

ANSM

Bonnes Pratiques de Préparation

Edition 2019

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	7
CHAPITRE 1 : MANAGEMENT DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	14
PRINCIPES	14
SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	14
BONNES PRATIQUES DE PREPARATION.....	14
CONTROLE DE LA QUALITE	15
REVUE QUALITE DES PREPARATIONS	15
APPRECIATION DU RISQUE DE LA PREPARATION.....	16
CHAPITRE 2 : PERSONNEL.....	18
PRINCIPES	18
GÉNÉRALITÉS.....	18
RESPONSABILITES	18
FORMATION.....	19
HYGIÈNE ET SECURITE DU PERSONNEL.....	19
CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL	21
PRINCIPES	21
GÉNÉRALITÉS.....	21
LOCAUX ET ZONES	21
LOCAUX ET ZONES DE PRÉPARATION	22
LOCAUX ET ZONES DE CONTRÔLE	22
LOCAUX ET ZONES DE STOCKAGE.....	22
LOCAUX ET ZONES ANNEXES	23
MATÉRIELS.....	23
QUALIFICATION DU MATÉRIEL, DES EQUIPEMENTS ET DES INSTALLATIONS.....	23
CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION	25
PRINCIPES	25
GÉNÉRALITÉS ET BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES	25
PROCÉDURES GÉNÉRALES	26
RÉCEPTION	26
ECHANTILLONNAGE DES MPUP, PRÉPARATIONS TERMINÉES, ARTICLES DE CONDITIONNEMENT.....	26
PRÉPARATIONS	26
CONTRÔLES DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS TERMINÉES.....	26
ENVIRONNEMENT	26
MATÉRIELS, ÉQUIPEMENTS ET ZONES CRITIQUES	26

<i>PERSONNELS</i>	26
<i>LIBÉRATION DES PRODUITS</i>	27
<i>GESTION DES ANOMALIES, DES RETOURS, DES RÉCLAMATIONS ET DES RAPPELS DE PREPARATION</i>	27
<i>SIGNALEMENT (ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE, PHARMACOVIGILANCE, INFECTIONS NOSOCOMIALES)</i>	27
CONSTITUTION DU DOSSIER DE PREPARATION	27
<i>VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION (ANNEXE II PARTIE 1)</i>	27
<i>SPÉCIFICATIONS ET INSTRUCTIONS DE LA PRÉPARATION ET DE SON CONDITIONNEMENT (ANNEXE II PARTIE 2)</i>	27
<i>CONTRÔLES EN COURS ET EN FIN DE PREPARATION (ANNEXE II PARTIE 3)</i>	28
CONSTITUTION DU DOSSIER DE LOT	28
AUTRES DOCUMENTS	29
ARCHIVAGE	30
 CHAPITRE 5 : OPERATIONS CONDUISANT A LA REALISATION D'UNE PREPARATION	31
PRINCIPES	31
GÉNÉRALITÉS	31
PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES	32
VALIDATION	32
MATIÈRES PREMIÈRES A USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP) ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	33
<i>MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE</i>	33
<i>ARTICLES DE CONDITIONNEMENT</i>	33
OPERATIONS DE PREPARATION	33
<i>DISPOSITIONS GÉNÉRALES</i>	33
<i>DISPOSITIONS PRÉLIMINAIRES</i>	34
<i>MISE EN ŒUVRE DES MPUP</i>	34
<i>RÉALISATION DE LA PRÉPARATION</i>	34
OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT	35
ACHEMINEMENT DES PREPARATIONS	35
REATTRIBUTION DES PREPARATIONS TERMINEES	35
 CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE	37
PRINCIPES	37
RÉFÉRENTIELS	37
ORGANISATION	38
<i>GÉNÉRALITÉS</i>	38
<i>LOCAUX</i>	38
<i>PERSONNEL</i>	38
<i>ÉQUIPEMENT ET MATÉRIEL</i>	38
<i>ÉTALONS DE RÉFÉRENCE, RÉACTIFS ET SOLUTIONS TITRÉES</i>	39
<i>DOCUMENTATION SPÉCIFIQUE AUX OPÉRATIONS DE CONTRÔLE</i>	39

CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ..	39
<i>GÉNÉRALITÉS.....</i>	<i>40</i>
<i>ORIENTATION DES CONTRÔLES EN FONCTION DE LA SÉLECTION DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP)</i>	<i>40</i>
<i>DATE DE PÉREMPTION ET/OU DATES DE RE-CONTRÔLES DES MPUP</i>	<i>42</i>
<i>ARTICLES DE CONDITIONNEMENT.....</i>	<i>42</i>
CONTRÔLE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES.....	42
ECHANTILLONS POUR ÉCHANTILLOTHÈQUE	43
STRATEGIE DU CONTRÔLE LIBÉRATOIRE.....	43
PRÉCISIONS SUR L'ÉCHANTILLONNAGE EN VUE DE LA RÉALISATION DES CONTRÔLES	44
CONTRÔLE DE LA STABILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS TERMINÉES	44
 CHAPITRE 7 : ACTIVITÉS EXTERNALISÉES : ACTIVITÉS DE SOUS-TRAITANCE	 46
PRINCIPES	46
GÉNÉRALITÉS.....	46
LE DONNEUR D'ORDRE	46
LE SOUS-TRAITANT : LE PRESTATAIRE	47
LE CONTRAT	47
CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES OPÉRATIONS DE PRÉPARATION	47
CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES CONTRÔLES.....	48
CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES TRANSPORTS	48
AUTRES SOUS-TRAITANCES POUR LES PRESTATAIRES RÉALISANT DES PRÉPARATIONS.....	49
 CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS ET RAPPELS DE PRÉPARATIONS	 50
PRINCIPES	50
RÉCLAMATIONS.....	50
RAPPELS DE PRÉPARATIONS.....	50
 CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION	 51
PRINCIPES	51

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE I : AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET REGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION D'UNE PREPARATION PHARMACEUTIQUE	52
ANNEXE II : DOSSIER DE PREPARATION.....	48
<i>PARTIE 1 : VALIDITE TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PREPARATION</i>	<i>50</i>
<i>PARTIE 2 : LA PREPARATION ET SON PROCEDE</i>	<i>58</i>
<i>PARTIE 3 : SPÉCIFICATIONS, CONTRÔLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITE DE LA PREPARATION</i>	<i>61</i>
ANNEXE III : CATEGORIES DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES : EXEMPLE DE DEMARCHE D'EVALUATION DES RISQUES.....	64
ANNEXE IV : LISTE NON EXHAUSTIVE DE SITUATIONS DIFFICILES D'UTILISATION DE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DECONDITIONNEES	68

TABLE DES LIGNES DIRECTRICES

LIGNE DIRECTRICE COMMUNE PUI ET OFFICINES	72
LD1 : PREPARATION DE MEDICAMENTS STERILES	73
Principes	73
Généralités.....	73
Locaux et équipements	76
Matériels	83
Personnel.....	83
Préparation et conditionnement	85
Contrôle de qualité	87

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent guide. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

Analyse de risque	Le risque fait partie de toute activité humaine. Dans ce contexte, une démarche de gestion des risques vise à réduire à un niveau acceptable les risques d'événements indésirables ou de non-conformité liés à l'activité de préparation. Les principales étapes d'une démarche de gestion des risques comprennent notamment : la mise en place d'une démarche formalisée de gestion des risques intégrée au quotidien dans la gouvernance (et la gestion) de la structure dans laquelle travaillent les professionnels concernés, le repérage et l'identification des risques d'événements indésirables dans le processus de préparation. Cela est réalisé en essayant d'identifier à la fois ceux qui pourraient se produire (c'est l'approche dite a priori ou proactive), et d'autre part ceux qui se sont déjà produits (c'est l'approche dite a posteriori ou réactive), l'analyser de ces risques en termes de gravité et de fréquence et déterminer leurs causes et leurs conséquences. Puis les hiérarchiser afin de les prioriser, traiter les risques jugés non acceptables, c'est à dire imaginer les solutions, le plus souvent sous formes de barrières de sécurité, susceptibles d'empêcher la survenue des événements indésirables redoutés ou à défaut d'en limiter leurs conséquences, assurer le suivi et l'évaluation de la démarche dont notamment les risques résiduels. Dans ce contexte, une démarche de gestion des risques, qui vise à réduire à un niveau acceptable les risques d'événements indésirables associés aux soins, doit être mise en place.
Analyse pharmaceutique	L'analyse pharmaceutique de d'une ordonnance ou l'analyse pharmaceutique liée à une demande de médicament à prescription médicale facultative fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses.
Anomalie	Ecart imprévu pendant une étape de fabrication ou de contrôle
Appréciation du rapport bénéfice/risque	Evaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament (mesurés pour un utilisateur donné ou estimés pour une population)
Article de conditionnement	Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.
Assurance de la qualité	Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle 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.
Bilan comparatif	Rapprochement des données collectées au début et à la fin d'un processus afin de les comparer et de valider une ou plusieurs opérations.
Campagne	Période de production programmée et limitée dans le temps, mettant en œuvre des mesures organisationnelles et techniques limitant la contamination croisée,
CEP	Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne ; ce certificat apporte l'assurance de la capacité de la monographie spécifique de la Pharmacopée européenne à couvrir la qualité et le profil d'impuretés d'une substance active ou d'un excipient de source donnée. L'EDQM a établi un concept nommé Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP). Le fabricant d'un principe actif peut demander ce certificat auprès de l'EDQM. L'application doit contenir une description complète de la synthèse chimique de la substance et mentionner toutes les impuretés et impuretés

	potentielles. Si le fabricant peut démontrer que la qualité de la substance est régulée par la monographie de la Ph. Eur, l'EDQM accorde un CEP.
CIPH	Code d'Identification d'une Préparation Hospitalière. Ce code, attribué par l'ANSM, permet d'identifier sans ambiguïté une préparation hospitalière et d'assurer sa traçabilité.
CMR (substance)	Substance Cancérigène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction selon le Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.
Conditionnement	Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit en vue de devenir une préparation terminée. Note : le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme un produit intermédiaire.
Conditionnement primaire	Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.
Contamination	Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.
Contamination croisée	Contamination d'un produit par un autre.
Date de péremption	Date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une substance active, spécifiant la durée pendant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.
Date limite d'utilisation	Durée pendant laquelle un médicament peut être utilisé ou administré après la 1ère ouverture du conditionnement primaire.
Date de recontrôle	Date à laquelle un lot de MPUP doit être ré-analysé de manière exhaustive afin que le lot puisse voir sa date de péremption augmenter si les contrôles sont conformes aux spécifications déterminées par le fournisseur ou le producteur. L'extension de cette date de péremption repose sur des études de stabilité.
Déconditionnement	Ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire.
Dispensation	Acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments «l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.» (article R. 4235-48 du code de la santé publique)
Donneur d'ordre	Confie à un prestataire la réalisation de tout ou partie du processus de réalisation de préparations pharmaceutiques (inclus la notion de contrôle par exemple ou de transport). Il est responsable de la dispensation de la préparation ayant fait l'objet de sous-traitance.
Dossier de lot	Elément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot est un dossier unique qui contient ou fait référence à toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en œuvre, au conditionnement, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, aux rappels, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.

Dossier de préparation	Dossier de référence initial contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la préparation, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots de la préparation.
Durée de validité	Durée pendant laquelle une matière première, un produit intermédiaire ou un réactif peut être utilisé pour autant que les conditions de conservation aient été observées. Lorsque que la durée de validité est dépassée, le produit ne peut être utilisé que si une nouvelle analyse démontre qu'il est encore conforme aux exigences.
Echantillonnage	Prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse complète.
Echantillonthèque	Ensemble des échantillons de matières premières et de préparations terminées selon les dispositions du présent guide.
Equivalent pharmaceutique	Médicament ayant les mêmes substances actives, quels que soient les excipients utilisés, une indication identique ou analogue, une activité et une posologie équivalente, et une voie d'administration identique ou similaire.
Enregistrement	Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données sécurisé.
Etalonnage	Démonstration qu'un instrument ou qu'un appareil particulier fournit des résultats à l'intérieur de limites spécifiées par comparaison avec ceux fournis par une référence ou un standard de référence traçable sur une gamme de mesures appropriée. A ne pas confondre avec le « calibrage » qui est le repositionnement de chaque repère d'un instrument de mesure aux valeurs de l'étalon de référence.
Evaluation du risque	Identification des dangers potentiels, puis analyse et évaluation des risques associés à une exposition à ces dangers,
Exception justifiée	Il est possible de déroger à la règle dès lors que les circonstances imposent une approche différente et à la condition que la solution proposée apporte un niveau d'adéquation et de sécurité sanitaire au moins équivalent et motivé par le pharmacien responsable.
Excipient à effet notoire	Tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. (R5121-1. 8)
Faisabilité	Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques.
Fiche de poste	Document regroupant les exigences requises pour tenir un poste (diplômes, compétences techniques et managériales), les activités du titulaire du poste (position dans l'organisation, nature et étendue des activités, problématique générale et cadre de réflexion) ainsi que la finalité du poste (champ d'action, responsabilités, efficacité recherchée, résultats attendus, objectifs) au sein d'une organisation (contribution globale c'est-à-dire la résultante des produits et charges relatifs au poste).
Formulation	Mise au point d'une formule appropriée (comprenant matières premières, procédé, etc) apportant l'assurance que le patient recevra la préparation pharmaceutique adéquate, présentée sous une forme galénique convenable qui possède la qualité exigée et reste stable et efficace pendant la durée requise.
Gestion de la qualité	Ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux préparés sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (Décision ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication).
Impureté	Dans une substance pour usage pharmaceutique, tout composant autre que l'entité chimique définie comme étant la substance.
Installation	Système de production et de distribution (Ex : système de traitement d'air, d'eau)

Instruction	Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent des procédures par le fait qu'en général elles ne concernent qu'une opération précise, un service, une machine ou une personne.
Libération	Décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.
Lot	Quantité définie d'une MPUP, d'articles de conditionnement et de produit, permettant de réaliser une préparation en une opération ou en plusieurs séries d'opérations, telles qu'elles puissent être considérées comme homogènes (c'est-à-dire identiques les unes par rapport aux autres). • <u>Notes</u> : - L'homogénéité est <u>notamment</u> évaluée en fonction du process de préparation (ex. gélules) : - o Opération de pesée - o Opération de mélange - o Opération d'arasage - o Opération de conditionnement - 1 lot de préparation terminée peut être composé de 1 ou plusieurs unités considérées comme homogènes. Une préparation magistrale pour un seul patient peut correspondre à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formule identique dont la préparation est commune peuvent constituer un lot ; une préparation hospitalière ou officinale peut également correspondre à un lot. - Les préparations réalisées avec un procédé identique et aboutissant à une préparation terminée ayant des spécificités identiques ne pourra être appelé lot que si les unités sont démontrées comme homogènes. C'est pourquoi pour cette organisation de production (comme l'utilisation des « robots » pour la fabrication de préparations stériles) et si un risque existe d'une non-homogénéité des unités les unes par rapport aux autres alors : • L'utilisation de sous-lots peut être envisagée afin d'échantillonner et de contrôler le lot de façon à confirmer son homogénéité. • Chaque préparation (unité) peut être considérée comme 1 lot - Le nombre maximal d'unités par lot qui peut être réalisé doit garantir que l'impact d'un lot porte sur un nombre limité de patients. Ce nombre est variable mais ne devra pas impacter plus de 250 patients sur une période d' 1 mois. <i>Exemple de calcul pour les formes en dose unitaire : posologie journalière usuelle * 1 mois * n patient(s) (avec n < à 250) = nombre d'unité par lot</i>
Matière première à usage pharmaceutique (MPUP)	Tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés).
Matériel	Ensemble des objets et instruments utilisés en vue d'une opération donnée
Mode opératoire	Voir « Instruction ».
Numéro de lot	Combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles et/ou de caractères spéciaux qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.
Pharmacopée	Ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française. (Article L.5112-1 CSP)
Préparation (acte de)	Terme désignant toutes les opérations de préparation et de conditionnement (y compris étiquetage et ré-étiquetage)

Préparation pharmaceutique	Médicament, généralement constitué de substance(s) active(s) éventuellement combinées à un/des excipient(s), qui est formulé et mis en forme pharmaceutique de façon à être adapté à l'usage qui en est prévu, si nécessaire après reconstitution, et qui est présenté dans un récipient approprié, convenablement étiqueté. Une préparation pharmaceutique est réalisée pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients conformément à la législation. Les préparations pharmaceutiques se divisent en 2 catégories : • les préparations extemporanées, qui sont préparées individuellement pour un patient ou un groupe de patients spécifique et délivrées après leur préparation, • les préparations stockées, qui sont préparées à l'avance et conservées jusqu'à réception d'une demande de délivrance. Le CSP décrit 3 sortes de préparations : préparation magistrale, préparation hospitalière et préparation officinale (L5121- 1).
Préparatoire	Emplacement adapté, réservé et pouvant être séparé pour l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la PUI.
Prestataire	Etablissement en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par un donneur d'ordre.
Procédure	Manière spécifiée d'accomplir une activité. Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme « procédure écrite ». Une procédure écrite comporte généralement : • l'objet et le domaine d'application d'une activité ; • ce qui doit être fait et qui doit le faire ; • quand, où et comment cela doit être fait ; • quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés ; • comment cela doit être maîtrisé et enregistré. La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.
Processus	Toute activité utilisant des ressources (personnel, finances, installations, équipements, techniques et méthodes) et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie, peut être considérée comme un processus. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.
Préparation terminée	Médicament qui a subi tous les stades de la réalisation de la préparation, y compris le conditionnement final.
Produit intermédiaire	Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir une préparation terminée.
Protocole	Donne des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières.
Qualification	Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.
Quarantaine	Situation des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations en cours ou terminées, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus
Rappel de lot	Décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de préparations et procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision.
Réattribution d'une préparation terminée	Dispensation d'une préparation à un patient alors qu'elle était initialement destinée à un autre patient. Les préparations retournées directement par les patients sont exclues de la réattribution. La réattribution s'appuie sur une nouvelle prescription.

