  
Inscrire sur fiche de suivi des réactifs avec N° lot  
Etiquette : nom, dosage, date prep, date péremption (6 mois ou 1 an après fabrication), N° Lot  
Nom personne effectuant la prép ; vérification avant chaque dosage du titre

80

## Contrôle MP

- Fiche papier
- Informatisé : ex : Logiciel BP prep (mêmes documents) module Hésiode
- BA du labo de contrôle informatisé et BA fournisseur scanné en pdf

81

## Activité de contrôle contrôle Complet MP, AC, PH

### 1 – Réalisation du contrôle par une personne ≠ de celle ayant préparé

- **Préparation des équipements et réactifs** (réactif de qualité appropriée ; étalonnage régulier des appareils)
- **Mise en tenue** (blouse, lunettes, gants) (Règles H & S)
- **Réalisation contrôles** :
  - **Identification** selon référentiels (Ph Eur) ;
  - **Dosage** (selon référentiels : HPLC (couplé UV, Fluo, Masse), spectrophotométrie UV Visible, spectrométrie Raman, IR, autres et essais chimiques...)
- **Enregistrement des résultats** dans la partie « contrôle » du dossier de lot du produit
- **Si Conforme**
  - Validation du dossier de lot et libération du produit
  - Archivage dossiers de lot
  - **Echantillonnage** : Attribution d'un N° échantillon et rangement

### 2 - Organisation avec prestataires de service (contrat) : Envoi, enregistrement et archivage

82

- Procédure de réalisation d'un contrôle d'une PH

### → Ex des HUS

- 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 échantillonnage (avec traçabilité)
- => Si Ech Non conforme => information client et destruction

83

## 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' échantillonnage
  - **Stockage dans l'échantillonnage**
- 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)

84

### 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
- FIA

85

### 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  $\lambda$  fixe (rare) ; Détecteur à  $\lambda$  variable (190 - 700 nm)
      - Détecteur à barrette de diodes (enregistre les absorbances sur une gamme de  $\lambda$ ) et spectre UV-Vis sur la gamme de  $\lambda$  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)

86

### 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  $\mu$ 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

### Activité de contrôle Méthodes analytiques

- CCM haute performance : HPTLC
  - Phase stationnaire composée de particules fines 5 $\mu$ m recouvre en couche mince (100 $\mu$ m) 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 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

88

P Bourget, L Perello, S Demirdjan, Pathologie Biologie, 49(1): 86-95, 2001

« Place et spectre fonctionnel de l'HPTLC dans un programme d'assurance qualité pharmaceutique hospitaliers »

- La station HPTLC-CAMAG® comporte : 1) une chambre de développement HPTLC-Vario® destinée à l'optimisation des phases mobiles, 2) 2 dépenseurs automatisés d'échantillons TLC Sampler III®, 3) des chambres de migration en téflon massif *i.e.* cuves horizontales permettant les séparations soit en *configuration sandwich* soit en *configuration saturation*, 4) un densitomètre TLC Scanner 3® piloté par le logiciel CATS 4® et, 5) un micro-ordinateur PC Pentium 233 MMX couplé à une unité de sauvegarde externe.
- L'analyse qualitative et quantitative par HPTLC. Les échantillons à traiter (solutions aqueuses ou non) sont déposés automatiquement par pulvérisation (50 à 300 nl) en bandes calibrées de quelques mm (jusqu'à 64 dépôts de 3 mm/plaque de 10x20 cm) sur des phases stationnaires hautement performantes et d'une grande diversité technologique. Le développement chromatographique est obtenu en 10 min sur une distance de migration de 5 à 6 cm. Les plaques sont lues par absorption-réflexion ou par fluorescence-réflexion, à la longueur d'onde *ad hoc* (190 à 800 nm) puis, les surfaces des pics scannés sont calculées par la méthode des trapèzes. Les courbes d'étalonnage sont générées par régression non linéaire de type Michaelis-Menten et validées par des Contrôles Qualité internes. Le rendement d'analyse est élevé, jusqu'à 50 dosages par plaques et 250 mesures/j.
- Le spectre fonctionnel de la station d'analyse HPTLC est large : 1) outil d'enseignement didactique en matière d'analyse séparative et de BPL, 2) appui précieux dans l'optimisation des phases mobiles et la détermination des spectres et maxima d'absorption en vue du développement de méthodes HPLC en matrices complexes, 3) support majeur du Contrôle de Qualité en post-production des fabrications magistrales hospitalières de toutes formes *e.g.* nutrition parentérale, chimiothérapie, analgésie par morphinomimétiques, analyse des formes sèches, 4) pharmacotechnie au travers d'études d'identité, de pureté, de conformité des concentrations, de stabilité et de compatibilité physico-chimiques de substances variées, notamment en matière de spécialités génériques, 5) contribution à la matériovigilance via l'analyse d'interactions *contenant-contenu*, 6) système de qualification des personnels et des procédures pour la validation intra- et inter-centres des BPF.

89

## Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Electro-chromatographie (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

90

## Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Spectrophotométrie UV-Vis

Spectre d'absorption moléculaire UV entre 185 nm et 380 nm et Vis entre 380-800 nm

Chromophores détectables par UV-Vis : *tjrs 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  $\lambda$ ;

$\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire ; l : longueur de la cuve et ( $I/I_0$ ) : transmittance de la sol ; C : concentration

Relation entre A et C est linéaire ; loi applicable en lumière monochromatique car  $\epsilon$  fct de  $\lambda$ .

