

Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine

SOMMAIRE

Préface

1. Locaux et matériel	4
2. Personnel	6
3. Matières premières et articles de conditionnement	7
4. Préparations	9
5. Documents	14
6. Sous-traitance	16
7. Préparations homéopathiques	17
Glossaire	18

ADRAPHARM
4-6, avenue Ruysdaël
75008 Paris

mai 2003

PRÉFACE

Ces recommandations ont pour but essentiel l'amélioration de la qualité des préparations fabriquées par les pharmaciens d'officine. Elles portent sur les locaux, les matériels, l'organisation et l'hygiène qui sont des éléments essentiels de la qualité de la préparation finale. Elles visent l'obtention d'une bonne qualité et d'une traçabilité de la préparation réalisée. Ces recommandations doivent s'inscrire dans un **programme d'assurance qualité** plus général.

Lors de la sortie de l'hôpital, le pharmacien d'officine doit être capable de prendre le relais du pharmacien de l'établissement de santé, en fournissant au patient les mêmes préparations que celles qui lui étaient dispensées dans cet établissement, avec les mêmes garanties de qualité.

Ce document doit permettre au pharmacien de décider en toute connaissance, s'il a la possibilité, ou non, de réaliser une préparation donnée avec le matériel et l'équipe dont il dispose pour un niveau de qualité suffisant. Le pharmacien a toujours le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation, il peut éventuellement proposer au prescripteur des modifications pour une optimisation de la formule. En toutes circonstances, il engage son **entière responsabilité**.

Il s'agit de recommandations essentiellement applicables aux médicaments destinés à l'usage humain. Il est bien entendu que ces bonnes pratiques peuvent être mises en application pour les préparations destinées à usage vétérinaire ; elles doivent l'être également pour des préparations de cosmétologie et de diététique.

Jean Parrot
Président du Conseil national
de l'Ordre des pharmaciens

Bernard Fleury
Président de l'ADRAPHARM

Ont participé à l'élaboration de ce document sous l'égide de l'Association pour le Développement de la Recherche Appliquée à la Pharmacopée (ADRAPHARM) :

Anne-Marie Ardoin	Bruno Chaumet	Florence Guillier-Petit
Jacques Bildet	Martine Chauvé	Alain Launay
Christian Blaesi	Gil Chevalier	Maël Lerat
Michèle Bonniot	Michel David	Alain Montel
Pr Patrick Bourrinet	Pr Fawaz Fawaz	Josette Nidrecourt
Loïc Bureau	Pr Bernard Fleury	Pr Hugues Robert
Pr Jean-Claude Chaumeil	Jean-Marie Gazengel	Bernard Saury

1. Locaux et matériel

Des recommandations générales sont formulées ci-dessous. Certaines catégories de préparations peuvent nécessiter, du fait de leur spécificité, des précautions spéciales, en particulier en cas de préparations à risque soit pour le patient soit pour le personnel.

En tout état de cause, les caractéristiques requises pour les locaux et le matériel doivent être adaptées aux éléments suivants :

- forme galénique ;
- type de préparation ;
- nombre d'unités préparées.

1.1 Caractéristiques générales du préparatoire

a) Les opérations de mise en forme pharmaceutique, de conditionnement, d'étiquetage ainsi que les opérations de contrôle sont effectuées dans un local spécifique – appelé préparatoire – conçu à cet effet, situé au sein de l'officine (telle que définie dans le dossier de demande de licence d'exploitation de l'officine) pour permettre une surveillance effective par le pharmacien.

b) Le préparatoire est réservé aux opérations ci-dessus énoncées, ce qui exclut la possibilité d'y effectuer d'autres activités, telles que rangement et vérification des commandes, analyses biologiques...

c) Les nécessités technologiques à prendre en compte sont déterminantes pour fixer le niveau d'exigence auquel doit répondre le préparatoire, et il importe d'évaluer l'adéquation du préparatoire aux préparations envisagées. Dans le cas de préparations particulièrement toxiques pour le personnel, il est nécessaire de veiller à sa protection.

d) La superficie du préparatoire et l'aménagement sont suffisants pour éviter les risques de confusion et de contamination (croisée ou microbienne) lors des différentes opérations de préparation. Il est nécessaire de disposer d'une zone, entièrement réservée aux opérations de préparation, notamment en fonction des quantités des préparations réalisées ou de leur nature particulière.

e) Les surfaces (sols, plans de travail, murs, plafonds) sont conçues pour être facilement nettoyées et désinfectées.

f) Le local est convenablement aéré et alimenté en fluides indispensables.

g) L'entretien et le nettoyage sont prévus selon des modalités précisées par écrit. Il convient de veiller particulièrement à éviter tout encombrement et à évacuer, régulièrement et de manière adéquate, les déchets de toute sorte selon la réglementation en vigueur.

h) Le préparatoire comprend l'équipement minimal suivant :

