

Université
de Liège



*Les Bonnes Pratiques
Pharmaceutiques appliquées
aux préparations magistrales
et officinales*

Patrick Herné, Université de Liège

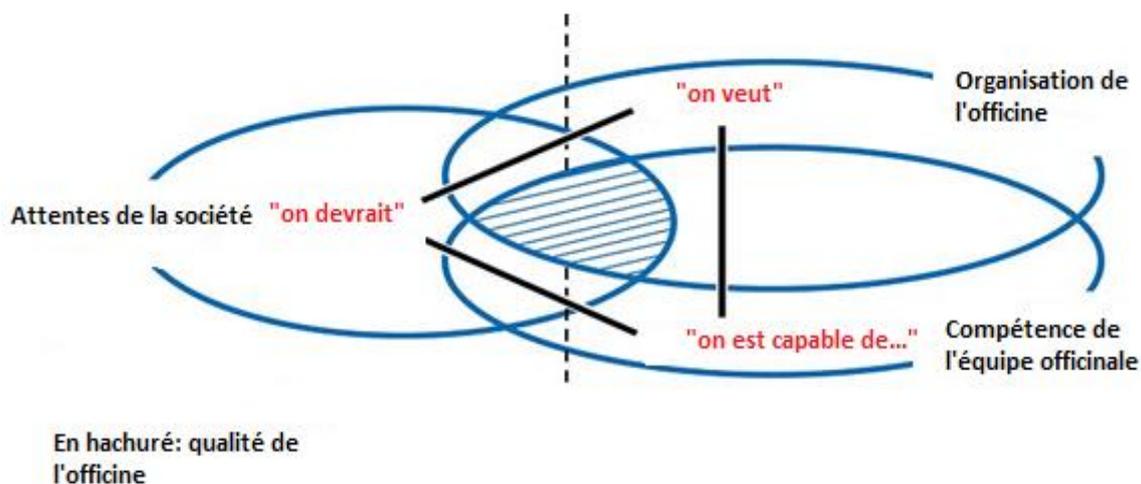
1. La notion de qualité

Selon le Guide des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques officinales, paru en 2009, « tous les pharmaciens sont tenus d'assurer un service de haute **qualité** » et doivent « viser l'excellence au bénéfice de la santé publique ».

La « qualité » peut être définie comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un producteur ou à un fournisseur de services, à satisfaire des exigences, besoins ou attentes raisonnables, formulées ou imposées, applicables à son (ses) produit(s) ou à ce(s) service(s) ».

La notion de qualité est universelle, et peut donc s'appliquer tant aux produits que le pharmacien délivre à ses patients, qu'aux services qu'il leur rend.

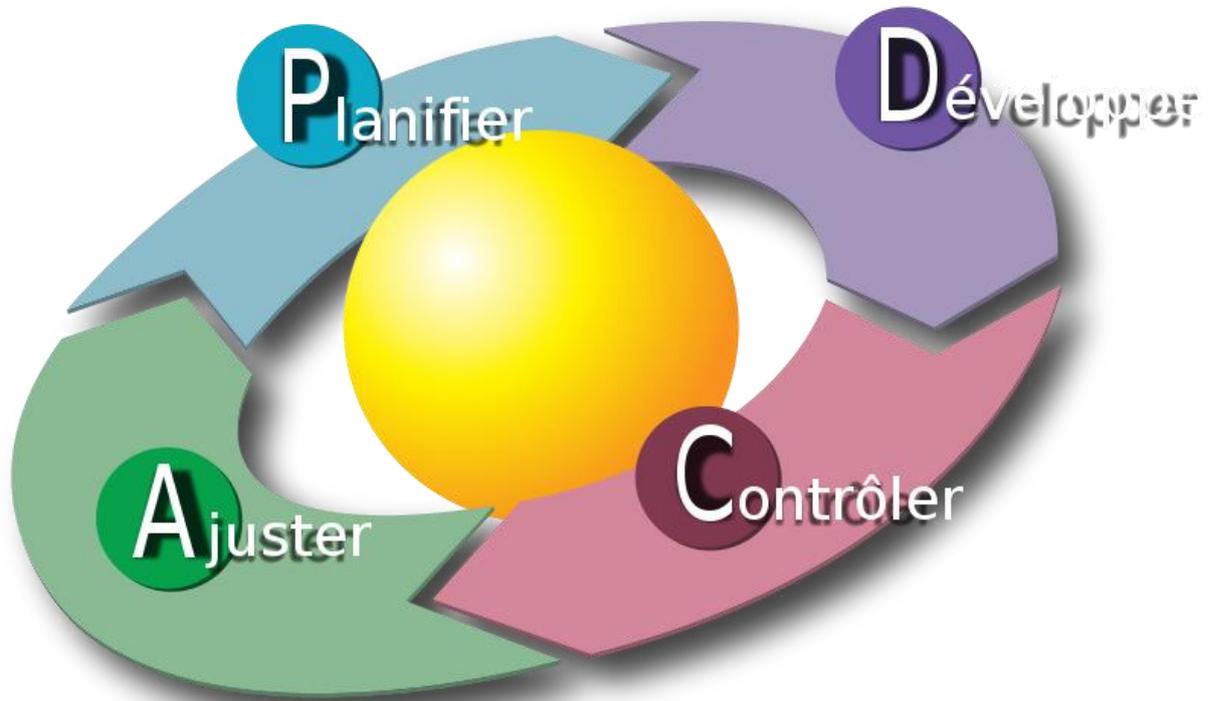
Trois facteurs entrent de facto en compte dans la gestion de la qualité dans une officine, comme l'indique le schéma ci-dessous



Dans ce schéma, plus la partie hachurée, commune aux trois ellipses, est importante, meilleure est la qualité.

La qualité n'est jamais définitivement acquise. Elle doit être entretenue, et si possible constamment améliorée.

Cette démarche permanente est matérialisée par la « roue de Deming », constituée de quatre étapes :



La première étape, *Planifier*, comprend généralement en trois phases :

1. Identification du problème à résoudre ou du processus à améliorer.
2. Recherche des causes de son dysfonctionnement
3. Recherche de solutions et établissement d'un planning d'amélioration

L'étape *Développer* est la construction, le développement, la réalisation de ce qui a été planifié.

Elle est suivie de l'étape *Contrôler*, qui consiste à contrôler l'aptitude de la solution mise en place à résoudre le problème ou à améliorer le processus.

Puis l'étape *Ajuster* consiste à agir et réagir, c'est-à-dire corriger et améliorer la solution mise en place, ou encore standardiser cette solution. Elle débouche souvent sur une nouvelle planification.

2. Qualité et réalisation des préparations magistrales et officinales

Selon Fischer et Schüler¹, la réalisation de préparations magistrales ou officinales de qualité parfaite est le résultat de 7 étapes :

1. Le respect de standards d'hygiène
2. L'analyse de la prescription
3. La planification de la réalisation, et l'établissement d'un protocole de préparation
4. La réalisation proprement dite, avec sa documentation
5. Le contrôle de la préparation
6. Le conditionnement
7. L'étiquetage

Ces mesures doivent être couplées à un autocontrôle et un contrôle par un laboratoire extérieur, sur une base au moins annuelle.