Appareillage : 1) Sources (lampes au Deuterium (UV) et à Halogène (visible))

2) Monochromateur : sélection une  $\lambda$  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

## Activité de contrôle Méthodes analytiques

- Spectrophotométrie Infra – Rouge

Absorption des molécules dans l'IR

- Spectrométrie Raman (cf cours E Marchioni)

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<sup>er</sup> (++) : émission de Rayleigh = diffusion élastique du photon à travers un milieu (sans changement d'énergie) et le 2<sup>e</sup> (--) = 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.





## 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.

97

## 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.

98

## 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

99

## 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)

100

## Fiche de validation d'une méthode analytique par HPLC

- Identification molécule et dosage

**Identification** de la molécule

**Concentration** dosée en routine

Référence de l'**Appareillage**

Conditions et **mode opératoire**

- Critères de conformité / validation avec spécifications

**Linéarité**: gamme de concentrations utilisées (noter les 5 points de gamme)

**Spécifications**: valeur du coefficient de corrélation ( $r^2 > 0,999$ )- graphique de la droite et validation des tests statistiques

Donner résultats et conclusion: conforme ou non

**Exactitude**: **reproductibilité (between days)** et **justesse** avec valeurs des concentrations RL, RM, RH

**Spécifications**: erreur <5% - CV% <5%

Donner résultats et conclusion: conforme ou non

**Répétabilité (within day)** avec 5 niveaux de la gamme  $N \geq 5$  ( $N \geq 5$ : minimum 5 mesures pour calculer Fidélité (= répétabilité et reproductibilité))

**Spécifications**: CV% <5%

Donner résultats et conclusion: conforme ou non

Date du Contrôle validé et approuvé et signature du Pharmacien responsable

101

## Validation méthodes HPLC – dégradation forcée

Effet pH - Milieu acide avec HCl 1N (pH2) - Milieu basique avec NaOH 1N (pH 12)	Nb de mL et normalité des solutions - HCl - NaOH	Produits de dégradation Oui 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

102

## 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 conc 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<sup>er</sup> tiers de la gamme, Niveau moyen ou Medium «M» milieu de gamme et Niveau élevé ou High «H» 2<sup>e</sup> tiers de la gamme
- Reproductibilité (inter-essai): 5 exemplaires des 3 niv de CQ
- Répétabilité (intra-essai): 5 exemplaires des 3 niv de CQ

103

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

- Identification molécule et dosage

**Identification** de la molécule

**Concentration** dosée en routine

Référence de l'**Appareillage**

Conditions et **mode opératoire**

- Critères de conformité étudiée / validation avec spécifications

**Linéarité**: gamme de concentrations utilisées (noter les 5 points de gamme)

**Spécifications**: valeur du coefficient de corrélation ( $r^2 > 0,999$ )- graphique de la droite

Écart type de prédiction < 2 x écart type résiduel et ratio (performance/deviation > 30

Donner résultats et conclusion: conforme ou non

**Reproductibilité** avec valeurs des concentrations CQ externes RL, RM, RH

**Spécifications**: erreur <5% - CV % <5%

Donner résultats et conclusion: conforme ou non

**Répétabilité** avec valeurs des concentrations CQ externes RL, RM, RH

**Spécifications**: erreur <5% - CV % <5%

Donner résultats et conclusion: conforme ou non

104

### 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%)

105

### Dossier de contrôle (ex HPLC)

Rendu de résultats avec bulletin d'analyse contenant les spécifications souhaitées  
Identification molécule, N° lot, date dosage

- **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 0.999 (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%.

106

#### 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

Si conforme (2 dosages) => libération

Si non conforme après 3 dosages => décision et destruction lot ou dérogation possible

107

Le Pharmacien responsable remplit et signe le certificat d'analyses, à l'aide des différents résultats rendus dans le dossier de contrôle.

Le Pharmacien responsable décide de la conformité du produit.

**Dater et signer le certificat d'analyse.**

#### Rendu du résultat

Le résultat est enregistré.

- Un n° d'échantillothèque est attribué et reporté sur le certificat d'analyse
- Une copie du certificat d'analyse est transmise au secteur des préparations

108

### Dossier de contrôle d'un préparation médicamenteuse dosée par HPLC

**I – Identification: nom de la prép et de la molécule à doser**  
(ex omeprazole 2mg/mL)

**II - Mode d'échantillonnage** (taille d'ech, conditionnement (T°) modalités en ref à l'IT)

#### III – Contrôles

a) Spécifications et valeurs théoriques selon ref pharmacopée européenne

b) Mode opératoire (rempli par l'opérateur)

- Identification et dosage de la molécule par HPLC (appareil)
- Conditions chromatographiques :

Mode isocratique ou à gradient ; phase inverse phase stationnaire (colonne avec ref, greffage C18, C8, ... nom de la colonne, dimension (longueur et diamètre), phase mobile (pompes), débit de perfusion, longueur d'onde (si détection UV)

Phase mobile : description du contenu des phases mobiles et de la prep technique (filtration, ajustement pH etc...)

Rinçage, dégazage (ultra sons)

Gamme d'étalonnage : mode de préparation

Préparation de l'échantillon à doser (mode de dilution ...)