Reconstitution	Manipulation permettant l'utilisation ou l'administration d'un médicament. Les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché, délivrée par une agence de sécurité du médicament compétente, sont reconstitués conformément aux instructions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice d'information du patient, ou dans le protocole du médicament expérimental. Lorsqu'elle est réalisée en pharmacie, elle respecte les présentes BPP.
Registre des matières premières	Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.
Responsable assurance qualité	Personne chargée de s'assurer de la mise en place et du bon fonctionnement du système qualité.
Retour	Renvoi d'une préparation à la pharmacie, que la préparation présente ou non un défaut de réalisation.
Risque	Combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.
Sous-lot	A certains stades, il peut être nécessaire de diviser le lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisé par son homogénéité escomptée.
Sous-traitance	Exécution par un tiers dénommé le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre, dans le cadre d'un contrat écrit.
Spécification	Exigences définies concernant les caractéristiques physiques, chimiques et éventuellement biologiques des matières premières, articles de conditionnement et des produits intermédiaires et finis. Les produits sont déclarés en « conformité avec les spécifications » lorsque, contrôlés selon les méthodes répertoriées, ils répondent aux critères d'acceptation qui leur sont applicables.
Stérilisation de contact	Bio-décontamination de surface par voie aérienne utilisant un agent stérilisant dont l'efficacité stérilisatrice (réduction de 6 log sur un germe approprié) est « prouvée/validée/qualifiée ».
Stérilisation terminale	Procédé validé permettant d'obtenir un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à 10^{-6} (adapté de Ph. Eur. 5.1), la stérilisation du produit ayant lieu dans son récipient final.
Stérilité	La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée.
Système qualité	Système qualité pharmaceutique : Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité.
Système informatique	Ensemble de composants matériels et leurs logiciels associés, conçus et assemblés pour réaliser une fonction spécifique ou un groupe de fonctions. La sécurité des systèmes informatiques doit être prise en compte dans la politique qualité de l'établissement.
Traçabilité	Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un processus au moyen d'informations et d'identifications enregistrées (comme par exemple le registre ordonnancier des préparations).
Validation	Programme documenté que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés, et qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.
Zone d'atmosphère contrôlée	Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières de l'air sont maîtrisées.

CHAPITRE 1 : MANAGEMENT DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

PRINCIPES

- 1.1 Afin de protéger la santé humaine, les préparations pharmaceutiques¹ sont réalisées de façon à garantir une qualité constante, appropriée à leur usage. Pour atteindre cet objectif elles sont réalisées en conformité avec les exigences définies dans le présent texte.
- 1.2 Les pharmacies à usage intérieur et les pharmacies d'officine disposent d'un système d'assurance qualité qui intègre l'ensemble des règles de bonnes pratiques présentées dans ce texte. Ce système est documenté et contrôlé et son efficacité est surveillée.
- 1.3 Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de préparation et de la gestion du risque sont étroitement liés. Ils sont décrits ci-après en vue d'insister sur leurs relations réciproques et sur leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des préparations pharmaceutiques.

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

- 1.4 La gestion de la qualité est un concept large qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, avoir une influence sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les préparations sont conformes aux spécifications attendues, et de qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. La gestion de la qualité intègre ces Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).
- 1.5 Le système d'assurance qualité est soumis à une évaluation de son efficacité, et de son adéquation entre le présent texte et les pratiques mises en œuvre :
 - un système documentaire est mis en place et maîtrisé ;
 - les préparations sont formulées et réalisées selon l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques ;
 - les procédés de préparation et de contrôle sont clairement décrits et les règles figurant dans le présent texte sont appliquées ;
 - les préparations ainsi réalisées n'entrent dans le circuit de dispensation qu'une fois réalisées, contrôlées et libérées conformément aux procédures établies ;
 - des dispositions sont prises pour garantir la qualité de ces préparations jusqu'à leur date de péremption et leur délai limite d'utilisation après ouverture.

BONNES PRATIQUES DE PREPARATION

- 1.6 Les BPP constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les préparations pharmaceutiques sont fabriquées et contrôlées de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et leurs spécifications.
- 1.7 Les BPP s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. Les exigences fondamentales des BPP sont les suivantes :
 - le personnel est qualifié et formé à la fonction qu'il occupe; les responsabilités et les compétences sont clairement définies ;
 - les locaux et équipements sont appropriés et adaptés aux préparations à réaliser ;
 - tous les facteurs influençant la qualité des préparations sont évalués et sont décrits dans des documents appropriés ;
 - tout procédé de préparation respecte le présent texte. Toutes les étapes requises par les procédures sont documentées. Les dossiers de lot sont établis de manière à permettre la traçabilité complète du lot de la préparation concernée jusqu'à sa libération et sa dispensation aux patients, en tenant compte des dispositions décrites au chapitre 7 si l'activité est externalisée ;

¹ Définies à l'article L5121-1 du CSP

- la manipulation, le transport et le stockage des matières premières et des articles de conditionnement se déroulent de façon à garantir leur qualité pendant toute leur durée de validité ;
- la qualité des produits obtenus est évaluée et satisfait aux exigences ; l'évaluation est documentée et inclut :
 - un examen et une évaluation des documents de préparation ;
 - des contrôles qualité ;
 - une comparaison entre les résultats des contrôles qualité et les spécifications exigées ;
 - une évaluation des écarts éventuels.
- les lots ne sont libérés qu'après vérification et attestation de leur conformité aux spécifications requises ;
- les réclamations concernant les préparations pharmaceutiques, les Matières premières à Usage Pharmaceutiques (MPUP) et les articles de conditionnement sont examinées et étudiées afin de prendre les mesures correctives adaptées.

CONTROLE DE LA QUALITE

- 1.8 Le contrôle de la qualité fait partie des BPP ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les contrôles qualité nécessaires et appropriés sont réellement effectués. Les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les préparations utilisées pour la réalisation d'autres préparations et les préparations terminées ne sont libérées qu'après vérification de leur qualité et de leur conformité aux spécifications.
- 1.9 La nature du contrôle de la qualité est définie et justifiée en fonction de l'analyse de risque réalisée pour la préparation concernée.

REVUE QUALITE DES PREPARATIONS

- 1.10 Pour les préparations présentant un risque élevé (cf. Annexe III), des revues qualités périodiques des préparations sont menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications initialement décrites dans le dossier de préparation (cf. Annexe II) pour les matières premières, les produits intermédiaires et les préparations terminées. Ces revues permettent de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter aux produits et aux procédés. Elles alimentent l'analyse globale du risque lié à la préparation et sont normalement menées et documentées selon une périodicité appropriée et justifiée. Elles prennent en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment le suivi des éléments suivants :
- les matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour la préparation, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
 - les résultats des contrôles qualité des préparations terminées ;
 - les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
 - les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
 - les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
 - les retours, réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
 - la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de préparation ou aux équipements ;
 - la qualification des principaux équipements et de leur utilité, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés ;
 - les contrats et/ou cahiers des charges et/ou des plannings de maintenance techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

APPRECIATION DU RISQUE DE LA PREPARATION

- 1.11 L'appréciation du rapport bénéfice/risque permet d'évaluer les dangers potentiels et sert de base pour décider si des mesures de réduction des risques sont à appliquer, ou si le risque existant peut être accepté.
- 1.12 Quel que soit le risque associé à la réalisation d'une préparation et préalablement à sa réalisation, une analyse pharmaceutique² de la préparation est réalisée par le pharmacien qui reçoit la demande. Un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire est proposé (cf. Annexe I).
- 1.13 Une évaluation de la valeur ajoutée et de la faisabilité technique de la préparation est réalisée.
- La valeur ajoutée est estimée en considérant pour chaque préparation notamment :
 - l'intérêt pharmaco-thérapeutique ;
 - la meilleure acceptabilité possible pour une observance renforcée ;
 - l'appréciation du bénéfice/risque.
 - La faisabilité technique est estimée en considérant pour chaque préparation :
 - la présence des procédures générales et de modes opératoires ;
 - la présence de matériel et locaux conformes à la réalisation de la forme pharmaceutique ;
 - la présence d'un personnel formé ;
 - une analyse de la formule de la préparation.
- 1.14 D'un point de vue pratique, un dossier de préparation en trois parties est à rédiger afin de regrouper toutes les informations nécessaires au bon déroulement de la préparation (cf. Annexe II)
- 1.15 La valeur ajoutée de la demande de préparation est estimée et décrite dans la partie 1 du dossier de préparation (cf. Annexe II partie 1). Cette analyse technico-réglementaire est un préalable nécessaire à la prise de décision de réalisation de la préparation. Les questions essentielles portent sur :
- les renseignements concernant la préparation ;
 - le positionnement dans l'arsenal thérapeutique (justification de l'intérêt pharmaco-thérapeutique) ;
 - la valeur ajoutée de la préparation ;
 - l'évaluation du risque de la préparation ;
 - la faisabilité technique.

Les éléments relatifs à la prise de décision de la réalisation de la préparation ou de sa sous-traitance sont documentés.

La partie 1 du dossier de préparation est à renseigner par le pharmacien qui souhaite réaliser la préparation.

- 1.16 L'évaluation du risque de la préparation permet de définir les niveaux d'exigences adaptés à la réalisation de cette dernière. Cette évaluation prend en compte notamment : la substance active, la voie d'administration, la forme pharmaceutique, les opérations pharmaceutiques réalisées, le nombre de patients potentiels pour lesquels la préparation est réalisée.

Un tableau permettant une catégorisation des préparations pharmaceutiques est présenté (cf. Annexe III).

La classification des préparations en 3 catégories facilite l'application des conditions requises pour l'exécution et le contrôle des préparations.

Elle permet de discriminer les préparations susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé : risque faible, risque moyen et risque élevé, en fonction des paramètres critiques de la préparation.

Le niveau de production annuel est un facteur susceptible de minorer ou de majorer le risque au regard de l'effectif du groupe de patients amenés à recevoir la préparation.

² Cf. article R4235-48 du CSP

- 1.17 Une préparation n'est entreprise qu'après vérification par le pharmacien de sa conformité aux textes en vigueur (notamment au regard de certaines décisions d'interdiction ou de restriction de préparation ou d'inscription sur la liste des substances vénéneuses). Dans le cas où une préparation est inscrite au Formulaire national de la Pharmacopée, le pharmacien se conforme à la monographie en vigueur.
- 1.18 Si la décision de donner l'ordre de réaliser la préparation est prise par le pharmacien, les éléments suivants sont documentés :
- la description du procédé de préparation, y compris les contrôles effectués le cas échéant ;
 - la documentation relative au développement galénique (information sur d'éventuel lot pilote, recherche bibliographique...) de la préparation ;
 - l'étiquetage et les éventuelles informations liées aux modalités d'administration de la préparation.
- Cette documentation est adaptée à la catégorie de la préparation.
- 1.19 Si le pharmacien n'est pas en mesure de réaliser la préparation alors que celle-ci est considérée justifiée, il la sous-traite selon la réglementation en vigueur et dans les conditions prévues par le présent texte.
- 1.20 Le pharmacien refuse de réaliser et de dispenser une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques et/ou que celle-ci est dangereuse au regard de l'appréciation du risque décrit ci-dessus.
- 1.21 En cas d'impossibilité de réalisation de la préparation, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.
- 1.22 Pour le cas des demandes exceptionnelles de préparations en urgence, une évaluation du risque, ainsi qu'une fiche d'instruction de préparation, sont réalisées. Les éléments du dossier de préparation sont complétés *a posteriori*. Dans tous les cas, un dossier de lot accompagnera la préparation.

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

PRINCIPES

- 2.1 La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la réalisation des préparations, reposent sur l'implication de l'ensemble du personnel. Pour cette raison, la pharmacie dispose d'un personnel qualifié, en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles sont clairement définies et comprises par les intéressés et l'ensemble de l'équipe. Tous les membres du personnel ont connaissance des principes d'assurance qualité qui les concernent ; il convient de leur assurer une formation au poste de travail et une formation continue permettant notamment, de connaître les instructions d'hygiène et de sécurité en rapport avec l'activité exercée.

GÉNÉRALITÉS

- 2.2 La réalisation de la préparation est menée, sous la responsabilité du pharmacien, par des personnes compétentes et qualifiées³, et suivant une formation continue adaptée aux tâches réalisées conformément aux textes en vigueur.
- 2.3 Le niveau de formation des membres du personnel est adapté aux tâches qu'ils effectuent.
- 2.4 Le personnel a accès à toute la documentation nécessaire relative à son activité.
- 2.5 Le pharmacien a la responsabilité de la décision de la réalisation des préparations.
- 2.6 En cas d'absence du pharmacien responsable des préparations, il s'assure de son remplacement par un pharmacien présentant des qualifications de niveau équivalent. Les remplaçants prennent connaissance des tâches qui leur sont attribuées et sont informés de l'engagement de leur responsabilité.
- 2.7 L'établissement dispose d'un effectif suffisant en personnel qualifié et réévalué régulièrement pour assurer, en toutes circonstances, les achats, le stockage, la production, le contrôle, la libération des préparations pharmaceutiques, les tâches d'entretien, de maintenance et de suivi des équipements et des locaux. Certaines de ces opérations peuvent être sous-traitées dans les conditions prévues au chapitre 7.
- 2.8 Un organigramme présentant les liens hiérarchiques et fonctionnels est établi pour l'organisation du secteur de préparation et de contrôle au sens des chapitres 5 et 6.
- 2.9 Les tâches et les domaines de responsabilité des membres du personnel sont détaillés par écrit dans des fiches de de poste et/ou de fonction.
- 2.10 Certaines tâches peuvent être déléguées à des personnes présentant des qualifications équivalentes.
- 2.11 Tout le personnel entrant dans les zones de préparation, de contrôle et de stockage respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène.

RESPONSABILITES

- 2.12 Le pharmacien est responsable de l'observation des règles des BPP et de la qualité des préparations réalisées. Il est donc responsable notamment :
- de tâches liées au management du système qualité :
 - l'élaboration et la validation du dossier de préparation ;
 - l'approbation des procédures et des modes opératoires, y compris les modifications ;
 - la surveillance et le contrôle de l'environnement de préparation ;
 - l'hygiène et la sécurité dans les locaux ;
 - la validation des procédés ;
 - Le suivi et l'adéquation de la formation requise pour le personnel ;

³ Au sens du CSP

- le choix et la surveillance des conditions de stockage, des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, et les préparations terminées ;
 - le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de préparation ;
 - la participation à des revues qualité ;
 - la mise en œuvre d'une procédure efficace de communication est en place pour remonter les problèmes de qualité en temps utile aux personnes appropriées ;
 - l'archivage des dossiers ;
 - la sélection des fournisseurs, des sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées.
- de tâches liées à la réalisation de la préparation :
 - s'assurer que les préparations sont réalisées et stockées en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;
 - approuver les instructions concernant les opérations de réalisation de la préparation et vérifier leur stricte exécution ;
 - s'assurer que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée ;
 - s'assurer de l'entretien des locaux et des équipements ainsi que de leur qualification ;
 - s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées.
 - de tâches liées au contrôle de la qualité :
 - accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les préparations terminées ;
 - s'assurer que tous les contrôles requis ont été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
 - s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées.

Les autres tâches du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 6.

- 2.13 Lorsque le pharmacien responsable des préparations n'est plus en mesure d'assurer sa responsabilité, il en informe immédiatement la personne physique ou morale qui exploite l'établissement. Le directeur de l'ARS peut également en être informé.

FORMATION

- 2.14 Les membres du personnel ont reçus, selon les textes en vigueur, une formation initiale, appropriée aux tâches qui leur sont attribuées et suivent un parcours de formation.
- 2.15 Une formation est donnée à tout le personnel appelé à entrer dans les locaux de préparation (personnel d'entretien inclus).
- 2.16 Une formation particulière est réalisée pour adapter les connaissances et les compétences du personnel affecté aux tâches nécessitant une formation spécifique, comme par exemple, la réalisation de préparations stériles, la manipulation de produits à risque, le contrôle et la maintenance (y compris le nettoyage) de l'environnement.
- 2.17 La formation du personnel est documentée et réévaluée périodiquement. Elle peut être organisée au sein de l'établissement ou par des organismes de formation habilités.

HYGIÈNE ET SECURITE DU PERSONNEL

- 2.18 Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène sont établis et adaptés aux différents besoins du personnel. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises, et observées de façon stricte, notamment pour toute personne appelée à pénétrer dans les zones de préparation et de contrôle. Le personnel est formé aux règles d'hygiène et de sécurité.
- 2.19 Des procédures relatives à l'hygiène du personnel, au port de vêtements et chaussures de travail adaptés sont établies en fonction des travaux à effectuer.

- 2.20 Il convient de s'assurer de l'absence de risque de contamination, tant pour le personnel que pour la préparation.
- 2.21 Des mesures appropriées évitent la contamination par contact direct entre les mains de l'opérateur et le produit. Le port de gants est recommandé.
- 2.22 Pour les préparations de catégorie 1, l'utilisation d'une tenue adaptée et propre est obligatoire, incluant le port de la charlotte.
- 2.23 Pour les préparations de catégories 2 et 3, le port de la charlotte, l'utilisation de sur-chaussures et d'une sur-blouse ; ou d'une tenue dédiée à la zone de préparation est obligatoire. L'utilisation de cache-barbe est, le cas échéant, recommandée.
- 2.24 Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone de préparation.
- 2.25 Les équipements de protection individuelle sont adaptés et mis à disposition en nombre suffisant pour le personnel. Leur utilisation est décrite ainsi que leurs conditions de changements ou de retrait.
- 2.26 Il est de la responsabilité du pharmacien en charge de l'activité de préparation de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir une influence sur la qualité de la préparation réalisée lui soit signalée. Il prend alors les dispositions nécessaires pour y remédier.
- 2.27 Dans les zones de préparation et de stockage, il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac, ou des effets personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique est prohibée dans les zones de préparation et dans toute zone où les préparations pourraient être affectées.
- 2.28 Les exigences particulières spécifiques à la réalisation de certains groupes de préparations, comme les préparations stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières.

CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPES

- 3.1 Les locaux et les équipements sont adaptés aux opérations à effectuer. Ils permettent de prévenir toute atteinte à la qualité des produits.
- 3.2 L'utilisation d'équipements de protection collective et d'équipements de protection individuels permet de garantir la protection du personnel.