- un plan de travail en matériau lisse et imperméable, facile à entretenir et à désinfecter, inerte aux colorants et aux substances agressives (acier inoxydable, revêtement synthétique ou stratifié, verre, etc.) de surface suffisante ;
- un évier alimenté en eau chaude et froide, en matériau lisse résistant, muni d'un siphon ;
- une zone pour entreposer les récipients et ustensiles à nettoyer après usage ;
- une surface parfaitement horizontale et suffisante pour disposer à demeure les balances, à l'abri des courants d'air et des vibrations ;
- un espace réservé à la lecture et à la rédaction et comportant la documentation technique et réglementaire ;

- des armoires ou éléments de rangement de capacité suffisante pour entreposer, à l'abri de la poussière et si besoin de la lumière, tout ce qui est nécessaire aux préparations, et notamment :
 - le matériel propre ;
 - les matières premières, conformément à la réglementation en vigueur ;
 - les articles de conditionnement ;
 - les documents de fabrication...

1.2 Caractéristiques générales du matériel

- a) Il importe que le matériel soit :
- adapté à l'usage auquel il est destiné et si besoin faire l'objet d'une qualification : avant la mise en œuvre de toute préparation, il convient d'évaluer avec une attention toute particulière les moyens mis à disposition et leur adéquation aux objectifs ;
 - conçu de façon à pouvoir être facilement nettoyé, désinfecté et si cela est nécessaire, stérilisé ; aucune des surfaces en contact avec le produit ne doit être susceptible de porter atteinte à la qualité du médicament ou de ses composants ;
 - conçu de telle sorte qu'aucun produit utilisé pour l'entretien ou le fonctionnement des appareils ne puisse souiller le médi-

cament ou ses composants, ni altérer le matériel.

b) Tous les éléments du matériel en contact avec les produits doivent être nettoyés de manière à éviter les contaminations d'un produit par un autre produit.

c) Le matériel est maintenu propre et en bon état de fonctionnement. Des procédures précisent, en fonction du type de matériel, les modalités de nettoyage, d'entretien et de maintenance. Le matériel doit être nettoyé le plus rapidement possible après usage.

d) Tout appareil de mesure fait l'objet de contrôles périodiques d'étalonnages, attestant l'exactitude des indications lues ou enregistrées. Le résultat de ces contrôles doit être consigné.

1.3 Locaux et dispositions annexes

Il convient de veiller à l'entretien des vestiaires, sanitaires et lavabos mis à la disposition du personnel.

Des mesures sont prises en vue d'éviter les risques de contamination par le personnel au cours des opérations de préparation (des essuie-mains jetables doivent, par exemple, être envisagés).

2. Personnel

Le personnel employé à la préparation des médicaments à l'officine doit avoir la qualification et la compétence nécessaires. Le pharmacien doit veiller à la formation et à la motivation du personnel et au respect des règles d'hygiène et des recommandations de bonnes pratiques.

2.1 *Qualification du personnel de préparation*

Le Code de la santé publique souligne le principe d'exercice personnel du pharmacien et l'obligation de surveillance de tous les actes qu'il n'accomplit pas lui-même (art. L. 5125-20).

La préparation à l'officine ne peut être réalisée que par un pharmacien ou, sous son contrôle effectif, par un préparateur (art. L. 4241-1) ou un étudiant en pharmacie réglementairement autorisé (art. L. 4241-10).

De même, les opérations de contrôle, dans le cas où elles sont nécessaires, requièrent une formation technique particulière et sont effectuées par le pharmacien ou sous l'autorité de celui-ci par un personnel spécialement formé dans ce domaine et selon une procédure écrite.

2.2 *Organisation du travail*

Pour une bonne organisation du travail, il appartient au pharmacien titulaire d'apprécier la compétence et l'expérience requises et préciser clairement, par écrit, les attributions du personnel (art. R. 5015-14) ; il peut

confier tout ou partie de la surveillance des opérations à un pharmacien assistant.

2.3 *Formation et motivation*

Il appartient au pharmacien de veiller à la mise à jour périodique de ses connaissances (art. R. 5015-11) et celle des personnes intervenant à tous les stades de la préparation et du contrôle.

Cette formation vise à motiver le personnel aux exigences de qualité, en soulignant notamment les risques d'erreurs, et à adapter en permanence le niveau de chacun aux tâches qui lui sont confiées.

2.4 *Hygiène du personnel*

Le pharmacien élabore un ensemble de règles d'hygiène, sous forme d'un document écrit qui est porté à la connaissance du personnel.

Ces règles prévoient notamment :

- une procédure de lavage des mains ;
- l'interdiction de manger et fumer dans le préparatoire ;
- l'utilisation des vestiaires pour déposer les effets et objets personnels ;
- le port d'une tenue adaptée et définie en fonction des types de préparations ;
- le renouvellement de cette tenue régulièrement et chaque fois que cela est nécessaire ;
- l'éviction temporaire du préparatoire des personnes présentant des infections susceptibles d'entraîner une contamination.