Identification : temps de rétention attendu

c) Réactifs et matériel utilisé

Référencer la molécule (n° lot) et les MP (avec dates de péremption), les réactifs si nécessaire avec les n° et dates de péremption et le matériel (type et n° de série) et spécifier conformité

Date, nom de l'opérateur et visa ou signature

109

### Dossier de contrôle d'un préparation médicamenteuse dosée par HPLC

**IV – Validation de l'analyse (rempli par l'opérateur)**

Paramètres	Résultats	Spécification	Décision
Validation phase mobile	TR – écart en %	TR identique au standard à 5%	Conforme Oui Non
Validation gamme étalonnage	R2 =	Le + proche 0,9999	Conforme Oui Non
- Moy valeurs C (C1 à C5) de la gamme par régression comparative au théo	Valeur moyenne Valeur théorique Écart %	Compris entre 95 et 105% (+/-5%)	Conforme Oui Non
Validation CQ CQ théo en mg/ml	Valeur moyenne Valeur théorique Écart %	Compris entre 95 et 105% (+/-5%)	Conforme Oui Non

Commentaires et observations

Date de contrôle et signature ou visa de l'opérateur

110

#### • Contrôle HPLC: Rendu de résultats - aspect qualitatif

##### 1- Conformité des temps de rétention TR en min

Identification : N° lot : date de prépa ou désignation éch

Résultat : Moy en min du TR - valeur écart

Spécification : +/-5% du CQ

Décision : conforme ou non

##### 2- Conformité du spectre UV

Identification : N° lot : date de prépa ou désignation éch

Résultat : similarité par rapport au spectre de la molécule de Ref

Spécification :  $\geq 0,99$

Décision : conforme ou non

##### 3 – Conformité de pureté

Identification : N° lot : date de prépa ou désignation éch

Résultat : similarité du spectre (3 points) upslope et downslope

Spécification :  $\geq 0,99$

Décision : conforme ou non

111

#### • Contrôle HPLC: Rendu de résultats - aspect quantitatif

Identification : N° lot : date de prépa ou désignation éch

Résultat : moyenne en mg/mL - valeur écart

Spécification : +/-10% de la concentration cible

Décision : conforme ou non

Commentaires et observations

Date de contrôle et signature ou visa de l'opérateur

112

### Certificat d'analyse d'une prep médicamenteuse par HPLC-UV

#### I - Entête avec logo de la PUI :

N° de lot - Date de fabrication - date de péremption  
Date du dosage - Nom de l'opérateur et visa ou signature

#### II - Résultats

Paramètres	Spécifications internes	Résultats	Décision
Identification - Pureté	Comparaison avec préparation standard Tr du standard +/-5%		Conforme Ou Non conforme
HPLC - TR			
HPLC - Spectre UV	Comparaison avec spectre du standard - similarité > 0,999 Pureté spectre échantillon >99% Peak purity index > 0,999		Conforme Ou Non conforme
Dosage HPLC sur produit fini	Valeur cible = ... mg/mL Teneur comprise entre 90 et 110% (+/-10%)	C (mg/mL) Ecart (%)	Conforme Ou Non conforme

Produit contrôlé selon les procédures pharmaceutiques en vigueur et spécifications internes

#### III- Validation et libération

Préparation médicamenteuse validée ? Oui - Oui par dérogation - Non N°EI-  
Si non : Destruction lot et date Si oui : Libération et date  
Contrôle et date d'approbation - Nom et signature du pharmacien responsable

113

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

#### 1 - Identification : Produit /préparation

#### 2 - Mode opératoire

- Contrôle qualité
- Analyte

#### 3 - Analyse du Contrôle Qualité (validation /qualification)

N° lot et Date de péremption du CQ

#### - Aspect qualitatif : identification PA/solvant

Résultats homologie du spectre par rapport au spectre de ref' du PA et du solvant

⇒ % homologie ? - Identification PA /solvant ?- spécification > 99,9%

⇒ (PA (UV) - solvant (Raman))

Décision : conforme ou non Conforme

#### - Aspect quantitatif

- Conc (C1 - C2 - C3 ) en mg/mL (Dosage en double (moy) et NC si 2 dosages NC)

- Spécifications = +/- 5% par rapport à C théorique pour le CQ

- Décision : conforme ou non

#### Commentaires et Observations

Date du contrôle et Nom et signature ou visa de l'opérateur

114

#### 4 - Analyse de l'analyte / preparation (PA/solvant)

##### a - Contrôle UV Raman : résultat de l'analyse - aspect qualitatif

- N° du lot ou désignation échantillons
- Résultat : homologie par rapport au spectre de référence avec nom du PA et solvant
- Spécifications : identique au spectre de référence (> 99%)
- Décision : Conforme ou Non conforme
- Commentaires et Observation
- Date des contrôles et nom et signature ou visa de l'opérateur

##### b - Contrôle UV Raman : résultat de l'analyse - aspect quantitatif

- N° du lot ou désignation échantillons
- Résultat : C (mg/mL) : C1 C2 C3 en mg/mL (Dosage en double (moy) et NC si 2 dosages NC)
- Spécifications = +/- 10% par rapport à C théorique pour la prep dosée
- Décision : conforme ou non
- Commentaires et Observations
- Date du contrôle et Nom et signature ou visa de l'opérateur

115

### Certificat d'analyse d'une prep médicamenteuse par UV- Raman (Qcprep)

#### I - Entête avec logo de la PUI :

N° de lot - Date de fabrication - date de péremption  
Date du dosage - Nom de l'opérateur analytique et visa ou signature

#### II - Résultats

Paramètres	Spécifications internes	Résultats	Décision
<b>Validation du CQ</b> % ressemblance	Comparaison avec spectre du standard > 99%		Conforme Ou Non conforme
Identification PA/solvant	Molécule / solvant		
Dosage	Ecart par rapport à la valeur cible (+/-5%)	Ecart (%)	Conforme Ou Non conforme
<b>Echantillon à doser</b> % ressemblance et identification	Comparaison avec spectre du standard > 99% Molécule		Conforme Ou Non conforme
<b>Echantillon à doser</b> Identification du solvant			Conforme Ou Non conforme
<b>Dosage UV - Raman</b> sur produit fini	Concentration moy du lot (mg/mL) (+/-10%)	C (mg/mL) Ecart (%)	Conforme Ou Non conforme