GÉNÉRALITÉS

- 3.3 Les locaux et les équipements sont conçus, construits, aménagés, utilisés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer et à réduire les risques d'erreur. Les locaux et équipements sont adaptés au type de préparation à effectuer et aux risques liés aux substances manipulées. Leur taille et leur nombre sont suffisants pour permettre un déroulement logique et cohérent des opérations et une séparation appropriée des activités. Le principe de « marche en avant » est à privilégier.
- 3.4 Des programmes de qualification, de contrôle et de maintenance des locaux et des équipements susceptibles d'intervenir sur la qualité des préparations sont définis notamment pour :
 - les systèmes de traitement d'air et d'eau (servant à la réalisation des préparations) ;
 - les principaux équipements notamment les isolateurs, les hottes à flux d'air unidirectionnel, les postes de sécurité biologique, les stérilisateurs, les automates de préparation, les pompes péristaltiques ;
 - les balances et autres instruments de mesure ;
 - les instruments de contrôles.
- 3.5 L'entretien, les maintenances et les réparations des locaux et des matériels sont réalisées sans entraîner de risque pour les personnes et les produits. Le pharmacien responsable des préparations est informé de ces opérations.
- 3.6 L'utilisation et l'entretien des locaux et des équipements permettent de minimiser les risques d'erreur et de contact avec les impuretés, tels que les contaminations croisées ainsi que les accumulations de poussières et de saletés.
- 3.7 Les sols, murs, plafonds et autres surfaces apparentes sont conçus pour permettre un nettoyage et, le cas échéant, une désinfection aisée.
- 3.8 Les opérations de lavage et de nettoyage ne doivent pas entraîner de contamination.
- 3.9 Des mesures efficaces sont prises pour éviter que des insectes et d'autres animaux ne s'introduisent dans les locaux.
- 3.10 Lorsque la qualité du matériel ou du produit exige des conditions d'environnement maîtrisées, le respect de ces conditions est contrôlé.
- 3.11 Les locaux disposent des aménagements et installations adaptés à l'hygiène, à la protection et à la sécurité du personnel compte tenu de la nature des produits détenus et manipulés.
- 3.12 Toutes les zones sont propres, rangées et éclairées de façon appropriée.
- 3.13 L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes autorisées par le pharmacien responsable des préparations.

LOCAUX ET ZONES

- 3.14 Un local est un endroit fermé par une porte ; une zone est un emplacement dédié à une tâche dans un local.
- 3.15 Pour la réalisation des préparations de catégories 1, 2 et 3 non stérile ou non CMR, l'utilisation de zones est possible.

- 3.16 Des locaux, des installations et des équipements spécifiques sont réservés aux :
- préparations non stériles ;
 - préparations stériles (hors anti-cancéreux, et CMR) ;
 - préparations à risques (stériles et non stériles) ;
 - préparations radio-pharmaceutiques ;
 - reconstitution prise en charge par une PUI des Médicaments de Thérapie Innovante ou des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP) à risque biologique.
- 3.17 La destination des locaux et de leurs différentes zones sont clairement identifiées.
- LOCAUX ET ZONES DE PREPARATION*
- 3.18 Les préparations sont réalisées dans des locaux différents et adaptés selon les caractéristiques de chaque préparation. Des installations dédiées sont exigées pour la réalisation des préparations stériles et les préparations présentant un risque pour le personnel et l'environnement (CMR, produit radiopharmaceutique).
- 3.19 Les risques de contamination varient en fonction du produit préparé. Ils sont pris en compte lors de la conception et de l'aménagement des locaux.
- 3.20 Les zones de préparation sont correctement ventilées par des installations adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 3.21 Les zones de préparation sont entretenues selon un plan de nettoyage afin d'éviter tout risque de contamination chimique et microbiologique. Les surfaces de travail sont lisses, imperméables, sans fissures et sont facilement nettoyables.
- 3.22 Le matériel et les produits sont stockés et disposés de façon à réduire le risque de confusion entre les différents produits ou leurs composants, à éviter les contaminations croisées et à diminuer le risque de s'affranchir d'une étape de préparation ou de la réaliser incorrectement.
- 3.23 L'organisation de la zone de préparation est adaptée si les productions d'une ou de plusieurs préparations sont organisées « par campagne ».
- 3.24 Les dispositions suivantes sont respectées :
- préparation des différentes formes pharmaceutiques dans des zones adaptées séparées ;
 - production « par campagne » à considérer le cas échéant ;
 - mise en œuvre d'opérations de nettoyage et de désinfection appropriées ;
 - élimination des déchets avec mise en place de filières adaptées à l'élimination des déchets selon leur dangerosité.
- 3.25 Lorsque des substances ou des produits solides et pulvérulents sont utilisés, des précautions particulières adaptées sont prises afin d'éviter la production et la dissémination de poussières.
- LOCAUX ET ZONES DE CONTROLE*
- 3.26 Les zones de contrôle sont conçues en vue de leur usage. Elles sont suffisamment spacieuses pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.
- 3.27 Les zones de contrôle sont en principe séparées des zones de préparation. Cependant pour limiter la dissémination de contaminants, ou pour faciliter le contrôle en « ligne » des préparations, l'activité de contrôle peut intervenir en zone de préparation.
- 3.28 Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaire pour le contrôle.
- 3.29 Lorsque des mises en culture de microorganismes sont réalisées, les contrôles microbiologiques sont réalisés dans une zone séparée du local de préparation.
- LOCAUX ET ZONES DE STOCKAGE*
- 3.30 Les zones de stockage sont de taille suffisante pour permettre un stockage convenable des différentes catégories de matériels et de produits. Ces catégories comprennent, par exemple, les matières premières à usage pharmaceutique, les articles de conditionnement, les préparations servant à la réalisation d'autres préparations, les préparations terminées, les préparations en attente de

conditionnement, le matériel et les produits en quarantaine, le matériel et les produits libérés, refusés, retournés ou rappelés.

- 3.31 Les zones de stockage sont conçues ou adaptées, de façon à garantir le respect des conditions de stockage requises. Les contrôles sont documentés.
- 3.32 Les matières premières et les articles de conditionnement peuvent être stockés dans les zones de préparation. Dans ce cas, le stock est limité et l'agencement des locaux et/ou des équipements est conçu de manière à éviter les contaminations croisées.
- 3.33 Le matériel et les produits en quarantaine, refusés, retournés ou rappelés sont stockés séparément dans une zone dédiée et identifiée comme telle.

LOCAUX ET ZONES ANNEXES

- 3.34 Les vestiaires sont facilement accessibles et d'une taille adaptée au nombre de personnes intervenant dans les activités de préparation. Par ailleurs, les toilettes, les sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de préparation.
- 3.35 Les zones de lavage du matériel sont de taille suffisante pour permettre l'activité de lavage. Les équipements et installations sont contrôlés périodiquement.
- 3.36 Les zones techniques devront être accessibles, de préférence sans passage via les zones de préparation.
- 3.37 La zone prévue pour l'élimination des déchets est de taille suffisante et permet la manipulation des déchets de manière ergonomique.
- 3.38 La conception et l'implantation de ces zones annexes sont prévues pour éviter les risques de contamination des autres zones.

MATÉRIELS

- 3.39 Le matériel de préparation est conçu de façon à permettre un nettoyage facile. Il est maintenu en parfait état de propreté, au sec et à l'abri de la poussière.
- 3.40 Les matériels de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle présentent la précision nécessaire. Ils sont étalonnés selon la réglementation en vigueur. Leur bon fonctionnement est vérifié à intervalles réguliers et avant utilisation. En outre, les protocoles de ces contrôles et les traces de leur réalisation sont conservés dans son cahier de suivi.
- 3.41 Le système informatique et les logiciels sont conçus et installés de façon à éviter les erreurs, permettre le traitement des demandes urgentes et respecter le secret médical. Ils permettent la sauvegarde et l'archivage des données conformément à la législation en vigueur.
- 3.42 Le système informatique et les logiciels sont prévus pour s'intégrer dans le système d'assurance qualité de l'établissement et du système de sécurité informatique.
- 3.43 Tout matériel défectueux est retiré des zones de préparation et de contrôle dans les meilleurs délais. En cas d'impossibilité de retrait immédiat de la zone, une identification est portée sur le matériel afin d'en interdire l'utilisation.

QUALIFICATION DU MATÉRIEL, DES EQUIPEMENTS ET DES INSTALLATIONS

- 3.44 Les matériels, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle sont qualifiés avant utilisation : les certificats de qualification sont conservés pendant toute leur "durée de vie".
- 3.45 La qualification, définie dans le glossaire du présent texte, est divisée en trois étapes :
 - qualification d'installation ;
 - qualification opérationnelle ;
 - qualification de performance.
- 3.46 Lors de la réception d'un équipement neuf, ces 3 qualifications sont précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement.

- 3.47 L'équipement de préparation est adapté et conçu, installé, entretenu et nettoyé de manière à garantir une production de médicament de qualité appropriée.
- 3.48 Le pharmacien responsable des préparations prend la décision finale de qualification des matériels et des installations. Pour cela, il tient compte des références normatives et peut recourir à une évaluation du risque. Il définit les conditions de requalification et leur périodicité.
- 3.49 Entre deux opérations de qualification, le contrôle de certains paramètres permet de s'assurer du bon fonctionnement des matériels et installations. La fréquence, les modalités de réalisation et les critères d'acceptation de ces contrôles sont définis par le pharmacien responsable.

Chapitre 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPES

- 4.1 Une documentation exhaustive, révisée, imprimée ou sur support électronique est un outil de transmission et de conservation de l'information, essentiel au système de la qualité pharmaceutique. Elle permet d'assurer la conformité des opérations aux exigences du présent texte. Que le support soit électronique ou papier, il est nécessaire que le système soit protégé contre des modifications non autorisées, contre les pertes de données et que les données demeurent disponibles pendant toute la durée de conservation exigée pour les documents.
- 4.2 Des documents clairs et lisibles évitent les erreurs inhérentes aux communications orales et garantissent la traçabilité de la préparation pharmaceutique. Les données manuscrites sont limitées et validées.
- 4.3 En fonction des risques identifiés par l'établissement, il peut être mis en place un système informatisé pour gérer les aspects documentaires et la réalisation des préparations pharmaceutiques.

GENERALITES ET BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES

- 4.4 La documentation est gérée par une procédure de maîtrise des documents qui intègre et respecte le cadre fixé par les règles générales de gestion documentaire définies au sein de l'établissement.
- 4.5 Il convient de documenter tout événement significatif ayant trait à la qualité des produits, y compris les appréciations du risque et les justificatifs ayant conduit aux variations par rapport aux exigences figurant dans le présent texte.
- 4.6 Tous les types de documents sont définis et respectés. Les exigences s'appliquent de la même manière à toutes formes de supports documentaires mis en œuvre. De nombreux documents peuvent exister sous des formes hybrides, c'est-à-dire avec certains éléments sous forme électronique et d'autres sous forme papier. Des contrôles appropriés sont mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant leur durée d'utilisation et d'archivage.
- 4.7 La reproduction des documents ne permet pas l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction. Une vigilance particulière est apportée pour la diffusion et l'utilisation de version à jour.
- 4.8 Les documents sont approuvés, signés et datés. Ils sont établis par des personnes autorisées. Le contenu des documents n'est pas ambigu et est identifiable de façon unique. La date de prise d'effet est définie.
- 4.9 Les documents sont présentés de façon ordonnée et sont faciles à vérifier. Les procédures, les instructions de travail et les modes opératoires sont écrits dans un style obligatoirement directif.
- 4.10 Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité sont régulièrement révisés et tenus à jour.
- 4.11 Les documents ne sont pas manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé est suffisant. Les saisies manuscrites sont faites de manière claire, lisible et indélébile et leur(s) auteur(s) identifié(s).
- 4.12 Les documents nécessaires sont :
- les procédures générales qui donnent les indications nécessaires à la réalisation et à l'organisation de l'ensemble des opérations ;
 - les dossiers de préparation qui permettent la création des instructions de préparation (fiches de préparation), de conditionnement et de contrôle ;
 - les dossiers de lot, comprenant notamment les enregistrements.

PROCEDURES GENERALES

- 4.13 Les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle, et en particulier le nettoyage, l'habillage, le contrôle de l'environnement, la réception des matières premières et articles de conditionnement, l'échantillonnage, l'analyse des prescriptions, l'étiquetage, la faisabilité de la préparation.

RECEPTION

- 4.14 Le processus de réception des matières premières ou des articles de conditionnements fait l'objet d'une procédure. Chaque livraison est enregistrée et contrôlée. Les MPUP font l'objet d'un enregistrement dans un registre.
- 4.15 Le contrôle à réception, l'étiquetage interne, la mise en quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.

ECHANTILLONNAGE DES MPUP, PREPARATIONS TERMINEES, ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- 4.16 Des procédures d'échantillonnage (MPUP, articles de conditionnement, préparations terminées) sont établies ; elles comportent notamment des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever, toute précaution de manipulation pour la sécurité des personnes et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité. Des précisions relatives à l'échantillonnage sont disponibles au chapitre 6.

PREPARATIONS

- 4.17 Des procédures décrivant la réalisation des différentes formes pharmaceutiques sont établies.

CONTROLES DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PREPARATIONS TERMINEES

- 4.18 Des procédures sont établies pour les contrôles des produits (MPUP, articles de conditionnement et préparations terminées) détaillant les méthodes, le matériel à utiliser et les spécifications. Les contrôles effectués sont enregistrés. Les précisions relatives aux contrôles sont disponibles au chapitre 6.

ENVIRONNEMENT

- 4.19 Des procédures sont établies, en fonction de la classe d'empoussièrement et de la nature des préparations réalisées pour :
- l'accès aux locaux ou zones ;
 - l'entretien des locaux ou des zones et le cas échéant leur maintenance ;
 - la gestion des déchets liés ;
 - la surveillance de l'environnement.

MATERIELS, EQUIPEMENTS ET ZONES CRITIQUES

- 4.20 Des procédures sont établies, en tant que de besoin, pour l'utilisation des matériels et des équipements, leur entretien, leur étalonnage et leur maintenance.
- 4.21 Des procédures sont établies pour les opérations de qualification des matériels et des équipements dont les résultats font partie intégrante de la validation des procédés de préparation et de contrôle.
- 4.22 Les matériels, les équipements et les zones critiques (ex : hottes à flux unidirectionnel, isolateurs, balances, dispositifs de traitement d'eau et d'air) sont accompagnés d'un "cahier de suivi" mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage, de qualification ou de maintenance avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations et le nom de la société en cas d'intervention extérieure. Il mentionne les actions correctives réalisées.

PERSONNELS

- 4.23 Des procédures sont établies pour la formation, l'habillage et l'hygiène du personnel.

LIBERATION DES PRODUITS

- 4.24 Des procédures sont établies pour la libération (acceptation ou refus) des produits (MPUP, articles de conditionnement et préparations terminées). Elles sont adaptées à la nature des préparations réalisées.

GESTION DES ANOMALIES, DES RETOURS, DES RECLAMATIONS ET DES RAPPELS DE PREPARATION

- 4.25 Des procédures de gestion des anomalies et des réclamations sont établies et permettent au pharmacien de préconiser des solutions pour leurs traitements.
- 4.26 Comme pour tout médicament, une procédure de rappel de préparation permet d'organiser le retour à la pharmacie, dans les meilleurs délais, de toute préparation se trouvant dans les services et unités de soins et, le cas échéant, auprès des patients.

SIGNALEMENT (EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE, PHARMACOVIGILANCE, INFECTIONS NOSOCOMIALES)

- 4.27 Des procédures sont établies pour le recueil des effets indésirables susceptibles d'être dus aux préparations pharmaceutiques et des événements indésirables graves ainsi que pour leur signalement aux autorités compétentes⁴.
- 4.28 En cas de signalement, il est indispensable de recueillir tous les éléments permettant d'étayer les événements survenus et d'identifier le plus précisément la préparation concernée (par exemple le Code d'Identification de la Préparation Hospitalière [CIPH]).
- 4.29 Pour les déclarations de pharmacovigilance, il est nécessaire d'utiliser le formulaire de déclaration en vigueur des médicaments et de conserver la préparation litigieuse de façon appropriée.

CONSTITUTION DU DOSSIER DE PREPARATION

- 4.30 Dans la mesure où il n'existe pas d'autorisation préalable pour les préparations pharmaceutiques, un dossier de préparation est à constituer. Le bien-fondé du recours à la préparation, la faisabilité et les spécificités de sa réalisation sont toujours décrits au sein d'un ensemble de documentation nommé "dossier de préparation" (cf. Annexe II).
- 4.31 Un dossier peut être réalisé pour plusieurs préparations de même composition qualitative quand les procédés de préparation et les méthodes de contrôle sont identiques. Il est rédigé par la pharmacie qui réalise la préparation.

VALIDITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DE LA PREPARATION (ANNEXE II PARTIE 1)

- 4.32 Une évaluation du risque lié à la préparation est effectuée par la pharmacie qui la réalise. Une recherche bibliographique, appropriée, permet de connaître les données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et aux excipients de la préparation.
- 4.33 Les éléments permettant la mise en évidence de la faisabilité technique de la préparation sont documentés.

SPECIFICATIONS ET INSTRUCTIONS DE LA PREPARATION ET DE SON CONDITIONNEMENT (ANNEXE II PARTIE 2)

- 4.34 Cette partie du dossier de préparation regroupe les spécifications et instructions des produits intermédiaires et des préparations terminées. Elle met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle est réalisée pour toutes les préparations. Elle permet la rédaction des formules et instructions de préparation et de conditionnement. Tous ces éléments sont à documenter et comprennent notamment :
- les spécifications pour les MPUP et le cas échéant, pour les articles de conditionnement ;
 - les spécifications pour les produits intermédiaires et les préparations terminées ;
 - les instructions de préparation qui comportent toutes les indications nécessaires pour la réalisation de la préparation (locaux, matériel, procédé...) ;
 - les instructions de conditionnement qui permettent que l'étape de conditionnement soit réalisée conformément aux spécifications attendues ;
 - des procédures sont établies pour l'étiquetage des préparations terminées, en conformité avec la réglementation en vigueur (cf. notamment les dispositions des articles Art. R. 5121-

⁴ Cf. articles R. 1413-68, R. 5121-150 à R.5121-152 du CSP et les bonnes pratiques de pharmacovigilance

146-2 et R.5121-146-3). Un modèle de l'étiquetage utilisé est à conserver dans le dossier de préparation.