3. Matières premières et articles de conditionnement

Le pharmacien doit porter une attention particulière à l'origine et à la qualité des matières premières et des articles de conditionnement. Il vérifie l'adéquation entre le produit commandé et le produit reçu. Il procède ensuite à leur étiquetage de façon à éviter toute confusion et les stocke dans des conditions adaptées et les manipule en prenant les précautions appropriées.

3.1 Matières premières à usage pharmaceutique

a) Sources d'approvisionnement

Sauf à en assurer la responsabilité du contrôle, le pharmacien ne peut utiliser que des matières premières en provenance d'un établissement pharmaceutique certifié selon l'article L. 5138-3 du Code de la santé publique.

Lorsqu'il est impossible de se procurer des principes actifs, le pharmacien a, exceptionnellement et dans le cadre des dispositions législatives et réglementaires applicables en la matière, recours à des spécialités pharmaceutiques. Cette procédure ne peut, par ailleurs, être envisagée qu'au vu d'une prescription médicale pour une préparation individuelle, et exclusivement dans les deux circonstances suivantes :

- ajustement thérapeutique lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible au dosage souhaité;
- modification d'une forme galénique lorsque l'administration du médicament s'avère impossible sous sa forme initiale.

En tout état de cause, pour cette procédure, le pharmacien doit prendre en compte les exigences spécifiques des spécialités d'origine et de la préparation finale quant à

l'efficacité, l'innocuité, et la stabilité : il engage en effet tout particulièrement sa responsabilité, au même titre que le prescripteur, lorsqu'il prépare un médicament utilisé dans des conditions non étudiées par l'expérimentation clinique et non validées par une autorisation de mise sur le marché de spécialité pharmaceutique.

b) Réception-quarantaine

A leur réception, les matières premières à usage pharmaceutique sont examinées pour vérifier l'intégrité de leur conditionnement, leur étiquetage et leurs caractères distinctifs. Puis, elles sont mises en quarantaine jusqu'à la décision d'acceptation ou de refus.

Il importe d'éliminer tout risque de confusion, entre matières premières acceptées et matières premières en quarantaine, selon une procédure appropriée.

Les matières premières sont enregistrées par ordre chronologique d'arrivée sur le registre des matières premières et affectées d'une référence propre à l'officine qui est notée sur l'étiquette de chaque récipient.

Les mentions à inscrire, dans le but d'en assurer une traçabilité, sont les suivantes :

- désignation de la matière première;
- nom du fournisseur et numéro d'identification du lot;
- date de réception, quantité reçue et nombre de contenants;
- référence de contrôle de l'établissement pharmaceutique fournisseur;
- date limite d'utilisation le cas échéant;
- conditions particulières de stockage et de manipulation s'il y a lieu;

- éventuellement, caractères organoleptiques pertinents pour un contrôle lors de l'utilisation ;
- décision d'acceptation ou de refus par tout moyen approprié et signature du pharmacien.

Les matières premières refusées sont renvoyées aux fournisseurs dans les plus brefs délais.

c) Contrôle

Toute matière première à usage pharmaceutique doit avoir fait l'objet d'un contrôle de conformité à des spécifications préétablies.

Si la matière première est inscrite à la Pharmacopée définie par l'article L. 5112-1, elle devra être contrôlée selon cette monographie.

Si la matière première n'est pas inscrite à la Pharmacopée, les données correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques devront être utilisées pour effectuer les essais nécessaires à son contrôle.

Dans le cas des matières premières contrôlées par un établissement pharmaceutique, l'assurance du contrôle de la qualité pharmaceutique est sous la responsabilité de cet établissement ; le numéro de contrôle apposé par l'établissement sur l'étiquette sert de référence.

Dans le cas de matières premières non contrôlées par un établissement pharmaceutique, le pharmacien engage sa responsabilité quant à leur qualité. Il devra procéder, ou faire procéder, au contrôle complet de ces matières premières.

d) Étiquetage

L'étiquetage des matières premières doit être parfaitement lisible et précis.

Une référence portée sur l'étiquette doit permettre à tout moment de retrouver l'origine et la qualité de la matière pre-

mière considérée. Cette référence est la référence d'enregistrement propre à l'officine. La date de réception des matières premières doit être mentionnée sur chaque récipient.

e) Stockage

Les matières premières sont stockées conformément à la réglementation en vigueur et dans des conditions assurant l'absence de contamination croisée et leur bonne conservation physicochimique et microbiologique.

Une attention particulière doit être portée à la nature du conditionnement de livraison et son adéquation au stockage. En cas de changement de conditionnement, il importe de veiller à ne pas mélanger plusieurs lots de matière première et à retranscrire les mentions de l'étiquetage.

Si le fournisseur n'indique pas de date de péremption sur le conditionnement, le pharmacien l'inscrit en clair sur chaque conditionnement.

f) Destruction des matières premières périmées ou des matières premières retirées du marché

Les matières premières périmées, ou les matières premières retirées du marché, doivent être détruites par des organismes habilités selon les dispositions législatives et réglementaires relatives à l'élimination des déchets.