2.1. Le respect des standards d'hygiène

La Pharmacopée européenne exige qu'un médicament ne soit pas excessivement contaminé par des souches bactériennes ou fongiques et prévoit des tolérances maximales (variables selon la forme pharmaceutique) pour cette contamination. Ces exigences sont applicables à tous les médicaments, en ce compris les préparations magistrales ou officinales, et elles doivent être respectées jusqu'à leur péremption.

Les tolérances sont les suivantes

- préparations non aqueuses à usage oral : max. 1000 souches microbiennes aérobies et max. 100 souches fongiques par gramme ; pas d'E.coli.
- préparations aqueuses à usage oral : max. 100 souches microbiennes aérobies et max 10 souches fongiques par millilitre. Pas d'E. coli
- préparations à usage cutané, nasal, auriculaire ou vaginal : max. 100 souches microbiennes aérobies et max. 10 souches fongiques par gramme ou millilitre ; pas de Staphylocoque doré ni de Pseudomonas aeruginosa.

Pour pouvoir respecter ces exigences, et fournir aux patients des préparations de qualité microbiologique irréprochable, le pharmacien d'officine doit donc travailler dans des conditions d'hygiène drastiques.

La contamination microbienne ou fongique peut avoir, tant sur la qualité des préparations que sur la santé des patients, des conséquences extrêmement dommageables, comme par exemple :

- sur la qualité de la préparation
 - apparition d'un trouble, d'une coloration ou d'un flocculat dans les solutions
 - dégagement d'une odeur suspecte ou formation de gaz
 - modifications du goût
 - dégradation du principe actif ou d'un excipient
- sur la santé du patient
 - inflammation, infection ou surinfection parfois dramatique (Staphylocoque doré)
 - fièvre
 - réaction allergique à une toxine produite par le microorganisme.

¹ Fischer et Schüler, Rezeptur, Qualität in 7 Schritten, Deutscher Apotheker Verlag, 2013

Les milieux parfaitement propres et secs et l'appareillage métallique propre sont peu propices au développement microbien ou fongique, mais celle-ci peut provenir

- du **manipulateur** (1^{ère} source de contamination ; à titre d'exemple, un seul éternuement projette de 10.000 à 1.000.000 de germes à deux mètres à la ronde... ; attention aussi aux mains, aux cheveux, aux vêtements etc.)
- des milieux humides (**eau distillée**, mais aussi éviers...)
- des poubelles, des déchets et des restes d'alimentation
- des matières premières et de certains équipements difficiles à nettoyer
- du matériau de conditionnement des préparations

Parmi les mesures qui peuvent être prises pour limiter la contamination microbienne, on peut citer

- au niveau du personnel
 - le port d'un tablier à longues manches, qui sera idéalement lavé et repassé (ou remplacé) deux fois par semaine
 - le lavage soigneux des mains avant chaque préparation (+ si interruption pendant la préparation), à l'aide d'un savon liquide prélevé à partir d'un dispensateur² ; après lavage, les mains seront séchées à l'aide d'une serviette à usage unique³ ; si on doit réaliser une préparation stérile ou destinée à être impliquée à un endroit qui doit être protégé des infections (peau lésée ou blessée par exemple), il convient non seulement de se laver les mains, mais aussi de les désinfecter convenablement ; le lavage des mains peut être complété par le port de gants en latex non poudré, qui se prêtent à la désinfection. En cas de blessure, d'infection, d'eczéma, de mycose, ces gants sont absolument nécessaires. Les bagues, faux ongles etc., abritent une contamination difficile à déloger.⁴
 - Le port d'un bonnet à cheveux et/ou à barbe (à placer avant de se laver les mains) et éventuellement d'un masque.
 - La mise à l'écart de la zone de préparation de tout membre du personnel malade (rhume, toux...)

- au niveau des locaux et des surfaces de travail
 - le local réservé aux préparations ne devrait être ouvert sur le reste de l'officine que par un seul côté
 - les portes et éventuelles fenêtres du local resteront fermées
 - le local sera nettoyé tous les matins, après que les particules en suspension dans l'air aient eu le temps de se déposer pendant la nuit.
 - on n'y mangera pas et, idéalement, on n'y trouvera ni évier, ni poubelle. S'il y a un évier, il sera physiquement séparé de la table de préparation (écran ou distance suffisante), régulièrement lavé et désinfecté (au moins une fois par jour) ; s'il y a une poubelle, elle sera fermée, vidée quotidiennement, puis lavée et désinfectée. On ne la touchera pas pendant qu'on fait une préparation.
 - aucune personne étrangère à la réalisation des préparations n'y sera admise
 - moins le local est encombré, et moins le risque de contamination est grand
 - les surfaces de travail, de même que le matériel qui le permet, seront régulièrement désinfectées, au moyen d'une solution d'éthanol à 70° ou

² Avant chaque remplissage ultérieur, ce dispensateur devrait être soigneusement lavé et désinfecté

³ Si on utilise un essuie-mains en tissus, il doit être lessivé quotidiennement.

⁴ Il existe des désinfectants fluorescents, dont l'emploi permet de s'assurer que toutes les zones à désinfecter ont bien été atteintes. Ils peuvent être utilisés de temps à autre à titre de test.

d'isopropanol à 60°, qu'on laissera évaporer pour qu'elle ait le temps d'agir (30 secondes minimum).

- Au niveau de l'appareillage, des matières premières et des articles de conditionnement
 - Le cas échéant, les matières premières doivent être déballées en dehors du local de préparation (contamination particulaire au moment de l'ouverture des cartons)
 - Les flacons sont refermés immédiatement après l'emploi et, si trop de produit en a été prélevé, il n'est pas versé dans le flacon
 - Le cas échéants (s'ils sont conservés en cave par exemple), les articles de conditionnement sont désinfectés extérieurement avant d'être admis dans le local de préparation ; ils ne peuvent pas être réutilisés, sauf s'il est possible de les désinfecter convenablement (isopropanol 60°)
 - Les ordonnances sur base desquelles les préparations sont réalisées, de même que les protocoles et rapports de préparation devraient être introduites dans le local de préparation dans une chemise en plastique, qui peut être désinfectée à l'alcool.
 - Une attention toute particulière doit être apportée à la propreté microbiologique de **l'eau purifiée**. Selon la Pharmacopée Européenne, elle ne peut pas contenir plus de 100 souches détectables par millilitre (10 pour l'eau injectable). C'est également la norme qui est applicable à l'eau de consommation, mais cette dernière renferme des ions et des contaminants organiques qui la rendent généralement impropre à l'usage pharmaceutique. Une fois ouverts, les bidons d'eau distillée se contaminent très rapidement, parfois par des Pseudomonas ou d'autres souches extrêmement pathogènes.
Comment garantir l'utilisation d'une eau de qualité microbiologique satisfaisante ?
 - Utiliser des flacons d'eau de faible contenance (1 litre) : après ouverture, ils pourront être conservés 24 heures à température ambiante, ou 1 semaine au frigo. Si le contenu n'a pas été complètement utilisé passé ce délai, il doit être éliminé
 - Si l'on souhaite utiliser des bidons de plus grande contenance (5 litres), il faut chaque matin faire bouillir la quantité d'eau estimée nécessaire pour la journée, et la conserver dans un flacon en verre incolore⁵ avec bouchon rodé. Le reste de liquide contenu dans le flacon sera éliminé chaque soir. Régulièrement, le flacon sera désinfecté à l'alcool (éthanol 70°C) et séché. L'ébullition peut être remplacée par une filtration sur filtre millipore 0.22 µ.
 - Produire son eau distillée soi-même, par distillation ; comme dans le cas précédent, on ne préparera que la quantité estimée nécessaire pour la journée, et on la conservera en flacon en verre incolore avec bouchon rodé⁶. Eviter les résines échangeuses d'ions, qui ont tendance elles-mêmes à se contaminer, ou les filtres stérilisants, qu'il faut stériliser ou remplacer très régulièrement.
 - Si on n'a besoin que d'un petit volume d'eau, donner la préférence aux ampoules d'eau stérile

⁵ On voit moins bien les impuretés dans un flacon en verre brun.