Produit contrôlé selon les procédures pharmaceutiques en vigueur et spécifications internes

#### III - Validation et libération : Prép médicamenteuse validée ? Oui - Non N°EI-

Contrôle et date d'approbation - Nom et signature du pharmacien responsable

116

### 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

117

### 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

118

### 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 ne doit pas diminuer de plus de 10 % par rapport à la Conc initiale

#### 6 – Résultats

#### 7 - Conclusion

119

### Gestion des non conformités Anomalies, retours, réclamations

#### Gestion anomalies

Figure dans le dossier de lot de préparation

#### Préparations retournées

Destruction par organismes habilités (élimination des déchets) avec rapport suivi – stockage dans un endroit spécifique avant destruction  
Si méd essais cliniques : spécifications

#### Réclamations – rappel des préparations

Si contrôle => Non conformité analytique ou Non conformité préparation

Si non conformité avérée => analyse d'autres lots et plan d'action

120

## Contrôle des préparations essais cliniques

### Autorisation dans PUI :

- Forme pharmaceutique ou nature du produit
- Opérations : prep, 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

121

## Contrôle des préparations essais cliniques

### Cas du médicament utilisé comme référence

Si un méd doit subir des modifications, il faut des 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

122

## 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, prep 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

123

## Activité de contrôle Quels types de contrôles

- **Contrôles physico-chimiques pour MP et préparations terminées** soumises à échantillonnage : caractères organoleptiques, identification, teneur en PA (dosage) avec méthodes validées selon les monographies de la pharmacopée (MP)
- **Contrôles air médicinal:** impuretés (Vapeurs d'eau, NO et NO2, SO2, huile) (compresseurs , production interne ou sous traitance Air liquide)
- **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

124

### III - Laboratoire de Contrôle aux HUS retour d'expérience

Iso 9001 (publication gestion hospitalière)

Techniques utilisés

Activités

125

#### 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

⇒ Gestion et Suivi régulier documentation (AQ) / archivage

⇒ audit bimensuel ou annuel ISO9001 (secteurs)

126

### Le Laboratoire de Contrôle aux HUS

- Instruments

– HPLC- UV

QC Prep\* : UV- Raman



127

### 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 NaCl0,9%))
- Prep en série (collyres AB renforcé (vancomycine, ceftazidime, cefotaxime, Amikacine), nalbuphine, ropivacaine, hydrocortisone, paracétamol, aspirine)

128



### Le laboratoire de contrôle: dosage des préparations médicamenteuses par HPLC

- HPLC :
  - 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)*

129

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

- Spectrométrie Raman –UV (QC Prep\*)
  - Applications :
    - Cytotoxiques
    - Préparations non cytotoxiques : Amikacine, Amphotéricine B, Céfotaxime, ceftazidime, Vancomycine, Hydrocortisone, Nalbuphine, Ropivacaïne, paracétamol, aspirine

*NB : il existe aussi techn IR/Raman pour cytotoxiques*

130

### 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 médicinal\*

(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

### Validation analytique

- Spécificité
- Linéarité
- Fidélité
  - Répétabilité
  - Reproductibilité
- Sensibilité : Limite détection et limite quantification (LOQ, LOD)
- Produits de dégradation

132

## Exemple de validation analytique

- Omeprazole (identification et dosage par LC-UV) : arrêt
- Hydrocortisone (LC-UV) et QCprep
- 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) ...
- Urée (HPLC-UV)
- Mélatonine (HPLC-UV)
- Atropine (collyre et inj) (HPLC-UV)

133

## Rendu de résultats/ Dossiers de contrôle

- Mode opératoire
- Conditions d'analyse (chromatographiques par ex)
- Prep de l'échantillon et de la gamme
- Précision du référentiel et spécifications et des réactifs utilisés
- Validation de l'analyse : Phase mobile, gamme d'étalonnage, CQ (par l'opérateur)
- Résultats de l'analyse (rendu par l'opérateur):
  - Aspect qualitatif : conformité du TR, conformité du spectre UV, conformité de pureté (spécifications et résultats obtenus avec CV%)
  - Aspect quantitatif : N° lot, dosage de la prép et écart en % (spécifications et résultats)
- Bulletin d'analyse : rempli et signé par l'évaluateur
- Conformité et l

134

PRODUIT : Kétamine sirop à 5mg/ml

N° Lot	Date de fabrication
Date de dosage	Date de péremption
Opérateur analyseur	N° échantillon
Nom	Visa
Prénom	

Paramètres	Spécifications internes	Résultats	Décision
Identification - Pureté	Comparaison avec préparation standard		
HPLC Temps de rétention (Tr)	Tr du standard < 5%		
HPLC spectre UV ***	Comparaison avec spectre du standard		Conforme ou non conforme
	Pureté spectre échantillon > 99 % Peak purity index > 0.9999		
Dosage	Selon HPLC-PM		
HPLC sur produit fini	Valeur cible < 5.5 mg/ml Teneur comprise entre 99.0 à 101.0 % de la valeur cible (n=10%) Soit entre 4.5 et 5.5 mg/ml	Ecart : _____ mg/ml	Conforme ou non conforme

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

\*\*\* : N/A si utilisation de la chaîne n°2 sans spectrophotomètre UV-DAD

Commentaires

135

## STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE

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

136

**Etude de stabilité physico-chimique d'une solution injectable pédiatrique d'hydrocortisone 1 mg/mL**  
C. Bili, S. Ullrich-Siquet, L. Perle, AC Garand-Dery, B. Guarnier  
Service Pharmacie Hospitalière, CHU Strasbourg, 1 Place de l'Hôpital, 67081 Strasbourg Cedex, Université de Strasbourg

**INTRODUCTION**  
Les sels, associations d'hydrocortisone prescrits en réanimation néonatale et l'absence de spécialité pédiatrique justifient la préparation de seringues d'hydrocortisone à 1 mg/mL pour administration intraveineuse. L'objectif de cette étude de stabilité physico-chimique et d'étalement est d'évaluer la persistance nécessaire à la réalisation d'une préparation hospitalière.