En attendant leur destruction, elles doivent être stockées à part pour éviter toute confusion.

3.2 Articles de conditionnement

A leur réception, les articles de conditionnement sont enregistrés, vérifiés et stockés dans des conditions appropriées.

Les textes des articles imprimés doivent être vérifiés.

4. Préparations

Pour éviter toute erreur, confusion, omission, contamination (croisée ou microbienne), quelques règles simples d'organisation doivent être respectées.

Le suivi des techniques appropriées et des procédures écrites et validées doit être le garant de la qualité de la préparation fabriquée.

A. Les préparations individuelles

1. Dispositions préalables

Avant d'entreprendre une préparation, il doit être vérifié que :

- le local n'a pas d'autre utilisation que celle de la fabrication des préparations, qu'il est propre et entretenu selon des procédures écrites ;
- les conditions d'ambiance éventuellement prévues sont respectées et appropriées pour la réalisation de la préparation ;
- le matériel nécessaire est en place, propre et en bon état de fonctionnement (ex. : balances étalonnées annuellement par une société agréée) ;
- la surface de travail est propre, libre de tout produit ou document se rapportant à une autre préparation pour éviter toute confusion, erreur ou contamination ;
- les matières premières et articles de conditionnement nécessaires sont disponibles et conformes ;
- l'eau utilisée est conforme à « l'eau purifiée » ou à « l'eau pour préparations injectables » de la Pharmacopée définie par l'article L. 5112-1, selon les préparations envisagées.

2. Opérations de préparation

a) Dispositions générales

Il convient :

- de réaliser une seule préparation à la fois pour éviter les erreurs et les contaminations ;
- de confier à la même personne qualifiée le suivi de la totalité de la préparation ;
- de ne pas interrompre cette personne avant la réalisation complète de la préparation ;
- de respecter l'ensemble des instructions et des techniques établies ;
- de consigner par écrit toutes les données utiles à la garantie de la qualité de la préparation donnée.

b) Étude de la préparation proprement dite

Afin d'organiser au mieux les différentes étapes de la préparation, il est recommandé avant de commencer de procéder à une analyse technique de la préparation magistrale (ou individuelle). Une attention particulière doit être portée à la formule prescrite.

Il est nécessaire de :

- d'examiner le contexte général de l'ordonnance ;
- vérifier les posologies des principes actifs, leur inscription aux listes des substances vénéneuses et leurs doses d'exonération ;
- vérifier la conformité à la législation et à la réglementation en vigueur ;
- vérifier les incompatibilités physico-chimiques et pharmaceutiques et d'y remédier.

c) Mise en œuvre des matières premières

La vérification du nom des matières premières entrant dans la composition de la préparation doit être effectuée lors de leur sortie et de leur remise en place.

Les matières premières sont utilisées selon la règle premier entré - premier sorti.

Les calculs visant à déterminer les quantités à mettre en œuvre sont validés par un pharmacien.

La pesée ou la mesure volumétrique des principes actifs fait l'objet d'une surveillance toute particulière du pharmacien, l'édition d'un ticket de pesée est recommandée. Dans le cas d'une substance toxique utilisée à des doses à la limite de la sensibilité de la balance, il est préconisé de préparer une dilution avec une poudre neutre et d'en vérifier l'homogénéité par l'introduction d'un traceur coloré autorisé. Certaines substances fragiles, dangereuses ou toxiques, doivent être manipulées avec des précautions particulières, précisées par écrit.

Lorsque, exceptionnellement, il est fait recours à des spécialités pharmaceutiques, il est nécessaire de tenir compte de la nature des principes actifs mais aussi des excipients à cause d'éventuelles incompatibilités ou interférences sur la stabilité et la spécificité de certaines formes galéniques.

d) Mise en forme pharmaceutique

A tout moment au cours de la préparation, le nom du médicament, la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro d'identification et le stade de la préparation doivent pouvoir être identifiés sans la moindre ambiguïté. Les récipients contenant des produits semi-ouvrés ne doivent pas demeurer en attente, sans être munis d'un étiquetage permettant leur identification.

e) Inscriptions des informations relatives à la traçabilité

Outre les mentions obligatoires prévues par l'article R. 5092(*) du Code de la santé publique, il est recommandé pour assurer la traçabilité de la préparation de noter sur une fiche de fabrication :

- la date de préparation ;
- la désignation de la préparation (nom, dosage, forme pharmaceutique, conditionnement) et toutes les indications pertinentes pour assurer la reproductibilité de la préparation, dans l'éventualité d'un renouvellement ;
- la composition qualitative et quantitative complète (unitaire ou centésimale) ;
- la formule de fabrication (quantités mises en œuvre, avec mention de la référence propre à l'officine de chaque composant) ;
- la signature et la qualité de l'exécutant ;
- la décision d'acceptation ou de refus et la signature du pharmacien.