⁶ Les 100 premiers millilitres du distillat ne doivent pas être utilisés, car ils peuvent avoir entraîné les contaminants microbiens du tube d'écoulement.

- Au niveau de la formulation de la préparation
 - Toutes les préparations qui contiennent de l'eau (même en faible proportion) sont propices au développement des micro-organismes, sauf si elles sont auto-conservantes, ce qui est le cas lorsqu'elles renferment
 - Plus de 20 % v/v de propylène glycol, d'éthanol ou d'isopropanol
 - Plus d'1 % m/v d'acide salicylique
 - 65 % m/v de saccharose (vrai sirop simple)
 - Certains constituants antiseptiques par eux-mêmes, comme le coaltar saponiné, le chlorure d'aluminium...
 - Si elles ne sont pas auto-conservantes, il est donc utile, voire nécessaire, de leur ajouter un agent conservateur^{7, 89}. Son choix dépendra des constituants de la préparation (type de préparation, incompatibilités, pH...). Par exemple
 - *L'acide sorbique est l'agent conservateur de premier choix, mais le pH de la préparation ne peut être supérieur à 5.5*
 - *Les parabens seront évités si la préparation renferme une phase grasse (émulsions...), car ils sont extraits par cette phase, et ne remplissent plus leur rôle dans la phase aqueuse, où se développe la contamination.*
 - *On évitera le chlorure de benzalkonium si le conditionnement de la préparation contient des éléments en caoutchouc ou en matière plastique (qui adsorbent ou extraient ce conservateur). S'il est utilisé, on l'associera de préférence à l'EDTA (0.01 % BzCl + 0.1 % EDTA).*
 - La présence d'un agent conservateur sera de préférence signalée sur l'étiquette de la préparation.

Les précautions d'hygiène en matière de préparations magistrales devraient elles-aussi faire l'objet de procédures, d'instructions de travail et d'enregistrements. Un membre du personnel officinal devrait en assumer la responsabilité, et des formations devraient régulièrement être assurées pour le groupe.

Enfin, il est utile de faire contrôler, de temps à autre, la propreté microbienne de ses préparations par un organisme extérieur.

2.2. L'analyse et de la validation de la prescription

Selon le Guide des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales, « *l'exécution des préparations magistrales constitue un des devoirs du pharmacien à l'égard de la santé publique et répond de droit à ses attributions.*

Il ne peut s'y soustraire que pour des motifs scientifiques, en raison d'impossibilités légales ou par défaut de moyens techniques adaptés.

Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés pour la réaliser et en assurer la qualité.

Le pharmacien a la responsabilité de la décision de réaliser des préparations. Il en apprécie la faisabilité et, après s'être judicieusement documenté, renonce à une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse.

⁷ Même si la préparation contient un antibiotique (érythromycine...) ou un antifongique (clioquinol, métronidazole...) car le spectre de ces substances n'est pas suffisamment large pour empêcher toute contamination.

⁸ Sauf exception, on donnera la préférence à un seul agent conservateur, à concentration suffisante.

⁹ Sans agent conservateur, la durée de validité de la préparation ne dépassera pas une semaine

En cas de préparation magistrale, il en discute avec le prescripteur et propose, si possible, une alternative.

En cas de préparation utilisée dans des conditions inhabituelles ou pour des indications non étudiées par l'expérimentation clinique et/ou non validées dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché de médicament, le pharmacien est particulièrement vigilant. »

Que faut-il déduire de ces dispositions ?

1. C'est le pharmacien qui décide de réaliser une préparation (prescrite ou non), pas le médecin et encore moins le patient. Sa responsabilité est donc entière dans ce domaine et, en cas de problème de toxicité *manifeste*, il n'est pas « couvert » par une éventuelle prescription (le même raisonnement peut s'appliquer à une spécialité dont, par exemple, la posologie prescrite serait *manifestement* trop élevée);
2. La formule d'une préparation (prescrite ou non) doit être analysée avant d'être réalisée. On s'intéressera tout particulièrement aux points suivants ¹⁰:
 - a. La dose prescrite est-elle correcte/raisonnable/justifiée ?
 - b. Tous les constituants de la préparation sont-ils compatibles pendant un laps de temps suffisamment long ?
 - c. La formule prescrite permet-elle de réaliser une préparation de qualité parfaite avec les moyens dont on dispose ? Pendant quelle durée de validité cette qualité parfaite se maintiendra-t-elle ? Cette durée de validité permettra-t-elle de couvrir la durée prévue pour le traitement ?
3. Une préparation ne sera **pas réalisée**
 - a. avant d'avoir résolu toute erreur ou clarifié toute imprécision la concernant, prioritairement par un contact avec le prescripteur ;
 - b. si elle contient un principe actif dont la délivrance est interdite ou suspendue ¹¹; par ailleurs, elle ne sera pas délivrée sans prescription, si cette dernière est légalement requise.
 - c. si on ne dispose pas des moyens appropriés pour en garantir la qualité optimale. Le pharmacien n'est pas un « bricoleur ». Par « moyens appropriés », il faut notamment comprendre :
 - i. des matières premières de qualité pharmaceutique (pourvues d'un numéro d'autorisation ou, dans les cas de préparations magistrales seulement, accompagnées d'un certificat d'analyse émanant d'un laboratoire agréé). Sous aucun prétexte (et notamment pas sous celui que la préparation a été prescrite), on n'incorporera une matière première de la qualité de laquelle on n'est pas absolument sûr dans une préparation, quelle qu'elle soit. **En l'absence de numéro d'autorisation sur le conditionnement, ou de certificat d'analyse joint au flacon, on vérifiera toujours l'existence de ce certificat sur le site web du fournisseur. Il devra mentionner que le contrôle a été effectué par un laboratoire agréé, et que le produit a été approuvé ou déclaré conforme par le responsable de ce laboratoire.**

¹⁰ On comprendra aisément que, pour réaliser cette analyse de façon fructueuse, il est indispensable de connaître l'objectif thérapeutique du prescripteur (indication, voie d'administration, durée du traitement etc.)