De L'ensemble de ces instructions découlent une ou plusieurs fiche(s) de préparation et une ou plusieurs fiche(s) de conditionnement.

CONTROLES EN COURS ET EN FIN DE PREPARATION (ANNEXE II PARTIE 3)

- 4.35 La description des contrôles à réaliser en cours et à la fin de préparation sont à renseigner dans le dossier de préparation.

De l'ensemble de ces instructions découlent une ou plusieurs fiche(s) de contrôle.

CONSTITUTION DU DOSSIER DE LOT

- 4.36 Chaque préparation réalisée fait l'objet d'un dossier de lot fondé notamment sur les fiches issues du dossier de préparation. Il est constitué par la pharmacie qui réalise la préparation.
- 4.37 Le dossier de lot de la préparation contient toutes les informations et documents relatifs aux MPUP et aux articles de conditionnement mis en œuvre, au procédé de préparation, à son étiquetage, à son contrôle (y compris en cas de sous-traitance), à sa conservation, aux incidents survenus lors des opérations de préparation, de contrôles et de transport, aux rappels éventuels et à sa destruction éventuelle ainsi qu'aux raisons de celle-ci.
- 4.38 Un dossier de lot comporte 5 parties :
- une partie préparation ;
 - une partie conditionnement ;
 - une partie contrôles ;
 - une partie libération pharmaceutique ;
 - une partie gestion des anomalies ou retours/réclamations.
- 4.39 Le dossier de lot contient ou fait référence aux enregistrements qui apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions. Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation, y compris sa délivrance et son expédition le cas échéant. Ils sont effectués au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations concernant la réalisation et le contrôle des préparations soient tracées et reconstituées. Les enregistrements permettent un suivi des actions correctives éventuelles. Les enregistrements, ou leurs références, sont intégrés dans le dossier de lot correspondant à la préparation réalisée.
- 4.40 Les éléments du dossier de lot, à renseigner au moment où chaque action est réalisée, sont les suivants :
- sur la préparation
 - dénomination, dosage en substance(s) active(s) et forme pharmaceutique de la préparation ;
 - numéro de lot de la préparation ;
 - date de réalisation de la préparation ;
 - nom de la (des) personne(s) ayant contribué à la réalisation de la préparation ;
 - s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante ;
 - date de péremption, date limite d'utilisation après ouverture, le cas échéant ;
 - MPUP utilisées (substance(s) active(s) et excipient(s)) : dénomination du fournisseur, numéro de lot ou nom et numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée, date de péremption ;
 - quantités ou volumes théoriques préparés ;
 - quantités pesées ou volumes mesurés (avec mention de la vérification prévue au chapitre 6) ;
 - tickets de pesées et autres enregistrements relatifs à la préparation (diagramme de stérilisation par exemple) ;
 - relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation.

- sur le conditionnement
 - type de conditionnement ;
 - nombre d'unités à conditionner, et nombre d'unités conditionnées ;
 - étiquette (un exemplaire de l'étiquetage de la préparation peut-être collé ou jointe à la fiche de préparation) et éventuellement la contre-étiquette ;
 - relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours du conditionnement ;
 - les opérateurs sont identifiés.
- sur les contrôles
 - résultats datés et signés des contrôles réalisés en cours de préparation ;
 - résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, pharmacotechniques et microbiologiques, et autres contrôles s'il y a lieu, réalisés sur la préparation terminée, ces résultats et leurs conclusions sont conservés dans le dossier de lot, y compris en cas de sous-traitance totale ou partielle de ces contrôles ;
 - tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot ;
 - relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours des contrôles ;
 - les opérateurs sont identifiés.
- autres documents
 - copie des prescriptions des préparations magistrales ;
 - document relatif aux contrôles de l'environnement, le cas échéant ;
 - documentation relative aux retours et réclamations et rappels de lots, le cas échéant ;
 - certificat de destruction le cas échéant ;
 - relevé d'anomalie(s) ;
 - documents relatifs à la mise en échantillonnage de la préparation terminée, le cas échéant.

4.41 Les éléments du dossier de lot permettent au pharmacien de prendre la décision de libération pharmaceutique de la préparation terminée.

4.42 Le dossier de lot comprend la décision d'acceptation ou de refus (libération pharmaceutique) de la préparation terminée. Cette décision de libération comporte la date, le nom et la signature du pharmacien en charge. Les données ne sont ensuite plus modifiables.

AUTRES DOCUMENTS

4.43 Le registre des contrôles réalisés à réception des MPUP et des articles de conditionnement est à documenter le cas échéant.

4.44 Le livre-registre des préparations⁵ est à documenter. Il correspond à l'ordonnancier des préparations prévu par le texte en vigueur. Chaque transcription ou enregistrement comporte un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot le cas échéant) différent et chronologique ainsi que les mentions suivantes :

- la date de réalisation ou de délivrance de la préparation avec, s'il y a lieu, le nom, l'adresse de la pharmacie sous-traitante et le numéro de lot de la préparation utilisé par la pharmacie sous-traitante ;
- le prescripteur avec son adresse ou le service de soins de l'établissement pour les préparations magistrales ;
- le nom du patient et son adresse ou le nom et l'adresse de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation, ou le nom du service de soins de l'établissement pour les préparations magistrales, le nom du service de soins de l'établissement ou du patient pour les préparations hospitalières ;
- la dénomination de la préparation avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement

⁵ Cf. article R.5125-45 du CSP

- la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de chaque matière première et du nom du fournisseur;
- le nombre d'unités réalisées avec indication de la masse, du volume des substances actives engagées par lot et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires ;
- l'identification de la personne ayant réalisé la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante.

4.45 Un lien entre les informations contenues dans le dossier de lot et le livre-registre des préparations est possible. Les données conservées dans le dossier de lot sont réputées enregistrées dans un système approprié⁶.

4.46 Le numéro de lot de la préparation indiqué par la pharmacie sous-traitante permet d'assurer la traçabilité entre le sous-traitant et le patient.

ARCHIVAGE

Documents		Durée minimale de conservation	Observations
Analyse prescription d'une préparation	Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire	Selon règlement interne à l'établissement	Chapitre 1 / Annexe I
Dossier de préparation	validité technico-réglementaire	5 ans après la date de péremption du dernier lot produit	Annexe II / Chapitres 1, 4, 5, 6
	description du procédé et définition des spécificités		
	description des contrôles		
Dossier de lot	Partie préparation	1 an au moins après la date de péremption du lot concerné	Chapitres 1, 4, 5, 6
	Partie conditionnement		
	Partie contrôle		
	Partie assurance qualité		
Essai clinique	Documents relatifs à chaque lot de médicaments expérimentaux, ainsi que pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales	5 ans après la fin de l'essai ou de l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé	Art. R.5124-57-6 du CSP et Décision ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication.
Registres	Livre-Registre des préparations	10 ans. Il est possible de faire une référence au dossier de lot	Chapitre 4 / Art. R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP
	Registre des contrôles réalisés à réception des MPUP	Selon règlement interne à l'établissement	Chapitres 4, 5
Documentation qualité	Cahiers de laboratoire	Selon règlement interne à l'établissement. Pour les cahiers de laboratoire : 5 ans après la date de péremption du dernier lot produit	Chapitre 4, 5, 6
	Cahier de suivi des matériels, des équipements et installations		
	Enregistrement relatifs à la qualité		

⁶ Cf. article R.5125-45 alinéa 1. du CSP

CHAPITRE 5 : OPERATIONS CONDUISANT A LA REALISATION D'UNE PREPARATION

PRINCIPES

- 5.1 Les opérations de préparation suivent des instructions et des procédures définies. Elles répondent aux principes des bonnes pratiques de préparation en vue d'obtenir des préparations de la qualité requise. Les spécificités de la préparation sont définies dans le dossier de préparation, notamment la partie 3 : « Spécifications, contrôle et assurance de la qualité de la préparation ».
- 5.2 Une préparation n'est entreprise que si le pharmacien responsable de cette activité possède les moyens appropriés spécifiques (équipements, matériels, personnels, locaux...) pour la réaliser et la contrôler.
- 5.3 Les écarts dans le procédé et les défauts observés sont tracés dans le relevé d'anomalies présent dans le dossier de lot de la préparation.

GÉNÉRALITÉS

- 5.4 Les opérations de préparation sont exécutées par du personnel qualifié au sens du CSP placé sous le contrôle du pharmacien responsable des préparations.
- 5.5 Les locaux, les équipements, les matériels et les installations sont appropriés aux opérations de préparation et sont en état de fonctionner.
- 5.6 La préparation s'effectue sur la base de procédures écrites. Les opérations importantes à effectuer y sont indiquées de façon détaillée. Les différentes étapes de la préparation sont documentées (fiche de préparation).
- 5.7 Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont prises pour éviter les confusions ou les erreurs.
- 5.8 Les produits (MPUP et articles de conditionnement) réceptionnés et les préparations terminées sont mis en quarantaine physiquement, et informatiquement le cas échéant, immédiatement après leur réception ou leur préparation.
- 5.9 Seuls des MPUP et des articles de conditionnement approuvés et libérés en vue de leur usage peuvent être employés pour la préparation.
- 5.10 Tous les produits (MPUP et articles de conditionnement) sont stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une rotation des stocks.
- 5.11 Tous les matériels sont propres, stériles le cas échéant, et conservés à l'abri de l'humidité et de la poussière.
- 5.12 Dans les opérations de préparation ou de conditionnement où cela se justifie, les rendements sont contrôlés et des bilans comparatifs effectués pour assurer qu'il n'y a pas d'écarts supérieurs aux limites acceptables définies par les spécifications (cf. Annexe II partie 3).
- 5.13 A chaque étape de la préparation, les risques de contamination (physico-chimiques et microbiologiques) sont pris en compte.
- 5.14 Lorsque des substances ou des produits pulvérulents sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.
- 5.15 Par ailleurs, il convient de prendre des précautions particulières quant à la réalisation des préparations pouvant présenter un risque pour les patients, le manipulateur ou l'environnement.
- 5.16 Tous les produits (MPUP, articles de conditionnement et préparations terminées ou non) sont clairement étiquetés à chaque étape de la préparation. Les étiquettes et les indications apposées sur

les récipients et/ou sur l'équipement sont claires et permettent une identification univoque. Le cas échéant, les locaux ou les zones utilisés sont identifiés.

- 5.17 La préparation de produits non médicamenteux est proscrite dans les locaux et avec le matériel destiné à la réalisation des préparations.

PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES

- 5.18 La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit est évitée. Les causes de contaminations croisées peuvent être le résultat d'une libération incontrôlée :

- de poussières, de gaz, de vapeur, d'aérosols ;
- de matériels ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produit en cours de préparation ;
- de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des manipulateurs.

- 5.19 Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont prises pour éviter les contaminations croisées.

- 5.20 L'importance du risque de contamination croisée varie en fonction du procédé, de la nature du contaminant et de celle du produit potentiellement contaminé.

- 5.21 La contamination croisée est évitée en portant une attention particulière à :

- la conception et l'utilisation des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3 ;
- la conception des procédés de préparation et de conditionnement ;
- la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris les procédés de nettoyage.

- 5.22 Les résultats du processus de gestion du risque qualité servent de base pour définir la portée des mesures techniques et organisationnelles devant être mises en place, afin de limiter les risques de contaminations croisées.

VALIDATION

- 5.23 Pour assurer la qualité des préparations, il convient d'utiliser des installations, des locaux, des équipements, du matériel ainsi que des procédés de préparation adéquats qui tiennent compte de la nature des préparations à réaliser.

- 5.24 Le potentiel de risque inhérent à une préparation est estimé par une évaluation de risque. Plusieurs critères sont utilisés, tels que le mode d'utilisation de la préparation ou la quantité produite chaque année, les risques liés à la substance active ou aux procédés de préparation. Une catégorisation des préparations en fonction de ces principaux risques identifiés ci-dessus est proposée (cf. Annexe III).

- 5.25 En cas de modification concernant les installations, les locaux, les équipements et le matériel, de même qu'en cas de changement de la composition, de la qualité des matières premières, des procédés de préparation validés, il incombe à une personne dûment qualifiée d'évaluer, avant que lesdites modifications ne soient apportées, dans quelle mesure leur effets sur la qualité des produits nécessitent une requalification ou une revalidation.

- 5.26 Les validations effectuées sont réexaminées à des intervalles appropriés, en fonction des produits manipulés et préparés et selon des méthodes établies, afin de déterminer si elles sont encore valables. S'il s'avère, par exemple, qu'une validation est devenue caduque à la suite d'une série de petites modifications, dont chacune paraît mineure, il est nécessaire de revalider le procédé entier.

MATIÈRES PREMIÈRES A USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP) ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE

- 5.27 On entend par MPUP tous les composants d'une préparation (la ou les substances actives ; le ou les excipients et les éléments de mise en forme pharmaceutique comme les gélules vides).
- 5.28 Une substance n'est pas par nature une MPUP mais elle le devient en fonction de l'usage auquel elle est destinée. Les matières premières cédées à une pharmacie sont donc présumées à usage pharmaceutique.
- 5.29 Les MPUP répondent aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent et sont conformes à la monographie de la Pharmacopée Européenne « Substances pour usage pharmaceutique (Ph. Eur. n° 2034)» ou à d'autres monographies générales cadres appropriées.
- 5.30 Les MPUP utilisées pour la préparation répondent aux spécifications mentionnées à l'article L. 5121-6 du CSP et sont, à la suite des contrôles requis et définis au chapitre 6, libérées par le pharmacien responsable.
- 5.31 Les MPUP sont conservées dans leurs récipients originaux. Si elles sont exceptionnellement transvasées dans des récipients de stockage, ceux-ci sont de nature équivalente, propre, et pourvus d'une étiquette portant toutes les indications spécifiques du lot, de sa durée de validité et du fabricant. Il est interdit de mélanger des lots.
- 5.32 Si l'ouverture du récipient d'une MPUP entraîne une diminution de sa durée de validité, il est indiqué sur l'emballage, une nouvelle date limite qui en tient compte.
- 5.33 Pour la réalisation des préparations, seuls les excipients décrits à la Pharmacopée sont utilisés. Toutefois, à défaut et lorsque la préparation n'est ni parentérale, ni pour inhalation et n'est pas stérile, d'autres excipients peuvent être utilisés dans les conditions d'approvisionnement et de contrôle requises par le présent texte.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- 5.34 Les articles de conditionnement utilisés ont le statut de « libéré ». L'approvisionnement, la réception et la conservation des articles de conditionnement font l'objet de la même attention que celle apportée aux matières premières.
- 5.35 Il convient de s'assurer :
- d'éventuelles interactions contenant / contenu ;
 - de leur adaptation à l'usage auquel ils sont destinés (par exemple pipette de volume adapté, compte-goutte si nécessaire...).

OPERATIONS DE PREPARATION

DISPOSITIONS GENERALES

- 5.36 Il est nécessaire de :
- ne réaliser qu'une seule préparation à la fois, sur une même zone de travail, afin d'éviter les risques d'erreurs et de contaminations ;
 - confier préférentiellement à la même personne qualifiée au sens du CSP la totalité des opérations d'un lot de préparation ;
 - ne pas interrompre cette personne avant la réalisation complète de la préparation ;
 - respecter l'ensemble des 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 sa qualité : les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée.

DISPOSITIONS PRELIMINAIRES

- 5.37 Avant de commencer toute opération de préparation, il convient de s'assurer qu'un vide de chaîne⁷ a été réalisé. La propreté de la zone de travail et du matériel est, elle aussi vérifiée. Aucune intervention de maintenance n'est prévue pendant la réalisation de préparations.
- 5.38 Selon le procédé utilisé (décrit dans l'annexe II partie 2) et éventuellement en fonction de la préparation à réaliser, les vérifications de conformité des contrôles d'environnement sont réalisées avant l'utilisation de la zone.
- 5.39 Un dispositif de récupération des déchets convenablement identifié est mis à disposition.
- 5.40 L'opérateur rassemble les éléments nécessaires à la réalisation de la préparation :
- les matières premières à usage pharmaceutique ;
 - les articles de conditionnement ;
 - les matériels ;
 - les documents valides (procédures, instructions,...).
- 5.41 La personne qualifiée au sens du CSP vérifie notamment la date de péremption, l'étiquetage et les qualités organoleptiques des matières premières (limpidité, absences de particules visibles et de précipité pour des solutions, absence de changement de coloration, d'état physique des poudres, de déphasage des émulsions...) l'existence d'articles de conditionnement adaptés, l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés.
- 5.42 La personne qualifiée respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection, d'hygiène et de sécurité.

MISE EN ŒUVRE DES MPUP

- 5.43 La méthode de mesure des quantités de matières premières à usage pharmaceutique à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer.
- 5.44 Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptée aux masses mesurées. De même, les matériels de mesure des volumes sont adaptés aux volumes à mesurer.
- 5.45 La mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières font toujours l'objet d'enregistrements et sont reportées dans le dossier de lot de la préparation ; l'édition ou l'enregistrement d'un ticket de pesée est recommandé.
- 5.46 Lors de la réalisation de la préparation, l'identité de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier soit indépendamment ou simultanément, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant. Ce contrôle peut être réalisé par une deuxième personne qualifiée au sens du CSP, dans ce cas la vérification est réalisée au moment où les MPUP sont utilisées. Dans tous les cas, cette vérification est tracée dans le dossier de lot.
- 5.47 La pesée ou la mesure du volume des matières premières est réalisée de manière à ne pas altérer leurs qualités physico-chimiques et/ ou microbiologiques ni, si c'est le cas, rompre leur stérilité. La manipulation des matières premières, notamment pendant cette opération de pesée ou de mesure du volume, ne doit pas représenter un risque de contamination de l'environnement.
- 5.48 Le délai entre les mesures des quantités ou de volumes nécessaires et la préparation est le plus court possible.