L'ensemble de ces mentions peut être regroupé sur le registre des préparations. Après examen de l'ensemble des données rassemblées dans le dossier de la préparation, le pharmacien qui assure le suivi des préparations prend, par écrit, la décision d'acceptation ou de refus, décision signée par laquelle il engage sa responsabilité pleine et entière.

f) Conditionnement et étiquetage

L'attention doit être appelée sur les risques d'erreurs inhérents aux opérations de conditionnement, et tout particulièrement aux opérations d'étiquetage ; une vigilance égale doit être exercée sur le conditionnement des produits, soit préparés au sein de

(*) Extrait de l'article R. 5092 du Code de la santé publique : «... les transcriptions doivent comporter un numéro d'ordre, le nom du médecin, les noms et adresse du client et la date à laquelle le médicament a été délivré.»

l'officine, soit obtenus en l'état d'un fournisseur.

Les articles de conditionnement et les étiquettes doivent être contrôlés lors de leur sortie et de leur remise en place par le personnel qualifié.

Il importe de veiller à une juste adéquation du (ou des) conditionnement(s) à l'utilisation du médicament.

L'étiquetage doit être conforme à la réglementation en vigueur. Il doit porter le nom et l'adresse de la pharmacie, le numéro de l'enregistrement figurant sur le registre de préparation, la posologie et le mode d'emploi.

Il est nécessaire de porter sur le conditionnement la mention « conservation limitée à la durée de prescription » et éventuellement toute précaution particulière de conservation.

3. Contrôle du produit fini

Un examen des caractères spécifiques à chaque forme galénique doit être réalisé. Il est recommandé de pratiquer un essai d'uniformité de masse pour les préparations présentées en unités de prise (selon l'essai de la Pharmacopée Française X^e Édition).

B. Les préparations par lot

Le chapitre concernant les préparations individuelles s'applique aussi aux préparations par lot. Celles-ci font l'objet de procédures spécifiques supplémentaires décrites ci-après.

1. Dispositions préalables

Avant d'entreprendre une préparation, il doit être vérifié que :

- toutes les procédures écrites et validées nécessaires à une bonne réalisation sont disponibles.

Les mentions données à titre indicatif pour l'établissement du mode opératoire des préparations sont :

a) Désignation de la préparation :

- nom ;
- dosage ;
- forme pharmaceutique ;
- composition qualitative et quantitative complète (unitaire ou centésimale) ;
- conditionnement (nature et quantité par unité de conditionnement).

b) Mise en forme pharmaceutique du produit :

- formule complète de fabrication qualitative et quantitative (quantités mises en œuvre) ;
- mode opératoire :
 - désignation du matériel et des récipients à utiliser pour la préparation considérée ;
 - indication des valeurs des divers paramètres ayant une influence sur la fabrication par exemple :
 - durée d'introduction, de mélange, de dissolution ;
 - température de dissolution, de refroidissement ;
 - conditions de stockage des produits semi-finis éventuels ;
 - mise en œuvre des matières premières et techniques de préparation ;
 - description des contrôles éventuels en cours de fabrication ;
 - indication de la quantité théorique de produit à obtenir et limites admissibles de rendement au stade final et, si nécessaire, aux stades intermédiaires.

c) Conditionnement et étiquetage :

- mode opératoire ;
- renseignements concernant les mentions à apposer ;
- le conditionnement ;

- modèle ou fac-similé des articles de conditionnement et d'étiquetage mis en œuvre.
- d) Caractères organoleptiques du produit fini.

2. Opérations de préparation

a) Étude de la préparation proprement dite

Afin d'organiser au mieux les différentes étapes de la préparation, il est recommandé, avant de commencer, de lire avec attention les procédures écrites décrivant les techniques de fabrication.

b) Mise en forme pharmaceutique

Tout écart notable observé entre le rendement théorique attendu et le rendement effectif doit être justifiable. Les conditions optimales de conservation du médicament considéré doivent être prises en compte pour la détermination de la taille du lot. Les facteurs limitants sont notamment liés à la nature et aux propriétés des constituants, et à la rotation du stock de la préparation considérée.

c) Inscriptions des informations relatives à la traçabilité

– Pour les préparations par lot :
Il est recommandé de les inscrire sur une fiche de fabrication qui constitue le dossier de lot, en y précisant :

1. La désignation de la préparation :
 - nom ;
 - numéro d'identification du lot préparé ;
 - taille du lot ;
 - forme galénique ;
 - composition qualitative et quantitative complète (unitaire ou centésimale) ;
 - conditionnement (nature et quantité par unité de conditionnement).
2. Les matières premières :
 - les références propres à l'officine de chaque matière première.

3. La mise en forme pharmaceutique et le conditionnement :

- a) dates et heures de début et fin de chaque opération de préparation et de conditionnement ;
- b) relevé dûment signé des opérations effectuées, avec précautions prises et observations particulières faites au cours de la fabrication ;
- c) nombre d'unités de vente fabriquées ;
- d) indication de la date limite d'utilisation ;
- e) signature et qualité de l'exécutant.