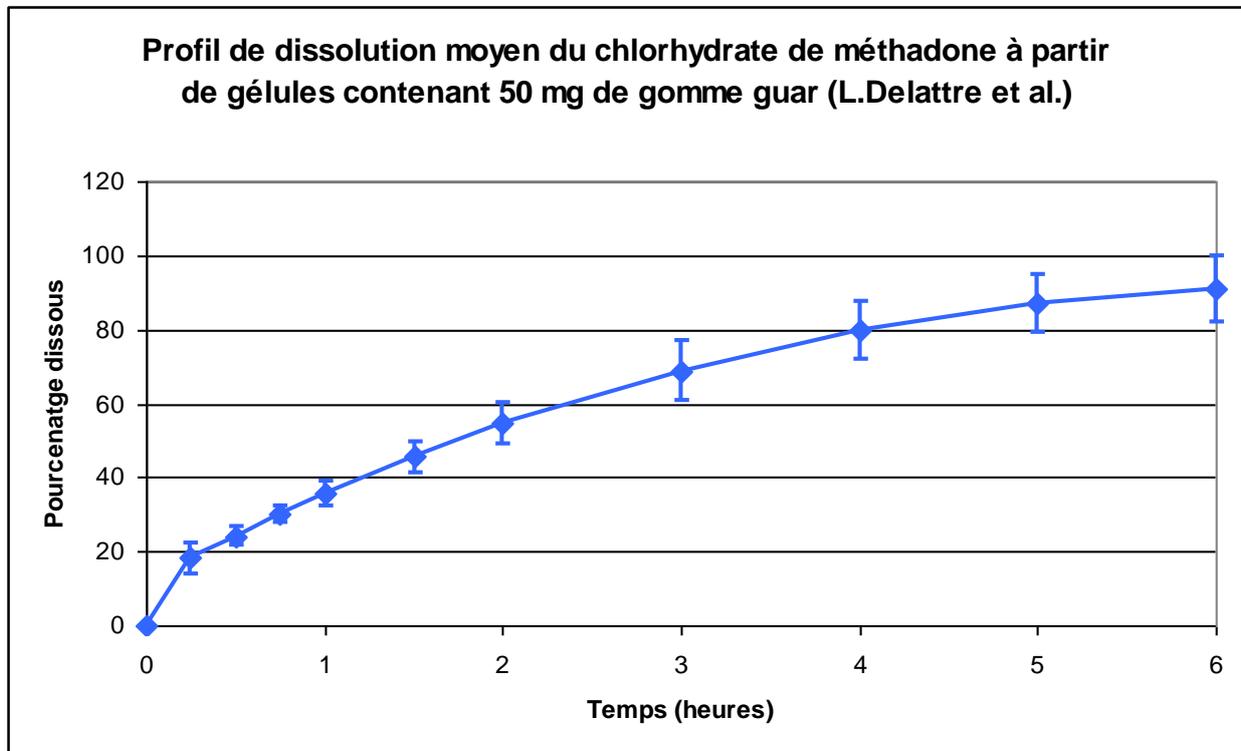
¹¹ Ou si les autorités ont émis un avis officiel sur le caractère problématique d'un constituant.

- ii. un équipement parfaitement adapté à la réalisation de la préparation.
En cas de besoin
 1. soit le pharmacien fait l'acquisition du ou des moyens qui lui manque(nt)
 2. soit il délègue la préparation à un autre pharmacien ou à une firme autorisée, dans les conditions prévues par la loi. Cette possibilité n'est admise que dans certains cas
 3. soit il conseille à son patient de s'adresser à un confrère mieux équipé
 - d. s'il existe des interactions physico-chimiques ou pharmacologiques insurmontables¹² entre ses constituants ;
 - e. si, « *après s'être judicieusement documenté* », le pharmacien estime que la préparation est dangereuse pour son patient ou lui est inappropriée. Avant de prendre cette décision, il est opportun d'en discuter avec le prescripteur mais, si les arguments développés par celui-ci ne sont pas scientifiquement convaincants, le pharmacien n'est pas tenu de se ranger à son avis. Il explique alors son point de vue au patient, qui décide de le suivre ou de reprendre son ordonnance. **En agissant de la sorte, dans l'intérêt du patient, le pharmacien ne s'oppose pas à la liberté thérapeutique du prescripteur.**
4. Le pharmacien a la responsabilité de la *formulation* d'une préparation, et la prérogative de modifier celle prévue par le médecin dans les cas où il l'estime nécessaire à l'assurance ou au maintien de la qualité de cette préparation. Il ne peut évidemment cependant pas, de son propre chef, remplacer un principe actif par un autre (sauf, par exemple, une base par son sel, pour jouer sur la solubilité)

Exemple

- a. *les gélules qui contiennent de la méthadone doivent être formulées de façon à ce que le principe actif ne puisse pas en être extrait dans une solution qui pourrait être injectée. Il faut donc leur ajouter un excipient gélifiant. De ce point de vue, la carboxyméthylcellulose sodique ne convient pas. En effet, si elle possède un pouvoir gélifiant élevé, celui-ci disparaît complètement lorsque le gel obtenu est légèrement acidifié, par exemple par de l'acide acétique ou ascorbique. La carboxyméthylcellulose acide précipite et se dépose alors au fond du flacon, et la méthadone, dans la solution surnageante, peut être injectée. Le seul gélifiant qui convienne est la gomme guar, à raison de 50 milligrammes par unité de prise. Il a par ailleurs été démontré qu'in vitro, ce gélifiant n'influence pas significativement la dissolution de la méthadone. Même si celle-ci est très légèrement différée, l'activité du principe actif ne s'en ressent pas, car sa demi-vie est longue et son usage prolongé.*

¹² Telles que, dans l'état des connaissances actuelles et avec les moyens dont on dispose, il n'est pas possible d'y remédier.



5. La mise au point d'une préparation « de conseil » exige aussi le respect de certaines règles :

- b. cette préparation doit pouvoir être délivrée sans qu'une ordonnance ne soit exigible, ce qui dépend de la nature des principes actifs qui y sont incorporés, mais aussi parfois de leur quantité unitaire et totale (voir cours de législation)
- c. la priorité absolue doit être donnée aux préparations du Formulaire Thérapeutique magistral, parce qu'elles sont validées du point de vue de leur qualité, de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi.¹³
- d. la composition de la préparation « de conseil » doit satisfaire aux connaissances scientifiques actuelles. Le pharmacien n'est pas un empirique moyenâgeux. Il est par exemple absurde de continuer, sans se remettre en question, à proposer une préparation mise au point cinquante ans plus tôt, sous le simple prétexte que les patients « disent que ça marche bien ».
- e. la préparation de conseil ne peut pas être un ersatz de spécialités retirées du marché ; si celles-ci ne sont plus disponibles, c'est souvent pour une raison thérapeutique, liée aux manques de preuves d'efficacité, ou à des soupçons, parfois avérés, de toxicité inacceptable dans les indications proposées.
Exemple : les préparations à base de nifuroxazide

¹³ Les anciens formulaires ne présentent pas ces avantages et ne devraient plus être utilisés.