**MATÉRIEL ET MÉTHODE**  
Préparation des solutions injectables:  
• Reconstitution 100 mg d'hydrocortisone, diluée au 1/100 avec du NaCl 0.9% → Solution mère 10 mg/mL  
• Dilution 100 mg/mL avec du NaCl 0.9% → Solution à 1 mg/mL  
25 seringues de 2 mL d'hydrocortisone / 2 mL

**Protocole**  
Paramètres de stockage: à l'abri de la lumière  
• entre +2 °C et +8 °C  
• à 20 °C  
• à 25 °C  
Durée de conservation: 1 semaine, antiseptique  
N° 37 333 321 328 330 332 333 335  
Stabilité à l'acidité: équilibre de la concentration en hydrocortisone de moins de 10 % (moyenne médiane) pendant 12 semaines consécutives (température contrôlée)

**Analyse physico-chimique:**  
• Contrôle visuel des seringues (impureté, précipité)  
• Détermination du pH (bandes indicatrices)  
• Dosage de l'hydrocortisone hémolysée par HPLC-UV

**Stabilité**  
• 10 jours consécutifs  
• 3 mois à 3 semaines

**RÉSULTAT**  
Validité de la méthode analytique selon les critères ICH:  
(1) Précision: 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.010, 0.011, 0.012, 0.013, 0.014, 0.015, 0.016, 0.017, 0.018, 0.019, 0.020, 0.021, 0.022, 0.023, 0.024, 0.025, 0.026, 0.027, 0.028, 0.029, 0.030, 0.031, 0.032, 0.033, 0.034, 0.035, 0.036, 0.037, 0.038, 0.039, 0.040, 0.041, 0.042, 0.043, 0.044, 0.045, 0.046, 0.047, 0.048, 0.049, 0.050, 0.051, 0.052, 0.053, 0.054, 0.055, 0.056, 0.057, 0.058, 0.059, 0.060, 0.061, 0.062, 0.063, 0.064, 0.065, 0.066, 0.067, 0.068, 0.069, 0.070, 0.071, 0.072, 0.073, 0.074, 0.075, 0.076, 0.077, 0.078, 0.079, 0.080, 0.081, 0.082, 0.083, 0.084, 0.085, 0.086, 0.087, 0.088, 0.089, 0.090, 0.091, 0.092, 0.093, 0.094, 0.095, 0.096, 0.097, 0.098, 0.099, 0.100, 0.101, 0.102, 0.103, 0.104, 0.105, 0.106, 0.107, 0.108, 0.109, 0.110, 0.111, 0.112, 0.113, 0.114, 0.115, 0.116, 0.117, 0.118, 0.119, 0.120, 0.121, 0.122, 0.123, 0.124, 0.125, 0.126, 0.127, 0.128, 0.129, 0.130, 0.131, 0.132, 0.133, 0.134, 0.135, 0.136, 0.137, 0.138, 0.139, 0.140, 0.141, 0.142, 0.143, 0.144, 0.145, 0.146, 0.147, 0.148, 0.149, 0.150, 0.151, 0.152, 0.153, 0.154, 0.155, 0.156, 0.157, 0.158, 0.159, 0.160, 0.161, 0.162, 0.163, 0.164, 0.165, 0.166, 0.167, 0.168, 0.169, 0.170, 0.171, 0.172, 0.173, 0.174, 0.175, 0.176, 0.177, 0.178, 0.179, 0.180, 0.181, 0.182, 0.183, 0.184, 0.185, 0.186, 0.187, 0.188, 0.189, 0.190, 0.191, 0.192, 0.193, 0.194, 0.195, 0.196, 0.197, 0.198, 0.199, 0.200, 0.201, 0.202, 0.203, 0.204, 0.205, 0.206, 0.207, 0.208, 0.209, 0.210, 0.211, 0.212, 0.213, 0.214, 0.215, 0.216, 0.217, 0.218, 0.219, 0.220, 0.221, 0.222, 0.223, 0.224, 0.225, 0.226, 0.227, 0.228, 0.229, 0.230, 0.231, 0.232, 0.233, 0.234, 0.235, 0.236, 0.237, 0.238, 0.239, 0.240, 0.241, 0.242, 0.243, 0.244, 0.245, 0.246, 0.247, 0.248, 0.249, 0.250, 0.251, 0.252, 0.253, 0.254, 0.255, 0.256, 0.257, 0.258, 0.259, 0.260, 0.261, 0.262, 0.263, 0.264, 0.265, 0.266, 0.267, 0.268, 0.269, 0.270, 0.271, 0.272, 0.273, 0.274, 0.275, 0.276, 0.277, 0.278, 0.279, 0.280, 0.281, 0.282, 0.283, 0.284, 0.285, 0.286, 0.287, 0.288, 0.289, 0.290, 0.291, 0.292, 0.293, 0.294, 0.295, 0.296, 0.297, 0.298, 0.299, 0.300, 0.301, 0.302, 0.303, 0.304, 0.305, 0.306, 0.307, 0.308, 0.309, 0.310, 0.311, 0.312, 0.313, 0.314, 0.315, 0.316, 0.317, 