4. Le contrôle du produit fini :

- a) résultat de l'examen approfondi des caractères organoleptiques ;
- b) résultats des essais éventuels avec référence aux normes d'acceptation ;
- c) signature et qualité de l'exécutant.

5. La décision de libération du lot.

Après examen de l'ensemble des données rassemblées dans le dossier de la préparation, le pharmacien qui assure le suivi des préparations prend, par écrit, la décision d'acceptation ou de refus, décision signée par laquelle il engage sa responsabilité pleine et entière.

Pour les produits officinaux divisés :

Il est recommandé de noter sur une fiche de conditionnement la référence de la matière première ou de la préparation utilisée et le nombre d'unités conditionnées.

d) Conditionnement et étiquetage

Le stockage des étiquettes doit être géré de manière à éviter tout risque de confusion. La quantité de médicament par unité de conditionnement doit être évaluée en relation avec la stabilité de la préparation, la posologie et la durée du traitement.

En dehors de justifications appropriées, une date limite d'utilisation, qui ne saurait excéder un an, doit être systématiquement indiquée.

3. Contrôle du produit fini et de son conditionnement

Il consiste à vérifier :

1. la conformité des principales étapes de la fabrication :

- contrôle des pesées et suivi rigoureux de la comptabilité des matières premières;
- respect des procédures de préparation écrites et validées, qui apportent toutes les garanties sur la qualité du produit fini;

2. les caractéristiques organoleptiques du produit

3. l'étiquetage

4. il est recommandé de faire un essai d'uniformité de masse pour les préparations présentées en unités de prise.

4. Échantillothèque

Un échantillon de chaque lot doit être conservé dans une échantillothèque, aux fins de recontrôle éventuel jusqu'à la date limite d'utilisation du lot.

5. Documents

Les documents font partie intégrante du système d'assurance de la qualité des médicaments préparés à l'officine.

Ils ont pour objet :

- d'organiser le travail en précisant par écrit les attributions et les responsabilités de chaque personne de l'équipe en fonction de sa compétence et de son expérience ;
- de préciser les procédures générales ;
- de formaliser par écrit les instructions particulières de préparation ou de contrôle et supprimer ainsi les risques inhérents à toute communication orale ;
- de recueillir des informations sur les opérations de préparation et de contrôle mises en œuvre, et de permettre l'évaluation de la qualité des préparations réalisées ;
- d'assurer la traçabilité de chaque préparation.

1. Principes généraux

Afin d'être utilisés efficacement, les documents :

- comportent un titre résumant clairement la nature et l'objet du document ;
- sont présentés sous un format d'utilisation aisée ;
- sont parfaitement lisibles s'ils sont manuscrits, en particulier la lecture des chiffres et des symboles ne doit donner lieu à aucune ambiguïté ;
- présentent des indications claires et précises de chaque action à entreprendre ;
- sont régulièrement mis à jour ;
- sont facilement accessibles au personnel concerné.

Ces documents sont datés et signés par le pharmacien qui les valide.

Toute modification portée sur un document est datée et signée par le pharmacien.

Il importe de veiller avec une attention particulière à empêcher la présence simultanée de documents en vigueur et de documents périmés.

Les documents sont rédigés de façon à être parfaitement compris par le personnel.

Un registre réservé aux préparations est obligatoire.

2. Procédures générales

Elles concernent notamment :

- le nettoyage des locaux et du matériel ;
- la maintenance et l'entretien du matériel (balance par exemple) ;
- la liste des fournisseurs ;
- les règles d'hygiène.

3. Renseignements relatifs aux matières premières

Toutes les matières premières sont répertoriées dans un registre.

Les documents établis à cette occasion doivent rassembler des informations permettant de s'assurer, à tout moment, de l'origine et de la qualité de chaque matière première (cf. chapitre matières premières).

4. Renseignements relatifs aux articles de conditionnement

Les exigences de contrôle à la réception sont à adapter à la nature et à la destination des articles de conditionnement.

Pour l'enregistrement des articles de conditionnement, les mentions suivantes peuvent être envisagées :

- désignation de l'article ;
- nom du fournisseur ;
- quantité reçue ;
- numéro de lot ;

- éventuellement description et caractéristiques;
- contrôles éventuels et décision d'acceptation.

5. Renseignements relatifs à la préparation du médicament

Les mentions portées sur le registre de préparations et la fiche de fabrication doivent permettre la reconstitution du suivi de la préparation et l'évaluation de sa qualité.

Pour les préparations destinées à plusieurs personnes, les renseignements doivent comporter :

- le mode opératoire qui formalise toutes les instructions directement nécessaires à

la préparation par lot du médicament. Il doit contenir tous les éléments qui permettent d'assurer la conformité des lots préparés ;

- les données relatives au dossier de lot qui doivent permettre la traçabilité de la préparation.