REALISATION DE LA PREPARATION

- 5.49 La préparation est réalisée en respectant les instructions de la préparation issue du dossier de préparation (annexe II partie 2), comportant notamment la composition qualitative et quantitative détaillée de la préparation.

⁷ Vide de chaîne : A chaque nouvelle fabrication, un vide de chaîne est effectué. Il permet de se prémunir contre les potentielles contaminations croisées.

- 5.50 Dans le cas de préparations orales pulvérulentes, réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'utilisation de l'excipient majoritaire de sa formulation correspondant au diluant est privilégiée.
- 5.51 Les contrôles en cours de préparation et les contrôles de l'environnement qui ont été définis dans le dossier de préparation (cf. Annexe II partie 3) sont effectués et enregistrés.
- 5.52 La préparation est réalisée d'une manière continue de la mise en œuvre des MPUP jusqu'à la préparation terminée en excluant, sauf justification technique, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire. Dans le cas d'une conservation à un stade intermédiaire, le conditionnement est muni d'un étiquetage permettant son identification précise.
- 5.53 Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, préparation en attente de contrôle).
- 5.54 Cette identification se fait dès la fin du remplissage et de la fermeture des récipients, afin d'éviter toute substitution ou erreur. Toute autre manière de procéder doit garantir une sécurité comparable.
- 5.55 Les éventuels résidus restant après la préparation sont détruits selon la réglementation en vigueur.

OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

- 5.56 Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de s'assurer qu'un vide de ligne⁸ a été réalisé. La propreté de la zone de travail et du matériel sont elles aussi vérifiées.
- 5.57 Selon le procédé utilisé et éventuellement en fonction de la préparation à conditionner, les vérifications des contrôles d'environnement sont réalisées avant l'utilisation de la zone.
- 5.58 Les opérations de conditionnement sont effectuées en respectant les instructions de conditionnement définies dans le dossier de préparation.
- 5.59 L'identité et l'état de propreté des articles de conditionnement sont vérifiés.
- 5.60 Les contrôles en cours de conditionnement et le cas échéant, les contrôles de l'environnement qui ont été définis dans le dossier de préparation sont effectués et enregistrés.
- 5.61 A la fin des opérations de conditionnement, un bilan comparatif est fait. S'il y a lieu, l'excédent d'articles pré-imprimés est détruit avec enregistrement de la destruction.

ACHEMINEMENT DES PREPARATIONS

- 5.62 Toute préparation terminée est pourvue d'articles de conditionnement, et le cas échéant d'un emballage adéquat suffisamment solide pour exclure toute altération du contenu et permettre, en toute sécurité, les manipulations nécessaires, liées à l'acheminement des préparations en-dehors du lieu de production. L'acheminement est réalisé en tenant compte des conditions de conservation de la préparation définies dans le dossier de préparation.

REATTRIBUTION DES PREPARATIONS TERMINEES

- 5.63 On entend par réattribution des préparations terminées la dispensation d'une préparation à un patient alors qu'elle était initialement destinée à un autre patient. Elle fait l'objet d'une procédure.
- 5.64 Les préparations retournées directement par les patients sont exclues de la réattribution.
- 5.65 La réattribution des préparations terminées nécessite, au préalable, la réalisation d'une évaluation des risques encourus, en prenant en compte notamment :
- les effets éventuels sur la qualité de la préparation et sur sa conservation ;

⁸ Vide de ligne : L'objectif du vide de ligne est d'éliminer tout risque de contamination croisée entre les articles de conditionnement de deux opérations de conditionnement.

- la conservation de l'intégrité de la préparation.
- 5.66 La réattribution s'appuie sur une nouvelle prescription et nécessite la mise en place d'une gestion et d'une traçabilité spécifique des préparations concernées. La réattribution est documentée dans le ou les dossiers de lot des préparations correspondantes.
- 5.67 Pour les préparations ayant des conditions particulières de conservation (par exemple 5+/-3°C) il convient de s'assurer qu'aucune rupture de ces conditions ne s'est produite.
- 5.68 Les modifications apportées sur le conditionnement final (ré-étiquetage par exemple) sont enregistrées dans le ou les dossiers de lot correspondant et font l'objet d'un contrôle. Il convient de s'assurer que les écritures réglementaires de traçabilité (comme l'ordonnancier de dispensation) correspondent.
- 5.69 La personne responsable du contrôle, et le cas échéant, la personne responsable des opérations de préparation évalue s'il est nécessaire d'effectuer des contrôles supplémentaires sur la préparation.
- 5.70 La personne en charge de la libération des préparations décide, après évaluation de tous les documents pertinents, notamment des résultats de contrôles supplémentaires, si la préparation en cours de réattribution peut être libérée. Cette libération est enregistrée dans le dossier de lot de la préparation correspondante.
- 5.71 Dans le cas d'une sous-traitance, ces éléments sont à contractualiser.

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

PRINCIPES

6.1 Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et leur analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération. L'ensemble garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont été bien effectués et que les MPUP, les articles de conditionnement et les préparations ne sont libérés qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité d'une préparation.

6.2 Le contrôle de la qualité pharmaceutique consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure (analyses) ou d'examen des caractéristiques des MPUP, des articles de conditionnement, des préparations en cours de réalisation et des préparations terminées en comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées. L'objectif est de déterminer s'ils sont conformes pour chacune de leurs caractéristiques, et de prendre pour chacun une décision d'acceptation ou de refus.

Dans le cadre de la réalisation des préparations pharmaceutiques, le contrôle permet de garantir que les analyses et opérations nécessaires et appropriées ont été effectuées en vue d'évaluer leur qualité pharmaceutique.

6.3 Les différents contrôles entrant dans le cycle de vie des préparations sont :

- le contrôle à réception (MPUP, articles de conditionnement, préparations sous-traitées, etc....) ;
- le contrôle en cours de préparation, si nécessaire (enregistrement, autocontrôles) ;
- le contrôle des préparations terminées ;
- le contrôle libératoire des préparations ;
- le cas échéant, le contrôle de la stabilité des préparations et de l'absence d'interactions contenant – contenu.

6.4 Les contrôles pouvant être mis en œuvre afin d'assurer la qualité des préparations pharmaceutiques sont :

- des contrôles de recevabilité documentaire (MPUP, réactifs, étalons de référence...) ;
- des contrôles physico-chimiques ;
- des contrôles pharmacotechniques ;
- des contrôles microbiologiques ;
- des contrôles de radioactivité le cas échéant ;
- des contrôles de l'environnement (air, surfaces, eau) ;
- et tous autres contrôles jugés nécessaires.

RÉFÉRENTIELS

6.5 Les référentiels de contrôle à utiliser pour les préparations pharmaceutiques et les matières premières qui les constituent sont listés ci-après, par ordre de priorité.

6.6 Les référentiels officiels :

- la Pharmacopée Européenne (monographies générales, monographies spécifiques et prescriptions générales) ;
- la Pharmacopée Française et en particulier le Formulaire national.

Ces 2 référentiels sont obligatoires⁹.

6.7 Les autres référentiels :

- les Pharmacopées et Formulaires nationaux des autres Etats membres de l'Union européenne ;

⁹ Cf. articles L5121-6 et R. 5112-2 du CSP

- les autres Pharmacopées et Formulaires (comme par exemple l'US Pharmacopeia).
- 6.8 En l'absence de référentiel disponible, d'autres méthodes de contrôle sont utilisées :
- les méthodes développées en interne par l'établissement qui réalise les préparations ;
 - les méthodes des fabricants et/ou des fournisseurs ;
 - les méthodes décrites dans la littérature.
- 6.9 Les méthodes analytiques issues des référentiels officiels sont déjà validées et nécessitent au minimum une phase de mise en œuvre technique au sein de l'établissement qui réalise les contrôles.
- 6.10 La validation des méthodes non officielles est à réaliser selon les référentiels tels qu'ICH¹⁰ Q2 (Validation des méthodes d'analyse).
- 6.11 Pour les contrôles de l'environnement, l'utilisation de référentiels¹¹ adaptés est nécessaire.

ORGANISATION

GENERALITES

- 6.12 Les contrôles peuvent s'effectuer au sein de l'établissement qui réalise les préparations ou être sous-traités à un autre établissement sous couvert d'un contrat. Ce recours est mentionné dans le DOSSIER DE PREPARATION.
- 6.13 Pour chaque préparation, le contrôle concerne la ou les substance(s) active(s), le ou les excipient(s), le ou les produit(s) intermédiaire(s), la préparation terminée ainsi que les articles de conditionnement.
- 6.14 L'activité de contrôle est organisée de façon à permettre un contrôle indépendant de l'activité de préparation. Afin de garantir l'efficacité et la fiabilité des contrôles, des moyens suffisants et appropriés sont mis en œuvre.

LOCAUX

- 6.15 Les locaux ou zones de contrôle sont adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de contrôle (Chapitre 3).

PERSONNEL

- 6.16 Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne compétente permettant de les conduire. Sa formation initiale, son expérience et l'actualisation de ses connaissances constituent les garanties de ses compétences dans les différents domaines couverts par le contrôle de la qualité pharmaceutique.
- 6.17 L'ensemble du personnel réalisant les contrôles est qualifié et régulièrement formé.
- 6.18 Sauf exception justifiée, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation.

EQUIPEMENT ET MATERIEL

- 6.19 Les équipements et le matériel (comme les balances, les caméras, les pipettes, etc....) sont adaptés aux contrôles à réaliser. Ils sont maintenus à l'état qualifié et requalifié périodiquement.
- 6.20 La verrerie utilisée pour les opérations de contrôle est adaptée à son usage.

Pour l'équipement d'analyse utilisé pour le contrôle des MPUP et des préparations terminées :

- 6.21 Chaque appareil utilisé pour le contrôle possède un dossier. Ce dossier comprend notamment :

¹⁰<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html>

¹¹ Pour information les normes NF ISO 14644 et NF ISO 14698 sont adaptées au moment de la publication de ce guide.

- une procédure technique générale décrivant le fonctionnement de l'appareil ;
- des procédures de qualification et/ou de maintenance préventive et/ou curative si celles-ci sont effectuées en interne ;
- le contrat de qualification et/ou maintenance préventive et/ou curative si celles-ci sont effectuées par un prestataire externe ;
- les résultats analytiques de qualification et/ou de maintenance préventive et/ou curative ;
- lorsque l'appareil s'y prête, une carte de contrôle sur laquelle sont reportés les paramètres de contrôle critiques issus de la qualification afin d'identifier les dérives instrumentales.

Le dossier de l'appareil permet d'assurer la traçabilité de toutes les opérations réalisées.

6.22 L'équipement et le matériel d'analyse sont entretenus de façon à maintenir leurs performances.

ETALONS DE REFERENCE, REACTIFS ET SOLUTIONS TITREES¹²,

Etalons de référence :

- 6.23 Les contrôles analytiques nécessitent l'utilisation d'étalons de référence : substances, spectres et matériaux de référence.
- 6.24 Les méthodes de contrôle officielles indiquent le (ou les) étalon(s) de référence requis. Ces étalons primaires sont qualifiés et certifiés. Dès lors qu'ils sont disponibles, ils sont préférentiellement utilisés. Des étalons secondaires peuvent être utilisés à condition qu'ils soient adaptés et qualifiés par rapport à un étalon primaire certifié officiel.
- 6.25 Chaque étalon de référence possède un dossier comportant le certificat d'origine de l'étalon ou les compte-rendus d'analyse de qualification dans le cas d'un étalon secondaire.

Réactifs et solutions titrées :

- 6.26 Une procédure décrit le mode de préparation des réactifs et des solutions titrées, leurs étiquetages, leurs conditions de conservation, leur date limite de validité. Le cas échéant, la périodicité du re-contrôle et le protocole de qualification sont décrits.
- 6.27 Chaque solution titrée et chaque réactif préparés au laboratoire possède une fiche individuelle comportant l'identité de l'opérateur ayant exécuté cette opération, la date de réalisation, les quantités et/ou volumes exacts mis en œuvre, la date limite de validité. Les réactifs et solutions titrées comportent eux-mêmes un étiquetage.

DOCUMENTATION SPECIFIQUE AUX OPERATIONS DE CONTROLE

- 6.28 La documentation du contrôle de la qualité suit les principes énoncés au chapitre 4.
- 6.29 Les documents suivants sont accessibles aux personnels en charge du contrôle de la qualité :
- les procédures d'échantillonnage ;
 - les procédures de contrôle (matériel, méthode et spécifications) ainsi que les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire) ;
 - les résultats des contrôles réalisés ;
 - les rapports et/ou les certificats d'analyse ;
 - les rapports de validation des méthodes de contrôle ;
 - les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments la maintenance du matériel ainsi que la qualification des logiciels ;
 - le cas échéant, les résultats concernant la surveillance de l'environnement.

CONTROLE DES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

¹² Ph Eur, Prescriptions Générales : **Etalons de référence**

GENERALITES

6.30 Des procédures sont disponibles et précisent :

- les types de contrôle à effectuer : vérification administrative de conformité de réception par rapport à la commande, examen visuel, contrôles analytiques donnant lieu à des résultats chiffrés ;
- le référentiel utilisé ;
- la (les) technique(s) et la (les) méthode(s) de contrôle utilisées ;
- l'équipement analytique, le matériel, les réactifs et les substances de référence utilisés ;
- le mode opératoire ;
- la procédure d'échantillonnage utilisée ;
- le nombre d'essais réalisés ;
- les spécifications attendues ;
- le format du rendu de résultats (certificat d'analyse, fiche de contrôle,...) ;
- le format de l'archivage des résultats (enregistrements).

6.31 Pour chaque matière première utilisée, le pharmacien dispose d'un certificat d'analyse¹³ demandé auprès de son fournisseur. Ce certificat est signé du fournisseur et comporte le nom et l'adresse du fabricant d'origine ainsi que le référentiel des contrôles effectués.

6.32 La réception des MPUP est enregistrée chronologiquement. Les MPUP reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation.

6.33 La décision d'acceptation des MPUP et des articles de conditionnement stériles par le pharmacien est portée sur un registre manuscrit ou informatisé. Son statut est reporté sur l'étiquetage du récipient en contact avec la MPUP.

6.34 En cas de refus, la décision est reportée sur le registre et sur le récipient ou sur l'article de conditionnement.

6.35 Les matières premières ou les articles de conditionnement refusés sont renvoyés aux fournisseurs dans les plus brefs délais ou détruits conformément aux textes en vigueur : dans l'attente de leur renvoi ou de leur destruction, ces produits sont stockés dans un endroit isolé avec une étiquette «produit refusé».

ORIENTATION DES CONTROLES EN FONCTION DE LA SELECTION DES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP)

6.36 L'un des paramètres critiques à prendre en compte pour orienter le contrôle des matières premières est leur source d'approvisionnement.

6.37 Les MPUP peuvent être répertoriées en 3 catégories selon leur provenance et leurs caractéristiques. Les contrôles à réaliser sont indiqués pour chaque catégorie.

1er catégorie et contrôles associés

6.38 Les MPUP répondant aux critères listés ci-dessous font l'objet d'une vérification de recevabilité :

- les matières premières émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé (conformément aux dispositions des articles L. 5124-1 et L.5124-3 du CSP) ;
- ou émanant, selon les dispositions des articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, d'un établissement ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et autorisé ou déclaré soit à l'ANSM soit auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;

¹³ Cf. BPF SA chapitre 11 paragraphe 11.43

- et détenteur pour les substances actives d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'ANSM ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;
- et disposant pour chaque contenant d'un système d'inviolabilité ;
- et disposant du certificat d'analyse du lot correspondant.

6.39 La vérification de la recevabilité de la matière première consiste à s'assurer de :

- la concordance entre la commande et le produit reçu muni de son système d'inviolabilité ;
- la vérification de la présence d'un certificat d'analyse du lot et de sa conformité ;
- l'adéquation entre la dénomination, le numéro de lot et la date de péremption figurant sur le conditionnement de la matière première et ceux figurant sur le certificat d'analyse ;
- la présence d'une date de péremption sur le conditionnement ;
- la vérification de la cohérence entre la version du référentiel inscrit sur le certificat d'analyse et celle en vigueur au moment de la réalisation des analyses de contrôle par le fabricant ;
- la vérification de la présence du certificat de conformité aux BPF du fournisseur pour les substances actives.

6.40 La traçabilité de cette vérification est assurée.

6.41 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour ces MPUP.

2ème catégorie et contrôles associés

6.42 Utilisation comme MPUP d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation.

Si, à défaut d'une matière première disponible adaptée, une spécialité pharmaceutique est utilisée, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de « matière première ».

6.43 Le déconditionnement fait toujours l'objet d'une évaluation des conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant compte de l'Annexe IV du présent guide.

6.44 L'utilisation d'une spécialité comme MPUP n'exonère pas du contrôle de la préparation pharmaceutique terminée.

6.45 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour cette catégorie.

3ème catégorie et contrôles associés

6.46 Les matières premières dont les critères figurent ci-dessous font l'objet d'un contrôle complet, en plus des points vérifiables de la recevabilité :

- les matières premières émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés (non fabricants) ;
- **ou** émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de réétiquetage), ou émanant d'un importateur de MPUP définis à l'article L. 5138-2 du CSP autorisés ou déclarés à l'ANSM ou bien déclarés ou autorisés auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;
- **ou** d'autres fournisseurs non déclarés ni autorisés par l'ANSM ou par une autre autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne.

6.47 De plus, en l'absence d'au moins un des éléments listés ci-dessous, un contrôle complet est à réaliser sur la MPUP :

- les contenants disposent d'un système d'inviolabilité ;
- les MPUP disposent d'un certificat d'analyse du lot correspondant ;
- les contenants disposent d'une date de péremption ou d'une date de re-contrôle ;
- les substances actives disposent d'un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

- 6.48 Le contrôle complet consiste à s'assurer de la conformité de la matière première aux exigences de la Pharmacopée. Ces exigences sont notamment définies dans :
- la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » (Ph. Eur. n° 2034) ;
 - la monographie spécifique de la matière première dans le cas où elle existe.
- 6.49 En l'absence de référentiel disponible, des contrôles physico-chimiques et toxicologiques sont mis en œuvre afin de prouver que la qualité de la matière première est adaptée à son usage.
- 6.50 La constitution d'une échantillonnage pour cette catégorie de MPUP est obligatoire.
- 6.51 Pour les matières premières décrites à la Pharmacopée, la conformité à la monographie est démontrée. L'existence d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP) délivré par l'EDQM¹⁴ donne des garanties supplémentaires. Sa présence est un critère de choix pour la sélection de la source d'approvisionnement des MPUP.