2.3. La planification de la réalisation

Deux situations peuvent se présenter, qui seront traitées de manière différente :

- a. La préparation n'est que très occasionnellement prescrite
- b. La préparation est régulièrement réalisée

2.3.1. Préparations occasionnelles

Il n'est pas raisonnable de se lancer à corps perdu dans une préparation qu'on n'a pas l'habitude de réaliser sans avoir auparavant

- estimé les risques qu'elle peut faire courir au manipulateur, et défini les éventuelles mesures de protection que celui-ci devra prendre (lunettes de protection, masque, gants...)
- analysé les difficultés technologiques qui pourraient résulter de la présence et des propriétés de certains constituants de la préparation. Par exemple
 - principes actifs en doses très faibles, nécessitant (selon la précision des balances disponibles) le passage par une trituration¹⁴
 - mélange de principes actifs de granulométrie différente, pouvant conduire à un manque d'homogénéité ou à une déshomogénéisation rapide
 - mélange de constituants en quantités très différentes, pouvant aussi conduire à un manque d'homogénéité
 - principes actifs électrostatiques, ou présents sous forme d'agglomérats compacts, pouvant conduire à des difficultés technologiques et/ou à un manque d'homogénéité
 - principes actifs hygroscopiques, nécessitant l'addition d'excipients desséchants, et la réduction drastique de la durée de validité
 - constituants photosensibles, impliquant la réalisation de la préparation sous lumière tamisée
 - principes actifs peu solubles, nécessitant l'addition d'un co-solvant
 - constituants volatils, nécessitant un surdosage initial ou un travail en enceinte fermée
 - **principes actifs dont la teneur unitaire est inférieure ou égale à 10 mg par unité de prise (formes sèches) : surdosage de 5 % (cfr. FTM)**

On a en effet constaté que certaines matières premières, surtout si elles sont « micronisées », ont tendance à s'adsorber sur la paroi interne des mortiers et sur les pilons. Pour visualiser cette absorption, il suffit de triturer une substance colorée (le bleu de méthylène convient bien, mais on peut aussi utiliser le charbon activé) dans le mortier vide, puis de l'en ôter. Les parois du mortier seront plus ou moins fortement colorées en bleu (ou

¹⁴ Cette trituration peut être réalisée dans le mannitol, les excipients A ou B du FTM, éventuellement le lactose, mais, pour les principes actifs qui doivent être incorporés dans une préparation dermatologique, ou dans une solution buvable, il est également envisageable de la réaliser dans une base neutre (H/E ou E/H selon les cas) ou de réaliser une solution mère dans l'eau. Du fait de la présence d'eau, ces deux types de « triturations » n'ont qu'une durée de validité réduite. **Dans les triturations sèches destinées à l'usage interne, on veillera toujours à ajouter un traceur coloré (voir FTM), garant de l'homogénéité. On surdosera également le principe actif de 5 % s'il se présente sous forme micronisée (corticoïdes par exemple).**

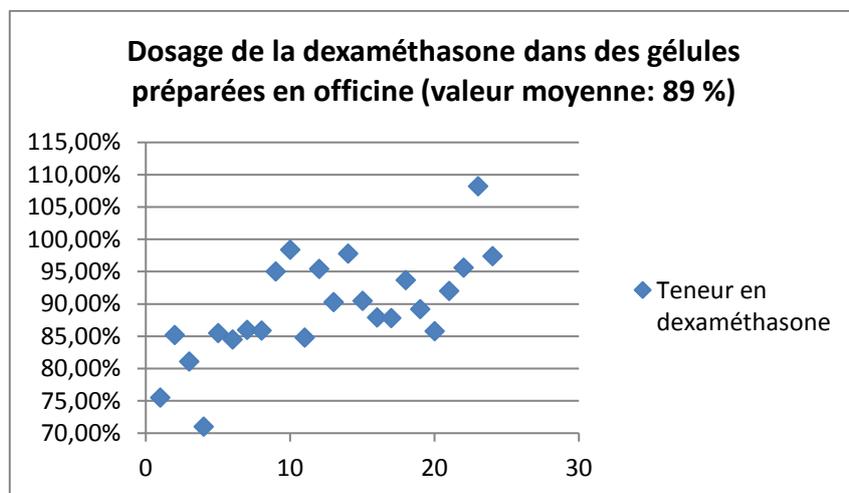
en noir dans le cas du charbon), ce qui indique que des particules de produit coloré ont pénétré dans les pores de la porcelaine, et n'en ressortent pas aisément.

Quand une matière première est en faible quantité dans une préparation, cette adsorption peut être responsable d'un sous-dosage final, parfois important.

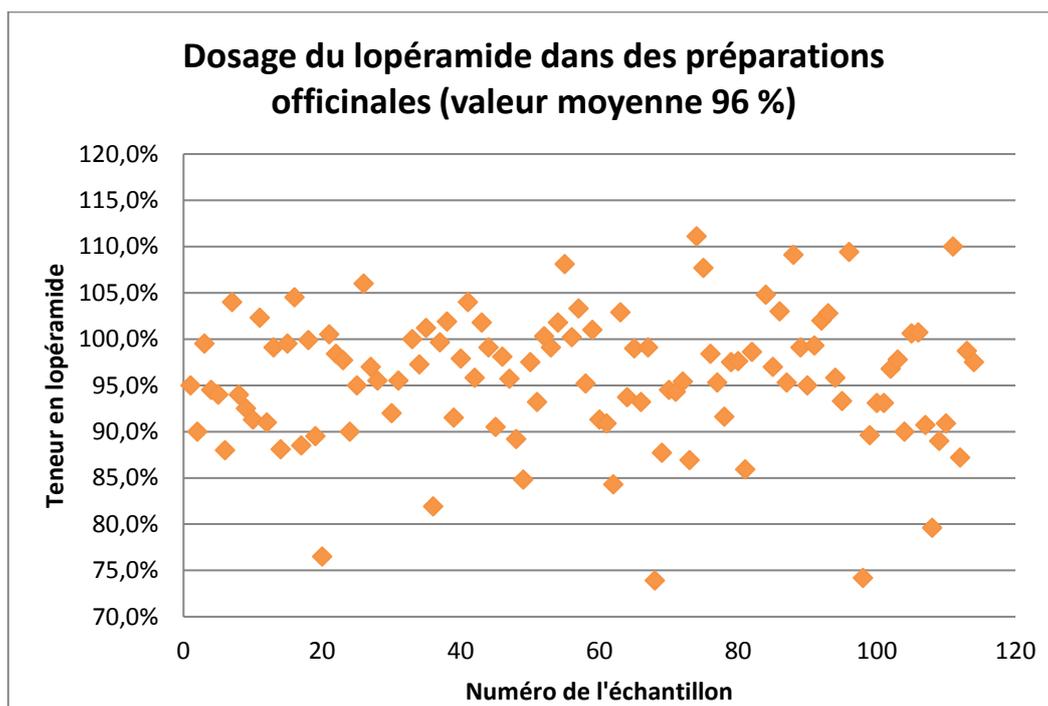
Les graphiques ci-dessous représentent les résultats obtenus en dosant de la dexaméthasone (dose unitaire ≤ 1 mg), et du lopéramide (dose unitaire 2 mg) dans des gélules réalisées par des pharmaciens d'officine.

On constate que plus la dose unitaire du principe actif dans la préparation est faible, plus la teneur moyenne réelle, déterminée par l'analyse, l'est aussi. Cette tendance peut s'expliquer par l'adsorption du principe actif dans les pores du mortier utilisé pour l'homogénéisation des poudres.

Dans le cas de la dexaméthasone (et d'autres corticostéroïdes), cette perte par adsorption s'ajoute à celle liée aux forces électrostatiques qui provoquent l'adhésion préférentielle de cette matière première aux matériaux ferreux (spatules), en matière plastique (« lèche-mortiers ») ou à la porcelaine.