Ces renseignements sont établis et recueillis sous la responsabilité du pharmacien, qui adopte la présentation qui lui convient.

6. Archivage

Tous les dossiers de fabrication sont archivés et conservés pendant une période de 10 ans.

6. Sous-traitance

Un pharmacien (donneur d'ordre) peut, dans certaines circonstances, en particulier lorsqu'il ne dispose pas de moyens lui permettant d'assurer la préparation demandée, confier la réalisation d'une préparation à un confrère (sous-traitant) ou confier la mise en œuvre de contrôles à un tiers disposant de moyens adaptés. La répartition entre les deux parties des opérations effectuées doit être consignée par écrit en mentionnant les responsabilités de chacun.

Sauf accord écrit du donneur d'ordre, le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié.

Cette pratique n'exonère pas le donneur d'ordre de sa propre responsabilité.

1. *Sous-traitance d'une préparation*

Le donneur d'ordre et le sous-traitant conservent une trace écrite des demandes et des livraisons.

Le pharmacien qui accepte de préparer la formule dispose des moyens nécessaires à sa réalisation ; le pharmacien donneur d'ordre s'assure de cette possibilité.

Les documents à établir par le sous-traitant et les précautions à prendre sont les mêmes que ceux décrits aux chapitres précédents. Les documents afférents à la préparation sont tenus à la disposition du pharmacien donneur d'ordre.

La préparation est transmise avec un bon de livraison où sont repris :

- la formule réalisée ;
- le numéro d'ordre de la préparation ;
- la date de préparation ou si nécessaire la date limite d'utilisation.

En vue de la délivrance de ce médicament, le pharmacien donneur d'ordre (dispensateur) transcrit sur son registre de préparations, outre les mentions légales :

- le nom et l'adresse du pharmacien sous-traitant ;
- ainsi que le numéro d'ordre attribué par ce dernier.

Sur l'étiquetage du produit remis au patient, apparaissent :

- le nom et l'adresse du pharmacien sous-traitant avec son propre numéro d'ordre ;
- le nom et l'adresse du pharmacien donneur d'ordre avec son propre numéro d'ordre ;
- et, outre les mentions légales, la date de la préparation et les précautions particulières de conservation et d'utilisation.

2. *Sous-traitance d'un contrôle*

Le pharmacien donneur d'ordre s'assure que le tiers à qui il confie les contrôles dispose des moyens nécessaires pour cette analyse.

7. Préparations homéopathiques

Compte tenu des doses infinitésimales de principe actif utilisées en homéopathie et de l'impossibilité actuelle du contrôle analytique du produit fini, une rigueur toute particulière est nécessaire afin de garantir la qualité des préparations homéopathiques. Ce chapitre traite des aspects spécifiques des préparations homéopathiques. Les dispositions évoquées dans les chapitres précédents restent applicables.

7.1 Locaux

La préparation des médicaments homéopathiques est faite dans un local exclusivement réservé à cet usage. Ce local est séparé des autres locaux de l'officine par tout moyen de fermeture approprié.

7.2 Matériel

Le matériel est réservé exclusivement aux préparations homéopathiques afin d'éviter toute contamination. Il est rangé dans le local spécialisé.

Ce matériel comprend obligatoirement :

- une enceinte à flux laminaire, destinée notamment aux opérations de déconcentration des formes liquides ;
- l'appareillage nécessaire aux déconcentrations ;
- une étuve sèche pouvant atteindre une température de 150 °C.

7.3 Matières premières

Le pharmacien se procure les souches, teintures mères ou dilutions contrôlées par un

établissement pharmaceutique. Dans le cas contraire, il doit respecter les normes usuelles de contrôle et de préparation.

7.4 Stockage

Les teintures mères sont stockées à l'abri de la lumière, et à température adaptée. Leur durée de conservation est conforme à celle indiquée à la Pharmacopée définie par l'article L. 5112-1.

Les flacons contenant les dilutions sont stockés à l'abri de la lumière, dans un meuble prévu à cet effet, de préférence dans le local réservé aux préparations homéopathiques.

L'étiquetage de chaque flacon comporte le nom de la souche, la hauteur de dilution, des indications permettant de déterminer la date de préparation. L'origine de la souche est mentionnée sur l'étiquette de la dilution la plus basse.

La date de péremption d'une dilution ne peut en aucun cas être supérieure à 5 ans.

7.5 Procédures

Les procédures de préparation doivent pouvoir être consultées facilement à l'intérieur du préparatoire spécialisé.

7.6 Sous-traitance

La sous-traitance peut être envisagée pour les préparations homéopathiques selon les procédures énoncées au chapitre sous-traitance.

Glossaire

Articles de conditionnement

Éléments destinés à contenir le produit, à lui assurer une protection essentiellement physique et à porter les informations nécessaires à son emploi. Ils participent ainsi à sa conservation, à son identification et à sa bonne utilisation. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec les produits.

Assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est obtenue par la « mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise. »¹

Conditionnement

Ensemble des opérations qui, à partir du produit semi-ouvré et des articles de conditionnement, conduisent au produit fini.

Contrôle

Opérations de caractère technique recouvrant :

- la vérification de la conformité des matières premières et des articles de conditionnement ;
- la vérification de la conformité des principales étapes de fabrication ;
- un examen approfondi des caractères spécifiques du produit fini.

Dossier de lot

Ensemble des données relatives au lot préparé, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la mise en forme pharmaceutique, du conditionnement et du contrôle de chaque lot.

Fiche de conditionnement

Document approprié (support papier ou informatique), permettant de conserver en mémoire toutes les informations concernant le conditionnement d'un produit donné (numéro de lot, nombre d'unités conditionnées).

Fiche de fabrication

Document approprié (support papier ou informatique), permettant de garder en mémoire toutes les informations relatives à la préparation.

Lot

Quantité définie d'une matière première, ou d'une préparation réalisée au cours d'un cycle donné. La qualité essentielle du lot est son homogénéité.

Matière première

Toute substance entrant dans la préparation d'un médicament à l'exclusion des articles de conditionnement.

Numéro de lot

Inscription (numérique, alphabétique ou alphanumérique) qui identifie spécifiquement un lot et permet d'en assurer la traçabilité.

Préparation

Opérations de caractère technique recouvrant :

- la mise en forme pharmaceutique ;
- le conditionnement primaire et secondaire ;
- l'étiquetage.

Préparation individuelle

Préparation destinée à une seule personne.

1. Association Française de Normalisation (AFNOR).

Préparation par lot

Préparation officinale réalisée à l'avance répartie dans plusieurs unités de conditionnement et destinée à plusieurs personnes.

Préparatoire

Local adapté et réservé à l'exécution et au contrôle des préparations.

Procédures

Instructions écrites qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre, ou les mesures à appliquer dans un domaine donné, en rapport direct ou indirect avec la préparation.

Produit officinal divisé = POD

Toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la Pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente.

Produit fini ou terminé

Produit qui a suivi toutes les phases de préparation jusqu'au conditionnement inclus; après acceptation, c'est le médicament prêt pour la dispensation.

Produit semi-ouvré ou vrac

Produit obtenu à l'issue des différentes étapes de préparation de la forme pharma-

ceutique qui précèdent la répartition dans l'article de conditionnement primaire.

Qualification

Opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement, utilisé pour la préparation ou le contrôle, donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

Quarantaine

Situation de toute matière première, article de conditionnement ou produit qui ne peut être utilisé avant d'avoir fait l'objet d'une acceptation (libération de lot).

Registre des matières premières

Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.

Registre des préparations

Ce terme vise, dans l'ensemble du présent document, un livre registre tel qu'il est défini à l'article R. 5092 du Code de la santé publique.

Sous-traitance

Exécution par une personne ou un organisme indépendant, *le sous-traitant*, d'une opération ou d'une vérification pour le compte d'une personne ou d'un organisme, *le donneur d'ordre*.

C'est en 1988 que les premières « **Bonnes Pratiques de Préparations Officinales** » ont été éditées et publiées au Bulletin Officiel n° 88-7 bis. Depuis cette date, de nombreuses modifications sont apparues aussi bien sur le plan réglementaire que sur le plan de la pratique quotidienne.

Des enquêtes régionales auprès des pharmaciens ont été réalisées dans le but de faire le point sur la place qu'occupent les préparations et aussi de connaître avec plus de précision les principales préparations fabriquées à l'officine. En effet, l'acte de préparation conserve toute sa valeur et toute son importance à l'officine comme à l'hôpital. L'exécution d'une préparation répond à un **besoin de santé publique** et correspond à un **acte pharmaceutique**.

Aujourd'hui, les préparations les plus nombreuses réalisées par les pharmaciens sont celles qui répondent à une prescription médicale. Ce sont des préparations destinées à une personne donnée. L'exécution d'une telle préparation est un devoir pour le pharmacien et répond de droit à ses attributions. Il ne peut s'y soustraire qu'en raison d'impossibilités légales ou par défaut de moyens adaptés. Dans ce cas, la soustraction peut être une solution à envisager avec le partage des responsabilités qu'elle implique.

Des préparations par lot, destinées à plusieurs personnes, peuvent être fabriquées et conditionnées par le pharmacien pour être dispensées dans son officine.

C'est dans ce contexte que l'ADRAPHARM a souhaité énoncer ses propres recommandations afin d'aider les pharmaciens à s'engager dans une démarche qualité. Ont été pris en compte les nouveaux textes législatifs et réglementaires, et en particulier la loi du 1^{er} juillet 1998 sur la Sécurité Sanitaire des produits destinés à l'homme, les pratiques effectives et l'évolution de celles-ci.

Le document réalisé se veut aussi simple et clair que possible pour être facilement utilisable au sein du préparatoire.

L'Ordre national des pharmaciens a tenu à apporter son soutien à la réalisation de ce document.