DATE DE PEREMPTION ET/OU DATES DE RE-CONTROLES DES MPUP

- 6.52 La date de péremption ou de re-contrôle figure sur chaque conditionnement.
- 6.53 En l'absence de date de péremption ou de re-contrôle indiquée sur le conditionnement par le fabricant ou le fournisseur, le pharmacien refuse le conditionnement.
- 6.54 Le re-contrôle consiste à un contrôle complet tel que défini au point 6.47.
- 6.55 Pour les MPUP pour lesquelles le fournisseur donne l'information, les dates d'ouverture et de fin d'utilisation sont indiquées ; cette information est clairement notée sur le conditionnement.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- 6.56 La vérification de la recevabilité des articles de conditionnement consiste à s'assurer de :
- la concordance entre la commande et le produit ;
 - la vérification de l'intégrité de l'emballage et du conditionnement primaire ;
 - la vérification, le cas échéant, de la présence d'un certificat d'analyse de conformité à la Pharmacopée, et/ou de spécifications internes (stérilité, certificat de stérilisation ...) ;
 - la vérification, le cas échéant, du marquage CE ;
 - le cas échéant, la concordance avec le Bon A Tirer.

CONTROLE DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINEES

- 6.57 Les contrôles comprennent :
- les paramètres critiques du procédé de préparation nécessitant éventuellement des contrôles intermédiaires ;
 - les aspects pharmacotechniques ;
 - les aspects physico-chimiques ;
 - les aspects microbiologiques, le cas échéant ;
 - les systèmes d'enregistrement (chromatogrammes, vidéo...) ;
 - la conformité de l'étiquetage ;
 - l'adéquation entre la prescription et l'étiquetage de la préparation terminée.
- 6.58 Les contrôles sont réalisés conformément aux procédures et modes opératoires. Pour chaque préparation, ils sont listés dans l'Annexe II partie 3 du dossier de préparation.
- 6.59 Les contrôles à effectuer sont fonction de l'évaluation du risque, basée sur les critères suivants :
- le type de préparation pharmaceutique : extemporanée ou pouvant être stockée ;
 - la destination de la préparation ou du lot de préparations : préparation destinée à un seul patient ou lot destiné à plusieurs patients ;

¹⁴ <https://www.edqm.eu/fr> onglet certificat de conformité

- la forme pharmaceutique réalisée ;
- la classification de la préparation au regard de l'Annexe III ;
- le type d'opération pharmaceutique nécessaire à la réalisation de la préparation ;
- le nombre d'unités préparées ;
- le caractère destructif ou non des opérations de contrôle.

6.60 Exemples de contrôles pouvant être attendus (liste non limitative) :

- pour toutes les formes pharmaceutiques :
 - des contrôles sur la quantité et qualité de MPUP mises en œuvre, le caractère organoleptique de la préparation, le rendement... ;
 - un contrôle de l'étiquetage.
- pour les formes pharmaceutiques multi-doses, une vérification des quantités (volume, masse,...) est réalisée ; le cas échéant le dispositif d'administration est contrôlé.

6.61 Pour les formes pharmaceutiques unitaires, une uniformité de masse est réalisée selon les normes de la Pharmacopée¹⁵ ou selon une méthode adaptée et équivalente à la Pharmacopée.

6.62 Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu' un lot de préparations est destiné à plus de 10 patients, une uniformité de teneur¹⁶ est réalisée.

Si ce contrôle n'est pas mis en place, la mise en œuvre d'un ou plusieurs contrôles intermédiaire(s) ou final(aux) permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée, est organisé. Ce peut être le cas par exemple lors de la réalisation de gélules contenant uniquement la substance active.

6.63 L'absence de contrôles ou un nombre restreint de contrôles est justifié dans le dossier de préparation.

ECHANTILLONS POUR ECHANTILLOTHEQUE

6.64 Un échantillon de chaque lot de préparations terminées est conservé, sauf exception justifiée. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins l'analyse complète décrite dans la procédure de contrôle.

6.65 Pour les préparations dont le lot est destiné à un seul patient cette échantillothèque n'est pas obligatoire.

6.66 Ces échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an, sauf exception justifiée.

6.67 Un registre pouvant être informatisé permet d'assurer la gestion de l'échantillothèque :

- Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement avec notification de leur utilisation en cas de sortie ;
- Les récipients contenant des échantillons sont clairement identifiés en mentionnant, notamment au minimum de façon apparente, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation, le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque et la mention « Ne pas dispenser », ou via un code traçable à l'ensemble de ces informations.

6.68 Pour certaines préparations dont la conservation pose des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons sont définies dans une procédure.

STRATEGIE DU CONTRÔLE LIBERATOIRE

6.69 L'évaluation de la conformité de la préparation terminée et la décision de libération prennent en compte l'examen de l'ensemble des éléments pertinents :

- le dossier du lot de la préparation ;
- les conditions de préparation notamment les résultats des contrôles de l'environnement
- les résultats des contrôles et ceux en cours de préparation, le cas échéant ;

¹⁵ 2.9.40 ou 2.9.5 de la Pharmacopée Européenne

¹⁶ 2.9.6 de la Pharmacopée Européenne

- les documents de préparation et de conditionnement ;
 - la conformité aux spécifications de la préparation terminée ;
 - l'examen du conditionnement final notamment la vérification de l'étiquetage ;
 - le bon respect des procédures d'assurance qualité.
- 6.70 La décision de libération de la préparation et son enregistrement sont réalisés par un pharmacien. C'est cette libération qui est appelée libération pharmaceutique de la préparation.
- 6.71 La stratégie de libération des préparations est fondée sur une évaluation du risque appropriée.
- 6.72 L'étendue et la pertinence des contrôles sont fonction des caractéristiques de la préparation et de son utilisation.

PRECISIONS SUR L'ÉCHANTILLONNAGE EN VUE DE LA RÉALISATION DES CONTRÔLES

- 6.73 Le contrôle peut s'appliquer à toutes les entités reçues ou produites (contrôle à 100%) ou s'opérer sur un nombre limité d'entités représentatives (contrôle par échantillonnage). Il peut s'appliquer à une seule unité ou à un lot de préparations.
- 6.74 L'échantillonnage est représentatif du lot. A certains stades de la préparation, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène.
- 6.75 Dans le cas où le lot se composerait de plusieurs sous-lots, un plan d'échantillonnage de chaque sous-lot est réalisé afin de s'assurer que le lot est bien homogène.

Note : C'est le cas par exemple si l'on veut réaliser un lot de 900 gélules avec un gélulier possédant des plaques de 300 alvéoles. Le lot de 900 unités comporterait dans ce cas 3 sous-lots. Les 3 sous-lots sont à échantillonner.

- 6.76 Dans le cas d'un contrôle par échantillonnage, la procédure précise s'il s'agit :
- d'un échantillonnage simple : 1 seul prélèvement de n unités ;
 - d'un échantillonnage multiple : plusieurs prélèvements de n unités.
- 6.77 Dans le cas d'un échantillonnage multiple, la procédure indique la destination de chaque prélèvement :
- prélèvement de n unités destiné aux contrôles pharmacotechniques ;
 - prélèvement de n unités destiné aux contrôles physico-chimiques ;
 - prélèvement de n unités destiné aux contrôles microbiologiques, notamment pour les préparations terminées stériles ;
 - prélèvement de n unités destiné à un éventuel contrôle supplémentaire suite à une non-conformité du premier prélèvement ;
 - prélèvement de n unités destiné à l'échantillonnage quand elle est requise ou prévue par la procédure.

CONTRÔLE DE LA STABILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS TERMINÉES

- 6.78 Ce contrôle est mis en œuvre à partir du moment où la préparation est réalisée à l'avance et destinée à être conservée sur des périodes prolongées en rapport avec la forme pharmaceutique (solution parentérale, collyre, solution/suspension buvables, topiques, formes sèches...).
- 6.79 La stabilité d'une préparation pharmaceutique correspond à la durée pendant laquelle une préparation terminée, conserve, dans des limites spécifiées et tout au long de la période d'entreposage et d'utilisation, les mêmes propriétés et caractéristiques qu'elle possédait au moment de sa réalisation.
- 6.80 La date limite d'utilisation (DLU) est la date au-delà de laquelle une préparation ne peut plus être utilisée. Elle est déterminée à partir de la date où la préparation est réalisée.

- 6.81 La mention d'une indication de péremption (DLU) sur une préparation pharmaceutique est obligatoire et implique de mener une réflexion sur sa stabilité au cours du temps. Cette réflexion prend en considération :
- les propriétés physico-chimiques des matières premières, des excipients et des articles de conditionnement ;
 - les données bibliographiques ;
 - les analyses réalisées ;
 - la forme pharmaceutique ;
 - le type de conditionnement utilisé (multi-dose versus unitaire par exemple) ;
 - la présence ou l'absence de conservateur.
- 6.82 La DLU déterminée par le fabricant d'une spécialité pharmaceutique autorisée ne peut pas être utilisée directement comme DLU de la préparation terminée dans laquelle elle est incluse.
- 6.83 Les durées de stabilité établies à partir d'analyses sont privilégiées.
- 6.84 Les méthodes analytiques utilisées pour l'étude de la stabilité des préparations permettent la quantification de la ou les substance(s) active(s) et des produits de dégradation et de détecter toute autre modification des caractéristiques de la préparation. Elles font l'objet d'une validation.
- 6.85 La stabilité microbiologique concerne l'ensemble des préparations réalisées et conservées avec pour objectif de démontrer au cours du temps le maintien de la qualité microbiologique en accord avec les monographies de la Pharmacopée Européenne.
- 6.86 L'absence d'interactions contenant-contenu doit être recherchée. Une analyse du risque d'interactions est conduite en se basant notamment sur la présence d'excipients à risque dans la formule (agents de surface, solutions hydroalcooliques, excipients lipidiques ou lipophiles...). Les données disponibles sont recherchées à partir des données de la littérature (études spécifiques de recherche d'interactions), des données fournisseurs (comme par exemple pour les filtres) ou de données issues de recherches développées et validées en interne par l'établissement qui réalise les préparations.

Note : Dans le cas où la réflexion sur la stabilité ne permet pas d'établir une DLU pour une préparation non stérile, les règles suivantes peuvent être appliquées à titre indicatif¹⁷.

- pour les formules liquides non aqueuses et les solides :
 - quand une spécialité pharmaceutique est utilisée comme source de substance active de la préparation pharmaceutique :
 - ✓ la DLU ne dépasse pas la date la plus rapprochée des deux suivantes :
 - o soit 25% du temps restant jusqu'à la péremption de la spécialité utilisée ;
 - o ou ne dépassant pas 6 mois.
- pour les formules contenant de l'eau :
 - formules préparées avec des ingrédients de forme solide ou liquide :
 - ✓ ce type de préparation pharmaceutique effectuée sans information ou donnée sur sa stabilité constitue un risque élevé pour le patient ;
 - ✓ la DLU ne dépasse pas 14 jours pour les préparations liquides conservées entre 2°C et 8°C. Elle sera inférieure à 14 jours si elle est conservée à température ambiante.
 - La préparation de gélules ou de sachets peut être privilégiée.
- pour les autres formules :
 - la DLU est la date la plus proche de :
 - ✓ la date de fin de traitement ;
 - ✓ ou 30 jours maximum.

Remarques : Cette DLU peut être augmentée de 48h afin de prendre en compte les délais d'acheminement des préparations en cas de sous-traitance.

¹⁷ Issu de l'USP <795> et normes Canadiennes

CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES : ACTIVITES DE SOUS-TRAITANCE

PRINCIPES

- 7.1 Toute sous-traitance s'effectue dans un cadre contractuel, dans le respect des textes en vigueur¹⁸ et des présentes bonnes pratiques.
- 7.2 Une sous-traitance est envisageable pour les activités suivantes :
- la totalité des opérations de préparation (incluant le conditionnement primaire et l'étiquetage)
 - le contrôle : MPUP et/ou préparations terminées
 - le transport de la préparation
- 7.3 Le cadre de la sous-traitance est défini de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou une préparation de qualité insuffisante.

GENERALITES

- 7.4 Un contrat écrit est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie ainsi que les exigences, les tâches et les responsabilités dévolues à chaque partie.
- 7.5 Pour des raisons pratiques et pour clarifier les responsabilités de chacun, un contrat global est à privilégier. Dans le cas où un contrat global ne serait pas possible, les différents contrats sont réunis pour être consultables ensemble.
- 7.6 Le contrat indique que les activités externalisées peuvent être inspectées par les autorités compétentes, y compris la sous-traitance des contrôles.

LE DONNEUR D'ORDRE

- 7.7 Le donneur d'ordre indique clairement, au moyen de stipulations contractuelles, quelle est la portée des prestations qu'il attend et quelles sont les exigences qui s'appliquent.
- 7.8 Le donneur d'ordre est tenu de s'assurer que le sous-traitant a la compétence de mener à bien les activités sous-traitées et qu'il est titulaire d'une autorisation correspondant aux opérations à effectuer, si celle-ci est requise.
- 7.9 Le donneur d'ordre s'assure que toutes les tâches effectuées en sous-traitance l'ont été conformément aux textes en vigueur et aux exigences des présentes bonnes pratiques, et que les préparations fabriquées qui lui sont livrées par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications.
- 7.10 Le donneur d'ordre fournit au sous-traitant toutes les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte du contrat comme, par exemple, les éléments documentés de l'analyse pharmaceutique et réglementaire de la demande de préparation (Annexe I).
- 7.11 Le donneur d'ordre s'assure que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les présentes bonnes pratiques sont respectées.
- 7.12 Dans tous les cas, le pharmacien qui dispense la préparation réalise et trace un contrôle à réception de la préparation afin de s'assurer notamment :
- du bon étiquetage de la préparation ;
 - de la concordance entre la préparation et la prescription ou la commande de préparations hospitalières ou de préparations officinales ;
 - de l'intégrité physique du conditionnement.
 - du bon respect des conditions de conservation pendant le transport (par exemple : chaîne du froid, abri de la lumière)

¹⁸cf. articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L. 5125-1-2, L. 5126-5, R. 5125-33-1, R. 5125-33-2, R. 5125-33-3, R. 5126-9, 8°, R. 5126-10 et R. 5126-10-1 du CSP.

- 7.13 Il est responsable de la dispensation de la préparation ayant fait l'objet d'un contrat de sous-traitance.

LE SOUS-TRAITANT : LE PRESTATAIRE

- 7.14 Le sous-traitant est en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre. Il dispose des autorisations, des locaux, de l'équipement, des connaissances appropriées et du personnel compétent en vue d'effectuer le contrat conformément aux règles de bonnes pratiques de préparation. Le sous-traitant fournit au donneur d'ordre la garantie qu'il a mis en place un système d'assurance de la qualité.
- 7.15 Toutes les activités sont exécutées conformément au contrat.
- 7.16 Tout élément connu après la libération susceptible de remettre en cause cette décision de libération est signalé sans délai au pharmacien donneur d'ordre.
- 7.17 Le sous-traitant ne peut pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat. Toutefois, un contrat entre le sous-traitant et une troisième partie est possible pour les activités de contrôle et de transport. Le donneur d'ordre en est informé.
- 7.18 Les activités de contrôle et de transport peuvent faire l'objet d'un ou plusieurs contrats avec un tiers adapté aux différentes situations.
- 7.19 Le sous-traitant des opérations de préparation rédige la totalité du dossier de préparation (Annexe II).
- 7.20 Le sous-traitant est responsable de la libération pharmaceutique de la préparation qu'il réalise. L'émission d'un certificat de libération des lots daté et signé par le pharmacien responsable des préparations est à envoyer au donneur d'ordre avec la préparation terminée.
- 7.21 Le sous-traitant peut refuser la réalisation d'une préparation pharmaceutique. Sa décision est motivée.

LE CONTRAT

- 7.22 Le contrat établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précise leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées.
- 7.23 Les aspects techniques du contrat sont établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de préparation ; ces aspects peuvent être annexés au contrat.
- 7.24 Le contrat précise clairement les responsabilités et les processus concernant par exemple :
- la préparation ainsi que le conditionnement (incluant l'étiquetage) ;
 - le contrôle de la qualité des MPUP, des produits intermédiaires, des préparations terminées et des matériels de conditionnement ;
 - la libération pharmaceutique du lot ;
 - les conditions de conservation de la préparation ;
 - le transport ;
 - les conditions de rappel de lots et de la gestion des non-conformités ;
 - la durée du contrat.
- 7.25 Le contrat accorde au donneur d'ordre le droit d'auditer, le cas échéant, le ou les sous-traitants et de consulter, s'il en fait la demande, les documents pertinents pour la qualité.
- 7.26 Le contrat peut préciser des cas de refus de prestations qui seront à motiver.

CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES OPERATIONS DE PREPARATION

- 7.27 La sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, y compris le conditionnement.
- 7.28 En cas de sous-traitance d'une préparation magistrale, le prestataire procède à l'étiquetage de la préparation terminée comportant la totalité des mentions requises aux articles R. 5121-146-2 et

R. 5121-146-3 du CSP, (notamment le numéro d'enregistrement de la préparation réalisée), à l'exception du numéro d'ordonnancier défini et apposé sur l'étiquette par la pharmacie lors de la dispensation. Par ailleurs, le nom du sous-traitant et celui de la pharmacie donneur d'ordre sont clairement indiqués sur l'étiquetage.

- 7.29 Outre les points mentionnés au 7.24, le contrat précise notamment :
- les modalités de commande ;
 - les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant ;
 - les délais de réalisation incluant éventuellement la libération des lots et la prise en charge de préparations urgentes ;
 - les conditions et délais de conservation ;
 - les documents utiles à la réalisation du contrat.

CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES CONTROLES

- 7.30 Le recours à la sous-traitance des contrôles est notamment justifié par l'absence ou l'indisponibilité de certains équipements nécessaires à la réalisation de contrôles, et/ou lorsque ceux-ci sont peu fréquents et/ou requérant une compétence particulière.
- 7.31 Les responsabilités sont clairement définies notamment pour les matières premières à usage pharmaceutique et pour les préparations terminées pour :
- les contrôles physico-chimiques ;
 - les contrôles pharmacotechniques ;
 - les contrôles microbiologiques ;
 - les contrôles radiopharmaceutiques.
- 7.32 En cas de sous-traitance en totalité des contrôles des matières premières et des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire la totalité des éléments en sa possession concernant la formule et les conditions de préparation.
- 7.33 Le prestataire émet un certificat d'analyse comportant les résultats des contrôles quantitatifs et qualitatifs réalisés avec leurs spécifications, ainsi que les méthodes d'analyses et référentiels utilisés. Une conclusion sur la conformité ou la non-conformité, au regard des analyses réalisées, est à mentionner sur le certificat d'analyses correspondant au lot contrôlé, daté et signé par le responsable.
- 7.34 Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien prestataire des opérations de préparation demeure responsable in fine de la qualité de la MPUP qu'il met en œuvre lors de la réalisation de la préparation et ce, au vu des résultats des contrôles fournis par le sous-traitant.

CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES TRANSPORTS :

- 7.35 Le contrat précise notamment :
- La durée moyenne de transport ;
 - Les conditions particulières de conservation ;
 - La localisation exacte du lieu de livraison ;
 - La localisation et les conditions de remise avec le lieu de prise en charge ;
 - Les lieux et délais de ruptures de charge¹⁹ quand ils existent ;
 - Les délais de recours.
- 7.36 En cas d'utilisation d'un service de colis postaux, il convient de s'assurer que les conditions de conservation et les délais d'acheminement sont compatibles avec la préparation.
- 7.37 Toute préparation terminée destinée à être transportée est pourvue d'un emballage adéquat suffisamment solide pour exclure toute altération du contenu et permettre en toute sécurité les manipulations nécessaires, liées à l'acheminement des préparations en-dehors du lieu de production.

¹⁹ Au cours d'un transport, la rupture de charge est une étape au cours de laquelle les marchandises changent de véhicule. Ce changement peut être immédiat ou après une période de stockage.

- 7.38 Le transport des préparations terminées se fait dans des conteneurs ou des paquets clos, scellés²⁰ ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité et comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire.
- 7.39 Lorsqu'elles sont requises, les conditions particulières de conservation (comme la sensibilité à la chaleur, au froid, à la lumière, à la congélation et aux mouvements) sont à respecter. Elles sont décrites dans le contrat. Le sous-traitant assurant la responsabilité du transport est en mesure d'établir que ces conditions sont respectées pour chaque envoi : qualification des emballages, enregistrements de suivi des températures, contrôle de la durée du transport.

AUTRES SOUS-TRAITANCES POUR LES PRESTATAIRES REALISANT DES PREPARATIONS

- 7.40 Toute activité externalisée, couverte par le guide des bonnes pratiques de préparation, est définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou une préparation de qualité insuffisante. Un contrat écrit est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.
- 7.41 En fonction des conditions locales, les contrats de sous-traitance peuvent inclure des prestations ayant des répercussions notables sur la qualité des produits fabriqués ou sur les résultats des analyses. Ces prestations, souvent confiées à un autre service ou organisme, peuvent comprendre :
- les maintenances des systèmes de traitement d'air et d'eau ;
 - la maintenance des principaux appareils comme les isolateurs, les hottes à flux d'air, les stérilisateurs, les balances ;
 - la surveillance des ZAC ;
 - la mise à disposition des consommables stériles tels que les vêtements, articles de conditionnement ;
 - la manipulation des déchets et leur élimination.

²⁰ Art.5104-1 du CSP ou : selon la définition de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé

CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS ET RAPPELS DE PREPARATIONS

PRINCIPES

- 8.1 Toute réclamation concernant la qualité des préparations pharmaceutiques terminées (erreur, défaut, et autres signes de problèmes de qualité) est examinée selon des procédures écrites.
- 8.2 Un système de rappel des préparations est organisé permettant de retirer rapidement et efficacement une préparation jugée gravement défectueuse.

RECLAMATIONS

- 8.3 Le pharmacien s'assure de la mise en œuvre d'un système permettant l'enregistrement, le traitement des réclamations et, si nécessaire, le rappel des préparations concernées.
- 8.4 Des procédures documentées décrivent ces opérations qui sont à effectuer rapidement et rigoureusement.
- 8.5 Les réclamations concernant les préparations délivrées sont examinées. Les causes des défauts sont recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne la préparation défectueuse elle-même, mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.
- 8.6 L'ensemble des analyses et des mesures prises est enregistré et conservé dans le dossier de lot.
- 8.7 Le pharmacien met en œuvre un plan d'action (actions correctives et délai de mise en œuvre, modification des procédures) afin d'éviter que le problème constaté ne se reproduise.

RAPPELS DE PREPARATIONS

- 8.8 Des procédures écrites concernant l'organisation du rappel sont établies.
- 8.9 Lorsqu'un défaut susceptible de porter atteinte à la santé est constaté, il faut procéder sans délai au retrait de la préparation et en informer l'autorité concernée.
- 8.10 Le rappel de toutes les préparations incriminées est réalisé, notamment en informant les donneurs d'ordre, grâce aux données présentes dans le dossier de lot de la préparation dans lequel figurent les copies des prescriptions ou tout autre élément permettant d'en assurer la traçabilité.
- 8.11 Toutes les préparations rappelées sont identifiées en tant que telles et stockées dans un endroit séparé en attendant la décision de destruction par le pharmacien.
- 8.12 Un rapport détaillé des opérations de rappel dont un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées est rédigé et conservé dans le dossier de lot.

CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION

PRINCIPES

- 9.1 L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et est réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de préparation et de proposer des mesures correctives nécessaires.
- 9.2 Le personnel, les locaux, le matériel, les documents, la préparation (au sens production), le contrôle de la qualité, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection sont examinés à intervalles réguliers, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.
- 9.3 Des auto-inspections sont conduites par des personnes n'intervenant pas directement dans le procédé observé mais compétentes dans le domaine.
- 9.4 Toutes les auto-inspections font l'objet d'un compte rendu. Les rapports contiennent toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement sont également élaborés.

Annexe I

AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET
REGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION D'UNE
PREPARATION PHARMACEUTIQUE

AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET REGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION D'UNE PREPARATION PHARMACEUTIQUE (RECOMMANDATION)

A REMPLIR PAR LE PHARMACIEN QUI REÇOIT LA PRESCRIPTION²¹, CE DOCUMENT PERMET DE TRACER UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE.

Validité de la prescription²² :

☐ OUI

☐ NON

1. LE PATIENT ET L'ORDONNANCE :

Nom : Prénom : Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Age :ans

Poids :Kg

Taille :cm

Surface corporelle :m²

Formule de la préparation :

Posologie :

Indication :

Traitement(s) en cours :

☐ OUI

☐ NON

Si OUI, préciser :

Antécédent(s) allergique(s) :

☐ OUI

☐ NON

Si OUI, préciser :

Pathologie(s) associée(s) (insuffisance rénale ;) ☐ OUI

☐ NON

Si OUI, précisez :

Problème de déglutition

☐ OUI

☐ NON

Grossesse/Allaitement :

☐ OUI

☐ NON

2. L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE :

Dose(s) prescrite(s) vérifiée(s) :

☐ OUI

☐ NON

Posologie(s) vérifiée(s) :

☐ OUI

☐ NON

Durée de traitement vérifiée:

☐ OUI

☐ NON

Mode et rythme d'administration vérifiés :

☐ OUI

☐ NON

Présence de contre-indication(s) :

☐ OUI

☐ NON

Présence d'interaction(s) et de redondance(s) médicamenteuse(s) :

☐ OUI

☐ NON

Justification de la préparation : ☐ Absence de forme pharmaceutique ☐ Absence de dosage adapté
☐ Absence d'alternative thérapeutique ☐ Rupture de stock d'une spécialité
☐ Autre :

Conclusion

Problème mettant en jeu l'efficacité du traitement ou la sécurité du patient :

☐ OUI

☐ NON

Décisions ou action à réaliser : ☐ Acceptation de la demande ☐ Refus de la demande

☐ Demande de précisions complémentaires :

Décision de sous-traiter la préparation : ☐ OUI

☐ NON

Signature du pharmacien :

Date :

²¹ Joindre une copie de la ou des prescriptions

²² art. R.4235-48 et suivants du CSP

Annexe II

Dossier de préparation

Partie 1 : VALIDITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DE LA PREPARATION

Partie 2 : LA PREPARATION ET SON PROCEDE

Partie 3 : SPECIFICATIONS, CONTROLE(S) ET ASSURANCE DE LA
QUALITE DE LA PREPARATION

PARTIE 1

VALIDITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DE LA PREPARATION

A VALIDER PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES PREPARATIONS

1. RENSEIGNEMENTS SUR LA PREPARATION

Dénomination de la préparation :

a) Formule de la préparation :

Substance(s) active(s) :

Dosage(s) :

Excipient(s) :

Conditionnement primaire :

b) Forme pharmaceutique :

- ☐ Préparation liquide pour application cutanée
- ☐ Préparation semi-solide pour application cutanée
- ☐ Gélules (capsules)
- ☐ Préparation nasale
- ☐ Préparation liquide pour usage oral
- ☐ Préparation rectale
- ☐ Préparation ophtalmique
- ☐ Préparation parentérale
- ☐ Autre :

c) Population ciblée : ☐ Prématuré ☐ Nouveau-né (0-27 jours) ☐ Nourrisson (28 jours-23 mois)
☐ Enfant (2 -11 ans) ☐ Adolescent (12- 18 ans) ☐ Adulte ☐ Adulte > 65ans

d) Modalité d'administration²³ :

e) Classe thérapeutique (ATC²⁴) de la (ou des) substance(s) active(s) :

.....

f) Réalisation de la préparation selon les textes réglementaires en vigueur²⁵:

Interdiction d'utilisation : ☐ OUI SI oui, Référence à joindre au dossier ☐ NON
Restriction d'utilisation : ☐ OUI SI oui, Référence à joindre au dossier ☐ NON

g) Cas de pharmacovigilance connu, déclaré sur la substance active²⁶ :

☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIS PAS

2. POSITIONNEMENT DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE (= INTERET)

²³ Ex : Ouverture de la gélule lors de l'administration

²⁴ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

²⁵ Site ansm.sante.fr rubrique : Préparations hospitalières-magistrales-et-officinales

²⁶ Site ansm.sante.fr rubrique : Bulletins-des-vigilances

a) Existence d'une ou plusieurs spécialités adaptées (AMM, ATU, autres procédures d'autorisation) :

☐ OUI, laquelle : ☐ NON

b) Existence d'une formule au Formulaire national ? ☐ OUI ☐ NON

c) Justification de la préparation :

- ☐ Absence de forme pharmaceutique adaptée
- ☐ Absence de dosage adapté
- ☐ Absence d'alternative thérapeutique
- ☐ Rupture de stock d'une spécialité sans équivalent thérapeutique adapté
- ☐ Autre :

d) Données bibliographiques disponible :

Dans le cadre de l'indication : ☐ OUI ☐ NON

Dans le cadre de la classe thérapeutique : ☐ OUI ☐ NON

3. VALEUR AJOUTEE DE LA PREPARATION

☐ OUI, justifier : ☐ NON, justifier :

4. EVALUATION DU RISQUE DE LA PREPARATION²⁷

Résultat de l'analyse de risque :

☐ Catégorie 1 ☐ Catégorie 2 ☐ Catégorie 3

5. FAISABILITE TECHNIQUE

a) Locaux/équipements/ documentation/ personnels :

- Locaux permettant de garantir la qualité des préparations réalisées
☐ OUI ☐ NON, préciser.....
- Matériel / équipement adapté et permettant de garantir la qualité des préparations réalisées
☐ OUI ☐ NON, préciser.....
- Présence de procédures liées au circuit des matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement
☐ OUI ☐ NON
- Présence de procédures et modes opératoires liés à la préparation de la forme pharmaceutique demandée
☐ OUI ☐ NON
- Personnel formé et qualifié à la réalisation de la forme pharmaceutique
☐ OUI ☐ NON

b) Analyse de la formule de la préparation

- Matière(s) première(s) disponible(s) de qualité pharmaceutique :
☐ OUI ☐ NON

²⁷ Annexe III des BPP

- Maîtrise du procédé de préparation²⁸ :
☐ OUI, ☐ NON
- Recherche de données d'incompatibilité :
 o entre les *Matières Premières à Usage Pharmaceutique* : ☐ OUI ☐ NON ☐ PAS CONNU
 Si oui, quelle action est réalisée :
- o entre le contenant et le contenu : ☐ OUI ☐ NON ☐ PAS CONNU
 Si oui, quelle action est réalisée :

6. DECISION FINALE

Considérant la valeur ajoutée, l'évaluation du risque et la faisabilité technique de la préparation, le pharmacien responsable décide de réaliser la préparation :

☐ OUI ☐ NON, justifier

Signature du pharmacien responsable en charge des préparations : Date :

²⁸ Eléments permettant de valider le procédé de préparation

Partie 2

LA PREPARATION ET SON PROCEDE

A VALIDER PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DE LA PREPARATION

INFORMATION GENERALE

a) Statut de la préparation

- Préparation magistrale
- Préparation hospitalière
- Préparation pour essai clinique (y compris MTI et MTI-PP expérimentaux)
- Préparation radiopharmaceutique
- Catégorie de la préparation (voir annexe II : tableau d'analyse de risque) : 1,2, ou 3.

b) Matière(s) Première(s) à Usage Pharmaceutique

- i) Substance(s) active(s)
 - Description ou renvoi aux procédures de réception, contrôle et libération des MPUP
 - Dénomination comprenant notamment :
 - o l'indication du sel
 - o le cas échéant, caractéristiques physiques (poudre, liquide, granulométrie)
 - Fournisseur(s)
 - Le cas échéant, critères de choix (ex : si déconditionnement d'une spécialité, 1) justifier 2) indiquer le nom de la spécialité et considérer la liste des excipients)
 - Fiches de données de sécurité (FDS) pour les substances actives, comme par exemple les fiches éditées par les fournisseurs ou à défaut par l'Institut National de Recherche et de Sécurité, ou éventuellement faire référence au RCP pour des spécialités pharmaceutiques
 - Conditions de conservation et de stockage dans la pharmacie.
- ii) Excipient(s)
 - Description ou renvoi aux procédures de réception, contrôle et libération des MPUP
 - Dénomination comprenant notamment :
 - o l'indication du sel
 - o le cas échéant, caractéristiques physiques (poudre, liquide, granulométrie)
 - Fournisseur(s) (autorisé(s))
 - Le cas échéant, critères de choix (choix granulométrique, choix qualitatif ...)
 - Fiche de données de sécurité (FDS)
 - Conditions de conservation et lieu de stockage dans la pharmacie.

c) Précautions

- Vis à vis des produits
 - o Substance active pouvant présenter un risque pour la santé selon la définition du CSP
- Vis-à-vis des opérateurs
 - o Femme enceinte ou allaitante, niveau d'habilitation
- Vis-à-vis de l'accès à certains locaux
 - o Réalisation de produits stériles.

PREPARATION

a) Nombre d'unités par lot(s)

- Description du nombre d'unités par lot.

b) Formule(s) des lot(s)

- Préciser les quantités à mettre en œuvre lors de la réalisation de la préparation :
 - o Quantité de substance(s) active(s)
 - o Quantité d'excipient(s)

c) Lieu(x) de préparation

- Préciser le ou les lieux où se déroulent les opérations pharmaceutiques associées à la préparation.
- Les conditions particulières d'utilisation des locaux ou zones liés à la préparation sont décrites ici.
- ➔ Renvoi aux procédures liées aux utilités (niveau d'habilitation nécessaire / maîtrise de l'environnement / qualification / nettoyage / habillage / formation...)

d) Matériel et équipement à utiliser

- Lister le matériel et les équipements à utiliser pour la réalisation de la préparation.
- Les conditions particulières d'utilisation liées à la préparation sont décrites ici.
- ➔ Renvoi aux procédures d'utilisation des matériels, des équipements, de qualifications et de nettoyage.

e) Description du procédé de préparation

- Description du procédé de préparation et renvoi aux procédures de réalisation de la forme pharmaceutique correspondante
- Préciser les conditions / précautions particulières de réalisation liées à des paramètres critiques comme par exemple :
 - o Protection des MPUP de la lumière, humidité, température, oxygène
 - o Protection des opérateurs
 - o Prévention des contaminations croisées (matériel dédié ou à usage unique, utilisation de protections collectives et/ou individuelles)
 - o Ordre et modalités d'ajout des différents constituants
- Préciser les conditions de stockage intermédiaire (produits intermédiaires, produits finis en quarantaine) de la préparation (lieux et durée).

CONDITIONNEMENT DE LA PREPARATION

- Préciser le conditionnement final de la préparation :
 - o type de conditionnement, suremballage éventuel, ...
 - o nature du matériau de conditionnement (ex : type de verre, type de matériaux plastiques ...)

a) Articles de conditionnement

- Description ou renvoi aux procédures de réception, contrôle et libération des articles de conditionnement
- Dénomination(s)
- Fournisseur(s)
- Condition de conservation
- Lieux de stockage dans la pharmacie

b) Lieux de conditionnement

- Préciser le ou les lieux où se déroulent les opérations de conditionnement de la préparation.
- Préciser les conditions particulières d'utilisation du ou des lieux de conditionnement en fonction de la préparation.
- ➔ Renvoi aux procédures liées aux utilités (niveau d'habilitation nécessaire / maîtrise de l'environnement / qualification / nettoyage / habillage / formation...)

c) Matériel et équipement à utiliser

- Lister le matériel, les équipements à utiliser pour le conditionnement de la préparation.
- Préciser les conditions particulières d'utilisation du matériel de conditionnement en fonction de la préparation.