0.318, 0.319, 0.320, 0.321, 0.322, 0.323, 0.324, 0.325, 0.326, 0.327, 0.328, 0.329, 0.330, 0.331, 0.332, 0.333, 0.334, 0.335, 0.336, 0.337, 0.338, 0.339, 0.340, 0.341, 0.342, 0.343, 0.344, 0.345, 0.346, 0.347, 0.348, 0.349, 0.350, 0.351, 0.352, 0.353, 0.354, 0.355, 0.356, 0.357, 0.358, 0.359, 0.360, 0.361, 0.362, 0.363, 0.364, 0.365, 0.366, 0.367, 0.368, 0.369, 0.370, 0.371, 0.372, 0.373, 0.374, 0.375, 0.376, 0.377, 0.378, 0.379, 0.380, 0.381, 0.382, 0.383, 0.384, 0.385, 0.386, 0.387, 0.388, 0.389, 0.390, 0.391, 0.392, 0.393, 0.394, 0.395, 0.396, 0.397, 0.398, 0.399, 0.400, 0.401, 0.402, 0.403, 0.404, 0.405, 0.406, 0.407, 0.408, 0.409, 0.410, 0.411, 0.412, 0.413, 0.414, 0.415, 0.416, 0.417, 0.418, 0.419, 0.420, 0.421, 0.422, 0.423, 0.424, 0.425, 0.426, 0.427, 0.428, 0.429, 0.430, 0.431, 0.432, 0.433, 0.434, 0.435, 0.436, 0.437, 0.438, 0.439, 0.440, 0.441, 0.442, 0.443, 0.444, 0.445, 0.446, 0.447, 0.448, 0.449, 0.450, 0.451, 0.452, 0.453, 0.454, 0.455, 0.456, 0.457, 0.458, 0.459, 0.460, 0.461, 0.462, 0.463, 0.464, 0.465, 0.466, 0.467, 0.468, 0.469, 0.470, 0.471, 0.472, 0.473, 0.474, 0.475, 0.476, 0.477, 0.478, 0.479, 0.480, 0.481, 0.482, 0.483, 0.484, 0.485, 0.486, 0.487, 0.488, 0.489, 0.490, 0.491, 0.492, 0.493, 0.494, 0.495, 0.496, 0.497, 0.498, 0.499, 0.500, 0.501, 0.502, 0.503, 0.504, 0.505, 0.506, 0.507, 0.508, 0.509, 0.510, 0.511, 0.512, 0.513, 0.514, 0.515, 0.516, 0.517, 0.518, 0.519, 0.520, 0.521, 0.522, 0.523, 0.524, 0.525, 0.526, 0.527, 0.528, 0.529, 0.530, 0.531, 0.532, 0.533, 0.534, 0.535, 0.536, 0.537, 0.538, 0.539, 0.540, 0.541, 0.542, 0.543, 0.544, 0.545, 0.546, 0.547, 0.548, 0.549, 0.550, 0.551, 0.552, 0.553, 0.554, 0.555, 0.556, 0.557, 0.558, 0.559, 0.560, 0.561, 0.562, 0.563, 0.564, 0.565, 0.566, 0.567, 0.568, 0.569, 0.570, 0.571, 0.572, 0.573, 0.574, 0.575, 0.576, 0.577, 0.578, 0.579, 0.580, 0.581, 0.582, 0.583, 0.584, 0.585, 0.586, 0.587, 0.588, 0.589, 0.590, 0.591, 0.592, 0.593, 0.594, 0.595, 0.596, 0.597, 0.598, 0.599, 0.600, 0.601, 0.602, 0.603, 0.604, 0.605, 0.606, 0.607, 0.608, 0.609, 0.610, 0.611, 0.612, 0.613, 0.614, 0.615, 0.616, 0.617, 0.618, 0.619, 0.620, 0.621, 0.622, 0.623, 0.624, 0.625, 0.626, 0.627, 0.628, 0.629, 0.630, 0.631, 0.632, 0.633, 0.634, 0.635, 0.636, 0.637, 0.638, 0.639, 0.640, 0.641, 0.642, 0.643, 0.644, 0.645, 0.646, 0.647, 0.648, 0.649, 0.650, 0.651, 0.652, 0.653, 0.654, 0.655, 0.656, 0.657, 0.658, 0.659, 0.660, 0.661, 0.662, 0.663, 0.664, 0.665, 0.666, 0.667, 0.668, 0.669, 0.670, 0.671, 0.672, 0.673, 0.674, 0.675, 0.676, 0.677, 0.678, 0.679, 0.680, 0.681, 0.682, 0.683, 0.684, 0.685, 0.686, 0.687, 0.688, 0.689, 0.690, 0.691, 0.692, 0.693, 0.694, 0.695, 0.696, 0.697, 0.698, 0.699, 0.700, 0.701, 0.702, 0.703, 0.704, 0.705, 0.706, 0.707, 0.708, 0.709, 0.710, 0.711, 0.712, 0.713, 0.714, 0.715, 0.716, 0.717, 0.718, 0.719, 0.720, 0.721, 0.722, 0.723, 0.724, 0.725, 0.726, 0.727, 0.728, 0.729, 0.730, 0.731, 0.732, 0.733, 0.734, 0.735, 0.736, 0.737, 0.738, 0.739, 0.740, 0.741, 0.742, 0.743, 0.744, 0.745, 0.746, 0.747, 0.748, 0.749, 0.750, 0.751, 0.752, 0.753, 0.754, 0.755, 0.756, 0.757, 0.758, 0.759, 0.760, 0.761, 0.762, 0.763, 0.764, 0.765, 0.766, 0.767, 0.768, 0.769, 0.770, 0.771, 0.772, 0.773, 