Dans ce cas particulier, on surdosera donc la trituration de départ de 5 % (car principe actif micronisé), et la préparation de 5 % supplémentaire (car moins de 10 mg par unité de prise)



Dans le cas du loperamide, les pertes seront compensées par un surdosage de 5 % (car moins de 10 mg de principe actif par unité de prise)

- principes actifs dont la teneur, bien que conforme aux exigences officielles des pharmacopées, est significativement inférieure à 100 %, du fait de la présence d'un solvant de cristallisation ou d'impuretés, conduisant à une correction des pesées

N.B. : une matière première n'est jamais pure à 100 % ; pour établir sa monographie, la Pharmacopée Européenne tient compte de la possible présence de constituants étrangers indésirables, mais raisonnablement inévitables (impuretés). Ceux qui sont les plus fréquemment retrouvés sont de trois ordres

- les substances apparentées, de formule voisine au principe actif, mais d'activité moindre, nulle ou différente (quantitativement ou parfois, qualitativement)
- les solvants résiduels (souvent l'eau)
- les contaminants généraux (métaux lourds, ions etc.) souvent présents seulement à l'état de traces

A titre d'exemples:

- dans **l'acide folique**, la Pharmacopée Européenne tolère une teneur en eau comprise entre 5.0 et 8.5 %, et précise que le produit anhydre contiendra au minimum 96.0 % et au maximum l'équivalent de 102.0 % d'acide folique. Un produit qui contiendra donc 8 % d'eau, et 96.0 % d'acide folique dans la poudre anhydre, c'est-à-dire en somme, 88.0 % d'acide folique dans la poudre considérée telle quelle, sera encore conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

- même problème avec **l'érythromycine**, où l'on tolère 6.5 % d'eau, et 93.0 à 100.5 % d'érythromycines A+B+C (les trois formes actives) dans le produit anhydre (soit 13.5 % « d'autre chose que de l'érythromycine active » dans le produit livré).

Quand on ne connaît pas la teneur exacte en principe actif de sa matière première (elle n'est pas toujours apposée sur l'étiquette apposée sur le conditionnement, mais peut souvent être retrouvée sur le site web du fournisseur), on court le risque de réaliser une préparation qui, malgré toutes les précautions prises, ne sera pas conforme aux exigences en vigueur (90 à 110 % de principe actif dans le produit fini).

En pratique, l'acide folique et l'érythromycine seront toujours surdosés de 10 %.¹⁵

Lorsque les difficultés technologiques ont été détectées et qu'une solution a été dégagée pour les résoudre, on vérifie

- que dans la zone de préparation, ne se trouve aucune matière première, article de conditionnement, document etc. étranger à la préparation à réaliser, car cette présence pourrait entraîner une confusion ou une contamination ;
- que la zone de préparation est parfaitement propre ; au besoin, elle est nettoyée et désinfectée.

On prépare ensuite le matériel nécessaire à la préparation (dont on a auparavant vérifié la propreté), les matières premières, le matériau de conditionnement et le rapport de préparation (fiche de pesée).

La préparation y est correctement identifiée par la date du jour et, puisque les préparations occasionnelles sont majoritairement des préparations prescrites¹⁶, par son numéro d'ordre,

¹⁵ **Attention : si, dans des gélules, la quantité d'acide folique est inférieure ou égale à 10 mg, il faudra procéder à un surdosage supplémentaire de 5 % (soit 15 % au total).**

¹⁶ Ce qui ne signifie pas que toutes les préparations prescrites doivent être considérées comme des préparations occasionnelles...

auquel on adjoint éventuellement le nom du patient et celui du prescripteur. La composition théorique (qualitative et quantitative) y est scrupuleusement indiquée (y compris les excipients). Le pharmacien effectue les calculs visant à déterminer les quantités qui devront être réellement mises en œuvre, tant pour les principes actifs que pour les excipients et en retranscrit les résultats sur le rapport de préparation. Si ces calculs sont faits par un assistant, ils sont nécessairement vérifiés par un pharmacien.¹⁷

Le numéro d'ordre qu'on a attribué à chaque matière première dans le registre *ad hoc* est retranscrit sur le rapport de préparation, pour assurer une traçabilité optimale de celle-ci.

2.3.2. Préparations récurrentes

Pour garantir la constance et la reproductibilité de leur qualité, les préparations (magistrales ou officinales) qui sont réalisées régulièrement devraient toujours faire l'objet d'un **protocole** de préparation. Ce protocole

- identifie clairement la préparation à laquelle il se rapporte
- liste le matériel nécessaire à la préparation, et les mesures d'hygiène et de sécurité à prendre pour la réaliser
- détaille les différentes étapes de la préparation
- intègre un modèle de la fiche de pesée de la préparation (avec calculs éventuels)
- précise le conditionnement et l'étiquetage de la préparation
- précise les contrôles qui peuvent être faits pendant la réalisation de la préparation, où lorsqu'elle est terminée

Le rédacteur du protocole de préparation s'inspirera des modes opératoires décrits dans le FTM.

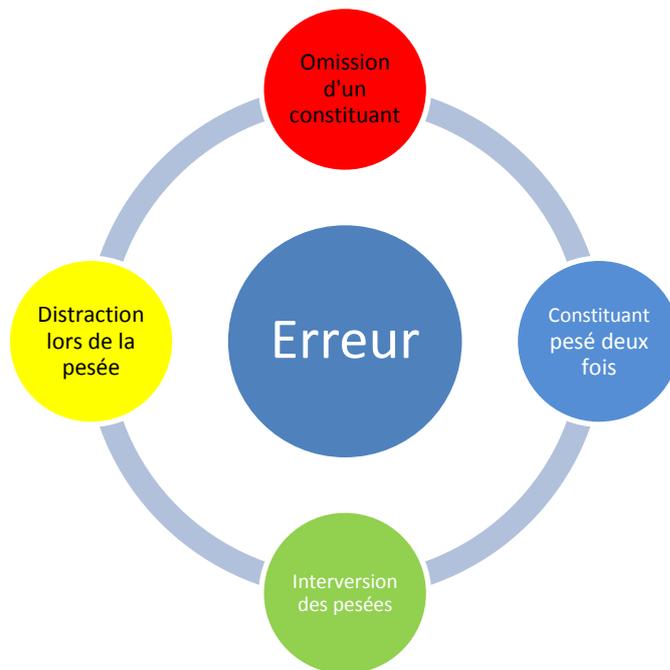
La présence d'un protocole de préparation ne dispense évidemment pas de la tenue d'une fiche de pesée.

¹⁷ Il est souhaitable de généraliser ce double contrôle des calculs et, de ce point de vue, il n'est pas absurde de faire contrôler les calculs d'un pharmacien par un autre pharmacien... ou par un assistant.

2.4. La réalisation proprement dite

La réalisation et le suivi d'une même préparation est confié à une même personne qualifiée et chaque personne ne réalise à la fois qu'une seule préparation ; elle ne doit pas être détournée de la continuité de son travail, jusqu'à ce qu'il soit terminé (conditionnement et étiquetage compris).

En effet, le principal ennemi du préparateur est la distraktion, laquelle guette n'importe qui, sans prévenir. Cette distraction est un fléau qui est responsable des plus grosses erreurs constatées dans les préparations qui sont contrôlées.



La pesée des constituants est évidemment un des points cruciaux de la réalisation d'une préparation.

Autant que possible, et en tout cas chaque fois qu'il s'agit d'un produit dangereux ou en faible quantité, elle doit faire l'objet d'un double contrôle.