0.774, 0.775, 0.776, 0.777, 0.778, 0.779, 0.780, 0.781, 0.782, 0.783, 0.784, 0.785, 0.786, 0.787, 0.788, 0.789, 0.790, 0.791, 0.792, 0.793, 0.794, 0.795, 0.796, 0.797, 0.798, 0.799, 0.800, 0.801, 0.802, 0.803, 0.804, 0.805, 0.806, 0.807, 0.808, 0.809, 0.810, 0.811, 0.812, 0.813, 0.814, 0.815, 0.816, 0.817, 0.818, 0.819, 0.820, 0.821, 0.822, 0.823, 0.824, 0.825, 0.826, 0.827, 0.828, 0.829, 0.830, 0.831, 0.832, 0.833, 0.834, 0.835, 0.836, 0.837, 0.838, 0.839, 0.840, 0.841, 0.842, 0.843, 0.844, 0.845, 0.846, 0.847, 0.848, 0.849, 0.850, 0.851, 0.852, 0.853, 0.854, 0.855, 0.856, 0.857, 0.858, 0.859, 0.860, 0.861, 0.862, 0.863, 0.864, 0.865, 0.866, 0.867, 0.868, 0.869, 0.870, 0.871, 0.872, 0.873, 0.874, 0.875, 0.876, 0.877, 0.878, 0.879, 0.880, 0.881, 0.882, 0.883, 0.884, 0.885, 0.886, 0.887, 0.888, 0.889, 0.890, 0.891, 0.892, 0.893, 0.894, 0.895, 0.896, 0.897, 0.898, 0.899, 0.900, 0.901, 0.902, 0.903, 0.904, 0.905, 0.906, 0.907, 0.908, 0.909, 0.910, 0.911, 0.912, 0.913, 0.914, 0.915, 0.916, 0.917, 0.918, 0.919, 0.920, 0.921, 0.922, 0.923, 0.924, 0.925, 0.926, 0.927, 0.928, 0.929, 0.930, 0.931, 0.932, 0.933, 0.934, 0.935, 0.936, 0.937, 0.938, 0.939, 0.940, 0.941, 0.942, 0.943, 0.944, 0.945, 0.946, 0.947, 0.948, 0.949, 0.950, 0.951, 0.952, 0.953, 0.954, 0.955, 0.956, 0.957, 0.958, 0.959, 0.960, 0.961, 0.962, 0.963, 0.964, 0.965, 0.966, 0.967, 0.968, 0.969, 0.970, 0.971, 0.972, 0.973, 0.974, 0.975, 0.976, 0.977, 0.978, 0.979, 0.980, 0.981, 0.982, 0.983, 0.984, 0.985, 0.986, 0.987, 0.988, 0.989, 0.990, 0.991, 0.992, 0.993, 0.994, 0.995, 0.996, 0.997, 0.998, 0.999, 1.000, 1.001, 1.002, 1.003, 1.004, 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.013, 1.014, 1.015, 1.016, 1.017, 1.018, 1.019, 1.020, 1.021, 1.022, 1.023, 1.024, 1.025, 1.026, 1.027, 1.028, 1.029, 1.030, 1.031, 1.032, 1.033, 1.034, 1.035, 1.036, 1.037, 1.038, 1.039, 1.040, 1.041, 1.042, 1.043, 1.044, 1.045, 1.046, 1.047, 1.048, 1.049, 1.050, 1.051, 1.052, 1.053, 1.054, 1.055, 1.056, 1.057, 1.058, 1.059, 1.060, 1.061, 1.062, 1.063, 1.064, 1.065, 1.066, 1.067, 1.068, 1.069, 1.070, 1.071, 1.072, 1.073, 1.074, 1.075, 1.076, 1.077, 1.078, 1.079, 1.080, 1.081, 1.082, 1.083, 1.084, 1.085, 1.086, 1.087, 1.088, 1.089, 1.090, 1.091, 1.092, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.097, 1.098, 1.099, 1.100, 1.101, 1.102, 1.103, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.110, 1.111, 1.112, 1.113, 1.114, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.119, 1.120, 1.121, 1.122, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 1.131, 1.132, 1.133, 1.134, 1.135, 1.136, 1.137, 1.138, 1.139, 1.140, 1.141, 1.142, 1.143, 1.144, 1.145, 1.146, 1.147, 1.148, 1.149, 1.150, 1.151, 1.152, 1.153, 1.154, 1.155, 1.156, 1.157, 1.158, 1.159, 1.160, 1.161, 1.162, 1.163, 1.164, 1.165, 1.166, 1.167, 1.168, 1.169, 1.170, 1.171, 1.172, 1.173, 1.174, 1.175, 1.176, 1.177, 1.178, 1.179, 1.180, 1.181, 1.182, 1.183, 1.184, 1.185, 1.186, 1.187, 1.188, 1.189, 1.190, 1.191, 1.192, 1.193, 1.194, 1.195, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.200, 1.201, 1.202, 1.203, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.208, 1.209, 1.210, 1.211, 1.212, 1.213, 1.214, 1.215, 