Pour chaque constituant de la préparation, la quantité effectivement pesée (nombre lu sur la balance) est immédiatement reportée sur la fiche de pesée. Cette précaution permet un autocontrôle immédiat de la pesée effectuée.

Il est par ailleurs utile de tenir compte des quelques recommandations suivantes :

- Les produits volatils doivent être pesés en dernier lieu
- Le récipient de pesée (et, le cas échéant, le mortier dans lequel s'effectuera la préparation) doivent être couverts en cas d'interruption
- La quantité de produit éventuellement pesée en trop ne doit jamais être reversée dans le flacon qui contient la matière première
- Les récipients de préparation (berlins etc.) qui contiennent une substance sensible à la lumière, doivent être protégés au moyen d'un papier d'aluminium
- La balance doit être nettoyée dès que la pesée est terminée.

2.5. Le contrôle des préparations

2.5.1. Normes de qualité

Puisque les préparations magistrales et officinales sont des médicaments à part entière, elles doivent, pour ce qui leur est applicable, satisfaire aux exigences de qualité exigibles des médicaments, telles qu'elles sont édictées par la Pharmacopée Européenne.

Par exemple :

- le contenu des gélules doit être régulièrement réparti entre elles, de sorte qu'au sein d'un même lot, il n'y ait pas des gélules « lourdes » et des gélules « légères ».
- le cas échéant, ces gélules doivent aussi satisfaire au test d'uniformité de teneur prévu par la Pharmacopée Européenne
- les collyres doivent être stériles et les autres préparations doivent satisfaire aux exigences de propreté microbienne évoquées plus haut
- etc.

Selon la Commission belge de la Pharmacopée, toutes les préparations réalisées en officine doivent contenir **au minimum 90 % et au maximum 110 %** de la (ou des) quantité(s) déclarée(s) de la (des) substance(s) active(s). Des limites plus larges peuvent cependant être acceptées pour certaines préparations renfermant des substances actives instables, notamment en s'inspirant des normes prévues par certaines pharmacopées ou formulaires officiels (BP, USP, DAC etc.).

Ces normes analytiques s'appliquent à tout moment pendant la **durée de validité** de la préparation. Elles tiennent compte des erreurs analytiques normales, des variations acceptables inhérentes à la préparation, ainsi que d'un certain degré d'altération toléré.

2.5.2. Contrôle de qualité par le pharmacien

L'officine n'est évidemment pas équipée pour contrôler la qualité d'une préparation de façon exhaustive. Le dosage de son ou de ses principes actifs, par exemple, n'y est guère possible.

Certains contrôles simples, mais parfois révélateurs, y sont cependant réalisables, tant pendant la fabrication (« *in process controls* » ou *IPC*) que sur le produit fini¹⁸.

Dans le cas des « préparations régulièrement réalisées », ils seront prévus sur le protocole de préparation (avec leur mode opératoire et les critères d'acceptation des résultats), et systématiquement effectués. **Dans tous les cas, ils doivent impérativement être documentés sur la fiche de pesée**, et ils constituent une garantie supplémentaire de la qualité de la préparation.

Types de contrôle réalisables à l'officine

- contrôle de la **masse totale** des constituants (avant mise en gélules par exemple) : elle doit se rapprocher de la masse totale théorique, en tenant compte de légères pertes lors de la vidange du mortier
- **limpidité** (pour vérifier la dissolution complète de chaque principe actif – IPC et contrôle final)
- **absence de coloration suspecte**
- homogénéité, absence de caking...

- **mesure du pH**

¹⁸ Plus il y aura d'in process controls, plus le contrôle du produit fini pourra être restreint.

Ce contrôle est applicable

- aux solutions et aux sirops
- aux suspensions et aux émulsions
- aux préparations semi-solides à phase aqueuse externe

Pour la mesure du pH, on utilisera un papier pH suffisamment précis, et on l'humidifiera avant de le plonger dans le milieu à analyser. On maintiendra le contact suffisamment longtemps avant d'effectuer la lecture du pH.

Le cas échéant, pour améliorer la conductivité du milieu, il peut être utile d'ajouter un peu de nitrate de potassium à l'échantillon à analyser (solutions pauvres en électrolytes, suspensions, gels etc.)

- **taille des particules – absence de grumeaux ou d'agglomérats**

Ce contrôle est important pour les préparations dermatologiques semi-solides. Il doit idéalement être effectué à 3 endroits de la préparation, chaque fois sur 1 milligramme environ de pommade.

Celle-ci est triturée avec une goutte d'eau ou, le cas échéant, de paraffine liquide puis, entre un porte objet et un couvre-objet, examinée au microscope, ou éventuellement à la lumière. Aucun cristal, grumeau ou agglomérat particulier ne doit être visible.

- **Régularité de masse du contenu des gélules**

On peut avoir une excellente représentation de la régularité de masse du contenu des gélules en pesant celles-ci lorsqu'elles sont remplies. La masse de l'enveloppe est en effet suffisamment constante pour ne pas avoir d'influence sur la variabilité des résultats obtenus. On pèse individuellement dix (ou vingt) gélules, puis on les pèse ensemble, et on en détermine la masse moyenne ; aucune masse individuelle ne peut s'écarter de plus de 7.5 % de cette masse moyenne.

Ce contrôle ne doit pas nécessairement être effectué sur chaque préparation de gélules, mais il est utile de le réaliser régulièrement

- quotidiennement dans les officines où les préparations sont nombreuses,
- une ou deux fois par semaine dans les autres,
- en tout cas chaque fois qu'un lot important est préparé (préparations « maison » ou faites à l'avance)
- quand la formule réalisée laisse craindre des difficultés d'écoulement de la poudre dans les alvéoles.

2.5.3. Contrôles externes

Le pharmacien d'officine devrait demander à un laboratoire agréé à cet effet de contrôler une de ses préparations, prise au hasard, au moins une fois par an.

Il appartient aux organisations professionnelles représentatives de leur en donner la possibilité, à un coût raisonnable.

2.6. Le conditionnement des préparations

Une préparation bien réalisée doit conserver une qualité satisfaisante jusqu'à sa péremption (voir plus loin). Pour ce faire, elle doit être conditionnée dans un matériau bien choisi.

Les grands risques de détérioration de la qualité liés au matériau de conditionnement sont

- L'exposition inadéquate à la lumière, à l'humidité ou à l'oxygène
- La contamination microbienne
- Le relargage d'un constituant du matériau de conditionnement dans la préparation

- L'adsorption d'un constituant de la préparation par le matériau de conditionnement

Il importe donc de sélectionner ce matériau de conditionnement avec soin et, pour cela, d'en connaître les caractéristiques.¹⁹ Avant usage, on vérifiera aussi scrupuleusement sa propreté.

D'une manière générale, on ne réutilisera de préférence pas un conditionnement qui a déjà servi.

L'usage ancien de délivrer les **gélules** dans des boîtes en carton doit être abandonné. Non seulement celles-ci s'ouvrent très (trop) facilement, mais elles exposent leur contenu à tous les éléments extérieurs (humidité, poussières, oxygène...). Les conditionnements en verre, ou plus fréquemment en matière plastique, avec capsule sertie, doivent leur être préférés. Le cas échéant, on y ajoutera une pastille dessiccative, si les principes actifs mis en gélules sont vraiment très hygrophiles. L'absorption d'eau peut par ailleurs être prévenue en formulant correctement la préparation à réaliser.