1.216, 1.217, 1.218, 1.219, 1.220, 1.221, 1.222, 1.223, 1.224, 1.225, 1.226, 1.227, 1.228, 1.229, 1.230, 1.231, 1.232, 1.233, 1.234, 1.235, 1.236, 1.237, 1.238, 1.239, 1.240, 1.241, 1.242, 1.243, 1.244, 1.245, 1.246, 1.247, 1.248, 1.249, 1.250, 1.251, 1.252, 1.253, 1.254, 1.255, 1.256, 1.257, 1.258, 1.259, 1.260, 1.261, 1.262, 1.263, 1.264, 1.265, 1.266, 1.267, 1.268, 1.269, 1.270, 1.271, 1.272, 1.273, 1.274, 1.275, 1.276, 1.277, 1.278, 1.279, 1.280, 1.281, 1.282, 1.283, 1.284, 1.285, 1.286, 1.287, 1.288, 1.289, 1.290, 1.291, 1.292, 1.293, 1.294, 1.295, 1.296, 1.297, 1.298, 1.299, 1.300, 1.301, 1.302, 1.303, 1.304, 1.305, 1.306, 1.307, 1.308, 1.309, 1.310, 1.311, 1.312, 1.313, 1.314, 1.315, 1.316, 1.317, 1.318, 1.319, 1.320, 1.321, 1.322, 1.323, 1.324, 1.325, 1.326, 1.327, 1.328, 1.329, 1.330, 1.331, 1.332, 1.333, 1.334, 1.335, 1.336, 1.337, 1.338, 1.339, 1.340, 1.341, 1.342, 1.343, 1.344, 1.345, 1.346, 1.347, 1.348, 1.349, 1.350, 1.351, 1.352, 1.353, 1.354, 1.355, 1.356, 1.357, 1.358, 1.359, 1.360, 1.361, 1.362, 1.363, 1.364, 1.365, 1.366, 1.367, 1.368, 1.369, 1.370, 1.371, 1.372, 1.373, 1.374, 1.375, 1.376, 1.377, 1.378, 1.379, 1.380, 1.381, 1.382, 1.383, 1.384, 1.385, 1.386, 1.387, 1.388, 1.389, 1.390, 1.391, 1.392, 1.393, 1.394, 1.395, 1.396, 1.397, 1.398, 1.399, 1.400, 1.401, 1.402, 1.403, 1.404, 1.405, 1.406, 1.407, 1.408, 1.409, 1.410, 1.411, 1.412, 1.413, 1.414, 1.415, 1.416, 1.417, 1.418, 1.419, 1.420, 1.421, 1.422, 1.423, 1.424, 1.425, 1.426, 1.427, 1.428, 1.429, 1.430, 1.431, 1.432, 1.433, 1.434, 1.435, 1.436, 1.437, 1.438, 1.439, 1.440, 1.441, 1.442, 1.443, 1.444, 1.445, 1.446, 1.447, 1.448, 1.449, 1.450, 1.451, 1.452, 1.453, 1.454, 1.455, 1.456, 1.457, 1.458, 1.459, 1.460, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.466, 1.467, 1.468, 1.469, 1.470, 1.471, 1.472, 1.473, 1.474, 1.475, 1.476, 1.477, 1.478, 1.479, 1.480, 1.481, 1.482, 1.483, 1.484, 1.485, 1.486, 1.487, 1.488, 1.489, 1.490, 1.491, 1.492, 1.493, 1.494, 1.495, 1.496, 1.497, 1.498, 1.499, 1.500, 1.501, 1.502, 1.503, 1.504, 1.505, 1.506, 1.507, 1.508, 1.509, 1.510, 1.511, 1.512, 1.513, 1.514, 1.515, 1.516, 1.517, 1.518, 1.519, 1.520, 1.521, 1.522, 1.523, 1.524, 1.525, 1.526, 1.527, 1.528, 1.529, 1.530, 1.531, 1.532, 1.533, 1.534, 1.535, 1.536, 1.537, 1.538, 1.539, 1.540, 1.541, 1.542, 1.543, 1.544, 1.545, 1.546, 1.547, 1.548, 1.549, 1.550, 1.551, 1.552, 1.553, 1.554, 1.555, 1.556, 1.557, 1.558, 1.559, 1.560, 1.561, 1.562, 1.563, 1.564, 1.565, 1.566, 1.567, 1.568, 1.569, 1.570, 1.571, 1.572, 1.573, 1.574, 1.575, 1.576, 1.577, 1.578, 1.579, 1.580, 1.581, 1.582, 1.583, 1.584, 1.585, 1.586, 1.587, 1.588, 1.589, 1.590, 1.591, 1.592, 1.593, 1.594, 1.595, 1.596, 1.597, 1.598, 1.599, 1.600, 1.601, 1.602, 1.603, 1.604, 1.605, 1.606, 1.607, 1.608, 1.609, 1.610, 1.611, 1.612, 1.613, 1.614, 1.615, 1.616, 1.617, 1.618, 1.619, 1.620, 1.621, 1.622, 1.623, 1.624, 1.625, 1.626, 1.627, 1.628, 1.629, 1.630, 1.631, 1.632, 1.633, 1.634, 1.635, 1.636, 1.637, 1.638, 1.639, 1.640, 1.641, 1.642, 1.643, 1.644, 1.645, 1.646, 1.647, 1.648, 1.649, 1.650, 1.651, 1.652, 1.653, 1.654, 1.655, 1.656, 1.657, 1.658, 1.659, 1.660, 1.661, 1.662, 1.663, 1.664, 1.665, 1.666, 1.667, 1.668, 1.669,