Les **suppositoires** sont préférentiellement coulés dans des alvéoles en matière plastique, qui les préviendront de tout contact avec les mains.

Sauf exception justifiée (préparation sans eau et sans principes actifs volatils par exemple), les **préparations semi-solides** sont exclusivement conditionnées (au moyen d'une entubeuse) en tubes d'aluminium, dont la paroi interne est résinifiée, pour empêcher l'interaction éventuelle du métal avec les constituants du médicament. Les pots de matière plastique présentent en effet de nombreux inconvénients, souvent dus à la médiocre qualité de cette dernière :

- étanchéité de la capsule imparfaite, favorisant la fuite des principes actifs volatils et l'entrée des micro-organismes (surtout si le pas de vis est souillé)
- porosité plus ou moins importante du plastique lui-même, permettant l'évaporation d'une partie du contenu, ou la pénétration de l'oxygène, voire même l'action de la lumière
- manque d'hygiène lors des prélèvements successifs.

Les préparations semi-solides réalisées au moyen d'un système automatisé (type Unguator® ou Topitek®) sont évidemment conditionnées et délivrées dans le récipient dans lequel elles ont été préparées. Ce dernier présente de meilleures garanties d'étanchéité que les pots en plastique classiques.

Les préparations liquides sont conditionnées en flacons de verre brun

- si un des constituants du médicament doit être protégé de l'action de la lumière
- si elles sont destinées à l'usage externe : dans ce cas, les flacons seront octogonaux, et munis d'une inscription (« usage externe) en relief.

Les sirops (mais aussi les gélules) de méthadone sont délivrés en flacons **munis d'un bouchon de sécurité** empêchant qu'ils ne soient ouverts trop facilement par des enfants. Les sirops sont en outre délivrés en doses unitaires.

2.7. L'étiquetage des préparations

Les mentions qui doivent légalement se retrouver sur le conditionnement diffèrent selon que la préparation a été prescrite ou non.

Sur celui d'une préparation prescrite, doivent figurer

¹⁹ Celles-ci peuvent être demandées au fournisseur, éventuellement avec un certificat de contrôle

- l'identité du pharmacien responsable (autant que possible avec son adresse et son numéro de téléphone, au cas où le patient voudrait le contacter pour une explication)
- le nom et le prénom du patient pour qui elle a été prescrite
- le nom du médecin prescripteur (avec son prénom, si une confusion est possible)
- le numéro d'ordre attribué à la préparation
- la date de sa réalisation, et une durée de validité (ou une date de péremption).
- sa posologie
- sa composition qualitative et quantitative en principes actifs (pas les excipients, sauf s'ils peuvent avoir un effet notoire)
- le cas échéant, une étiquette « usage externe », « tête de mort » ou « ne pas dépasser la dose indiquée »

Le conditionnement d'une préparation délivrée sur le conseil du pharmacien portera les mentions suivantes :

- l'identité du pharmacien, comme décrite plus haut
- la date de sa réalisation
- une date de péremption
- sa composition qualitative et quantitative en principes actifs (il ne peut y avoir de « remède secret »)
- une posologie
- le cas échéant, l'étiquette « usage externe » ou « ne pas dépasser la dose indiquée ».

Enfin, les préparations réalisées à l'avance, parce que fréquemment prescrites, doivent être identifiées par

- une dénomination non équivoque
- leur composition qualitative et quantitative complète
- la date de leur réalisation
- une date de péremption

Il peut être utile de compléter l'étiquetage par d'autres renseignements utiles au patient comme

- la mention des excipients à effet notoire (conservateurs, colorants)
- les conditions de conservation
- « agiter la bouteille »
- Etc.

Le recours à une étiqueteuse intégrée au système informatique est hautement recommandé mais, à défaut, les mentions requises seront écrites de façon claire et lisible. On utilisera de préférence de l'encre indélébile, pour éviter l'effacement accidentel des renseignements inscrits.

2.8. La stabilité des préparations et leur durée de validité

Une préparation doit être stable, ce qui signifie qu'elle doit conserver ses caractéristiques physico-chimiques initiales, c'est-à-dire sa qualité, pendant toute la durée de sa validité. Celle-ci doit donc être fixée judicieusement, en fonction du type de préparation et des constituants qui entrent dans sa composition.

Puisqu'une préparation prescrite doit être utilisée immédiatement et sans interruption pendant le délai prévu par le prescripteur, puisqu'en outre il n'est raisonnable pour le patient

d'en conserver les restes pour une éventuelle utilisation future, sa durée de validité sera limitée à deux mois, au maximum²⁰.

Les préparations officinales décrites dans le FTM ont, quant à elles, fait l'objet d'études de stabilité sommaires qui, à quelques exceptions près, ont permis de leur attribuer une courte durée de validité. Il convient de la respecter.

On sera également très prudent en fixant une durée de validité aux préparations qui n'appartiennent à aucune de ces deux catégories. On partira du principe empirique que plus sa formule est simple, plus une préparation est stable et, en aucun cas, on ne lui fixera une date de péremption postérieure de plus 6 mois à la date de fabrication.

L'habitude qu'ont certains de fixer comme date de péremption d'une préparation composée, celle de son constituant le plus rapidement périmé, ne repose sur aucun fondement, car elle suppose qu'aucune interaction n'est possible entre les différents ingrédients. Elle doit être prohibée.

Il est pareillement déraisonnable et dangereux de fixer une durée de validité invariable à toutes les préparations d'une même forme pharmaceutique, quels que soient leurs constituants.

Remarquons aussi que certaines préparations doivent être conservées au frais et que, dans ce cas, il convient de le mentionner clairement sur leur conditionnement.

Les principaux facteurs qui peuvent affecter la stabilité d'un médicament en général, et d'une préparation en particulier sont

- **L'humidité** (pour les préparations sèches) qui peut provoquer l'hydrolyse de certains principes actifs, ou favoriser la contamination microbienne ou la prise en masse des extraits végétaux.
 - « remède » : addition d'excipients « desséchants », choix judicieux d'un conditionnement plus ou moins imperméable, capsule dessiccative si nécessaire, péremption courte
- La **température**, et surtout la chaleur, qui accélère tous les processus de dégradation
 - « remède » : conserver les préparations à température ambiante ou, si besoin est, au frigo
- La **lumière**, susceptible de provoquer la formation de radicaux libres très réactionnels
 - « remède » : gélules opaques, flacons en verre brun ou eux-mêmes opaques
- **L'oxygène**, responsable de l'oxydation de certains principes actifs, avec souvent apparition d'une coloration suspecte
 - « remède » : ajout d'un antioxydant approprié, éviter d'incorporer de l'air dans la préparation, péremption courte
- **L'acidité** ou **l'alcalinité** qui, selon les cas, se conjuguent avec l'humidité pour accélérer l'hydrolyse de certaines fonctions chimiques
 - Remède : tampon de pH bien choisi
- La **contamination microbienne**
 - « remède » : agent conservateur (indispensable, sauf mention expresse, dans les préparations semi-solides aqueuses, les solutions nasales, oculaires ; recommandée pour les solutions buvables, sauf si la concentration en sucre est suffisante pour empêcher la contamination), péremption courte.

²⁰ A moins que pour des raisons de qualité, elle ne doive être plus courte