→ Renvoi aux procédures d'utilisation du matériel, des équipements et qualification.

d) Description du procédé de conditionnement

- Description du procédé de conditionnement et renvoi aux procédures de conditionnement de la forme pharmaceutique correspondante
- Préciser les paramètres critiques liés à la réalisation de ce conditionnement
- Préciser les conditions particulières / précautions de réalisation liées à des paramètres critiques comme par exemple :
 - o Protection de la lumière, humidité, température, oxygène
 - o Protection des opérateurs
 - o Prévention des contaminations chimiques croisées (matériel dédié ou à usage unique, utilisation de protections collectives et/ou individuelles / nettoyage et « vide de chaîne »)

e) Stabilité et stockage de la préparation terminée

- Préciser les éléments nécessaires pour évaluer une date limite de péremption (chapitre 6) et des conditions de stockage comme par exemple :
 - o les éléments bibliographiques et/ou études réalisées portant sur la stabilité et/ ou aux conditions de conservation de la préparation terminée
 - o les éléments bibliographiques et/ou études réalisées portant sur les interactions contenant-contenu.

f) Étiquetage

- Description de l'étiquetage
 - o Cf. décret n°2012-1201 (indiquer les liens CSP)
 - o Site ANSM²⁹

Un modèle d'étiquetage est à conserver dans le dossier de préparation.

²⁹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etiquetage-des-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-precisions-et-recommandations-relatives-a-l-application-du-decret-n-2012-1201-Point-d-information>

PARTIE 3

SPECIFICATIONS, CONTROLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITE DE LA PREPARATION

A VALIDER CONJOINTEMENT PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES CONTROLES ET PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES PREPARATIONS

Exemples de contrôle pouvant être requis (liste non exhaustive) :

CONTROLE DU PROCEDE

a) Contrôle des éléments liés à la préparation

- Vérifier la concordance entre la fiche de préparation et la préparation réalisée
- Vérifier que les MPUP utilisées sont conformes par rapport aux conditions de réception, de contrôle et de libération
- Vérifier les MPUP utilisées : vérification de l'étiquetage
- Vérification du numéro de lot et de la DLU des MPUP
- Vérifier que les calculs réalisés sont exacts (masse / volumes, concentration)
- Vérifier, le cas échéant, que le conditionnement « intermédiaire » est conforme (cas des pré-mélanges par exemple) :
 - o Etiquetage / article de conditionnement / stockage.

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

b) Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation

- Lister les contrôles réalisés le cas échéant en cours de préparation (comme les « doubles contrôles » par exemple)
- Vérifier que les éléments d'enregistrement sont présents (ticket de pesée...) et conformes
- Vérifier la concordance entre les quantités produites et les quantités attendues :
 - o Indiquer le rendement minimum attendu (incluant l'échantillothèque et l'échantillonnage)
 - o Indiquer les pertes éventuelles (et leur cause).

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

CONTROLE QUALITE

- Description du ou des lieux pour réaliser ces contrôles ainsi que le matériel ou équipement à utiliser.
- Indiquer qui réalise les contrôles.

c) Contrôles pharmacotechniques

a. Contrôle organoleptiques

- Description des essais à réaliser et/ou renvoi à une procédure (matériel / équipement / personnel)
- indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

b. Essai d'uniformité de masse

- Description de l'essai à réaliser et/ou renvoi à une procédure (matériel / équipement / personnel)

- indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

c. Autres contrôles

- Indiquer ici les différents contrôles réalisés.

d) Contrôles physico-chimiques

a. Uniformité de teneur

- Technique d'analyse utilisée
- Description du test et/ou renvoi à une procédure
- indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

e) Contrôles microbiologiques

- indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)
 - Description du test et/ou renvoi à une procédure
- ➔ Par exemple, pour les préparations stériles, considérer également les contrôles environnementaux.

f) Autre(s) contrôle(s)

- Indiquer les contrôles spécifiques à la préparation, comme les contrôles de la radioactivité pour les préparations radiopharmaceutiques.

CONTROLE DE LA CONFORMITE DE L'ETIQUETAGE ET DU RESPECT DES PROCEDURES D'ASSURANCE QUALITE

a) Contrôle de l'étiquetage

- Vérifier la concordance de l'étiquetage avec la réglementation (cf. décret étiquetage)
- Vérifier la concordance entre la DLU de la préparation terminée et la DLU des MPUP et des articles de conditionnement
- Vérifier la concordance entre l'étiquetage et les MPUP mises en œuvre
- concordance avec la prescription de la préparation.

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

b) Contrôle du respect des procédures d'assurance qualité

- Vérifier que les personnes qui préparent ou qui contrôlent sont bien formées pour ces activités
- Vérifier que les zones ou locaux utilisés pour les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle sont adaptés à la préparation
- Vérifier le cas échéant que les contrôles environnementaux et les contrôles des installations utilisées sont conformes.

Les critères d'acceptation et de refus sont clairement indiqués (par exemple quelle décision doit-on prendre en cas d'absence de l'enregistrement d'une pesée ?).

Exemple de FICHE DE CONTRÔLE CONDUISANT A LA LIBERATION DE LA PREPARATION

	conforme	non conforme
Contrôle des éléments disponibles, indispensables pour réaliser la préparation		
Fiche de préparation correspondant à la préparation réalisée		
Conformité des quantités à préparer par rapport aux quantités attendues (concordance prescription pour préparation magistrale)		
Complétude de la fiche de préparation : notamment date + heure + visa préparation		
Vérification des calculs : masses, volumes, concentrations,...		
Vérification de la conformité des MPUP utilisées (conforme aux procédures de réception, contrôle et de libération)		
Vérification de l'étiquetage des MPUP		
Vérification et traçabilité du numéro de lot et de la DLU des MPUP utilisées		
Validation du recours à des conditionnements intermédiaires		
Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation		
Enregistrement des contrôles en cours de procédé (comme les "doubles contrôles") réalisé et conforme aux spécificités attendues		
Présence des éléments de traçabilité requis (comme les enregistrements d'indication de masse)		
Concordance entre le nombre d'unité(s) préparées et le nombre d'unité(s) souhaitée(s)		
nombre d'unités présentées aux contrôles :		
Nombre d'unités manquantes :		
Cause :		
Contrôle pharmacotechnique		
Contrôle visuel de la forme pharmaceutique :		
Essai de variation de masse		
Contrôles physico-chimiques		
Identification		
Dosage		
Uniformité de teneur		
Contrôles microbiologiques		
nombre d'ufc :, autres résultats de contrôles correspondants aux valeurs attendues		
Autres contrôles		
Contrôle de l'étiquetage		
Concordance DLU MPUP et DLU de la préparation		
Conformité réglementaire		
Contrôle du respect des procédures d'assurance qualité		
Le personnel ayant réalisé la préparation est bien autorisé et formé		
Le personnel ayant réalisé le contrôle est bien autorisé et formé		
La zone ou le local utilisé permet la réalisation de la préparation		
La zone ou le local utilisé permet la réalisation des contrôles		
Les contrôles environnementaux sont maîtrisés et correspondent aux résultats attendus		
Les résultats des contrôles des installations (ZAC, ...) correspondent aux résultats attendus		
Les unités prévues pour l'échantillonnage sont réalisées		
Enregistrement de la décision de libération de la préparation		
visa du pharmacien : date de la libération :	ACCEPTATION	REFUS

Le cas échéant, enregistrement de la déviation :

Annexe III

CATEGORIES DES PREPARATIONS
PHARMACEUTIQUES :
EXEMPLE DE DEMARCHE D'EVALUATION DES
RISQUES

UTILISATION

L'annexe III présente un tableau destiné à classer selon une évaluation du risque inhérent à la préparation (risque faible, moyen ou élevé) les préparations réalisées par les officines et par les PUI en 3 catégories.

Les catégories ont été déterminées en fonction de leur complexité et des risques associés à leur réalisation.

Ces 3 catégories tiennent compte de :

- la ou les substances actives utilisées
- la voie d'administration
- les opérations pharmaceutiques
- le nombre de patients susceptibles de recevoir un lot de préparations

Ainsi on retrouve dans :

- La catégorie 1 : des formes pharmaceutiques liquides, solides ou semi-solides ne faisant pas intervenir des techniques particulières lors de la préparation (par exemple : mélange de deux pommades, opération simple de dilution, ...).
- La catégorie 2 : des formes pharmaceutiques demandant une technicité particulière comme la fabrication de suppositoires ou de gélules.
- La catégorie 3 : des formes pharmaceutiques stériles et/ou contenant des substances actives reconnues cancérogènes, mutagènes ou génotoxiques (CMR), les préparations pédiatriques hors voie cutanée.

Pour déterminer à quelle catégorie appartient la préparation, il est nécessaire d'utiliser ce tableau comme un questionnaire et d'en décliner toutes les parties.

Exemple de lecture pour la substance active (SA)

Quel référentiel qualité est disponible pour cette SA ?

La SA est-elle allergisante, irritante, CMR ?

La SA doit-elle être stockée dans des conditions particulières ?

La SA est-elle inscrite sur la liste des substances vénéneuses ?

- 1) Si la préparation répond à tous les critères de décisions de la catégorie 1, la préparation est qualifiée de risque faible et classée en catégorie 1.
- 2) Si au moins 1 critère de décision est présent dans la colonne « catégorie 2 », et aucun en catégorie 3, la préparation est classée dans la catégorie 2 et qualifiée de risque moyen.
- 3) Si au moins 1 critère de décision est présent dans la colonne « catégorie 3 », la préparation est classée dans cette catégorie et qualifiée de risque élevé.

La même démarche s'applique aux parties concernant les voies d'administration, les opérations pharmaceutiques prévues pour la réalisation de la préparation et le nombre de patients impactés par le lot de préparation réalisé.

Remarques

- Lorsqu'une des réponses place la préparation en catégorie 3, il n'est pas nécessaire de poursuivre le questionnement.
- Si un doute persiste sur le classement d'une préparation, il convient de retenir la catégorie immédiatement supérieure.

	A	B	C	D	E
1	Catégories de préparations pharmaceutiques				
2	RISQUES		Catégorie 1 : risque faible	Catégorie 2 : risque moyen	Catégorie 3 : risque élevé
3	Substance active	Référentiel Qualité	Spécialité autorisée	Substance inscrite à la Pharmacopée	Substance non inscrite à la Pharmacopée
4		Toxicité	ni en catégorie 2 - ni en catégorie 3	produits allergisants, produits irritants	Cancérigène - Mutagène - Reprotoxique
5		Stockage	Pas de condition particulière de stockage	Condition particulière de stockage	Non applicable
6		Inscrite sur la liste des substances vénéneuses	NON OUI : voie cutanée uniquement	OUI: Liste II, enfant > 12 ans hors voie cutanée	OUI : Liste I, stupéfiant et toute substance vénéneuse destiné aux enfants < 12 ans hors voie cutanée
7	Voies d'administration	Cutanée	Préparation semi-solide, préparation liquide, préparation solide (poudre)	Non applicable	Préparation stérile semi-solide, liquide, solide
8		Buccale	Préparation liquide (gargarisme, bain de bouche...), pâte	Non applicable	Non applicable
9		Orale	Préparation liquide, préparation solide (poudre orale)	Suspension buvable, émulsion, gélule	Non applicable
10		Nasale	Préparation liquide	Préparation semi-solide	Non applicable
11		Auriculaire	Préparation liquide	Préparation semi-solide (pommade, crème)	Nécessitant une stérilité
12		Vaginale	Préparation liquide	Ovule	Non applicable
13		Rectale	Préparation liquide	Suppositoire, mousse, émulsion	Non applicable
14		Ophtalmique	Non applicable	Non applicable	Préparation stérile liquide, semi-solide
15		Parentérale	Non applicable	Non applicable	Préparation injectable (solution, émulsion, suspension) et préparation pour perfusion (solution et émulsion)
16	Opérations pharmaceutiques	Mesure ou pesée des MPUP	de l'ordre du décigramme ou du décilitre près (0,1)	de l'ordre du centigramme ou du centilitre près (0,01)	au milligramme ou millilitre près (0,001)
17		Broyage	Non applicable	Mortier pilon	Autre(s) équipement(s)
18		Stérilisation	Non applicable	Non applicable	toutes opérations
19	Nombre de patient destinataire d'un lot de préparation		lot destiné à 1 patient	lot destiné à plusieurs patients	lot destiné à plusieurs patients

Annexe IV

LISTE NON EXHAUSTIVE DE SITUATIONS DIFFICILES
D'UTILISATION DE SPECIALITES
PHARMACEUTIQUES DECONDITIONNEES

LISTE NON EXHAUSTIVE DE SITUATIONS DIFFICILES D'UTILISATION DE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DECONDITIONNEES

FORMES ORALES

La réalisation de préparations destinées à la voie orale au moyen de mélanges pulvérulents par déconditionnement de spécialités pharmaceutiques destinées à la même voie, obtenu par broyage de comprimés ou par ouverture de gélules et dilution par des excipients, est faite selon une démarche rationnelle tenant compte de la stabilité et de la biodisponibilité de la préparation ainsi réalisée. Il est notamment recommandé d'utiliser un diluant de même nature que l'excipient principal de la spécialité pharmaceutique concernée.

FORMES A LIBERATION MODIFIEE

Quelles que soient les formes à libération modifiée, elles ne sont pas utilisées comme matière première sauf exception justifiée.

Le mode de modification de la libération des substances actives dans le tractus digestif fait appel à de nombreuses techniques comme les matrices, l'enrobage, la complexation, la fixation sur résines, etc.

Il est évident que certaines formes seraient utilisables mais comme la méthode de modification de la libération des spécialités revendiquant ce paramètre n'est pas toujours explicitement décrite, il est préférable de n'utiliser aucune de ces spécialités pour éviter un incident fortuit, sauf si une telle utilisation a fait l'objet d'études documentées.

FORMES DISPERSEES

Les formes dispersées, suspensions et émulsions, sont des présentations dont la stabilité est conditionnée par une formule précise. Tout emploi sans étude préalable peut aboutir à des déstabilisations rendant de ce fait le dosage thérapeutique assez aléatoire.

ORIENTATION D'UNE SPECIALITE SOUS FORME D'UN COMPRIME VERS UNE FORME TOPIQUE

Il peut survenir des incompatibilités physiques entre les excipients des formes orales et ceux des formes topiques.

ORIENTATION D'UNE FORME TOPIQUE VERS UNE FORME ORALE

Cette orientation est à proscrire. En effet certains excipients utilisés dans les formes topiques sont parfaitement inertes physiologiquement lorsqu'ils sont appliqués sur la peau ou les muqueuses mais ils n'ont pas démontré leur innocuité et peuvent devenir dangereux lorsqu'ils sont ingérés, par exemple certains éthers de glycols, certains conservateurs, etc.

ORIENTATION D'UNE FORME PARENTERALE VERS UNE FORME ORALE

Cette pratique est susceptible de provoquer des réactions d'intolérance digestive à l'origine de troubles graves pour le patient, notamment dans le cas où des solvants non aqueux ou des conservateurs, non adaptés à la voie orale, seraient ingérés.

Certaines formes parentérales présentent des pH très acides ou très alcalins pouvant provoquer de graves lésions des muqueuses digestives.

Toute utilisation orale d'une forme parentérale doit faire l'objet d'une étude préalable notamment de stabilité dans le tractus gastrointestinal et de biodisponibilité. Cette étude peut-être documentaire le cas échéant et doit prendre en compte la stabilité de la SA dans cette nouvelle voie d'administration.

TOUTES FORMES NON PARENTERALES VERS UNE FORME PARENTERALE

Cette utilisation est à proscrire car faisant courir des risques vitaux aux patients.

FORMES CONTENANT DES MICROPARTICULES : MINIGRANULES, MICRO ET NANOCAPSULES, MICRO ET NANOSPHERES, ... ETC.

La stabilité de telles formes (réalisées pour des raisons de biodisponibilité et/ou d'administration) est fortement conditionnée par leur formulation et l'environnement de la matrice des excipients. Toute utilisation de ces formes fait l'objet d'une étude préalable concernant notamment le maintien de l'intégrité des microparticules et la biodisponibilité de la préparation.

Lignes directrices

COMMUNE PUI ET OFFICINES

LD1 : PREPARATION DE MEDICAMENTS STERILES

Cette ligne directrice précise des règles supplémentaires pour la préparation des médicaments stériles. L'ensemble des dispositions générales relatives à la réalisation d'une préparation, au contrôle de la qualité, au management du système de la qualité pharmaceutique et à la documentation est applicable aux préparations stériles, ainsi que les dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

PRINCIPES

La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Outre les moyens adaptés en locaux, en installations et en matériels, la qualité dépend de la mise en place d'un système de gestion de la qualité comprenant notamment des procédures et instructions tant sur les méthodes de préparation que sur la qualification et la maintenance des appareils et des installations.

La formation initiale des personnels impliqués et des évaluations régulières sont organisées. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de production ou sur les préparations terminées. Elle dépend également de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, de la validation et la maîtrise des procédés de préparation et des contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel.

Note :

Le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. Pour cela, il faut se référer à d'autres documents tels que les recueils de normes NF, EN, ISO.

GENERALITES

1. Le procédé et l'environnement de préparation sont choisis afin de maîtriser les risques de contamination ; ils font régulièrement l'objet d'une évaluation et de contrôles appropriés.

Procédés de préparation

2. Il existe trois principaux procédés de préparation des médicaments stériles :
 - la stérilisation terminale ;
 - la filtration stérilisante ;
 - la préparation aseptique.

Note :

La stérilisation terminale est, selon la Pharmacopée, la méthode de choix pour la préparation de médicaments stériles. Dans le cas où la MPUP est une spécialité pharmaceutique stérile, la préparation aseptique est le procédé le plus approprié.

Stérilisation terminale :

3. Lorsqu'elle est envisageable et que l'établissement dispose de l'équipement nécessaire, la stérilisation par la chaleur humide (autoclave dédié) est la méthode de choix, sauf justification.
4. La préparation, en particulier sa ou ses substance(s) active(s), doit présenter des caractéristiques physico-chimiques lui permettant d'être stérilisée. Les conditions de stérilisation font l'objet d'une validation appropriée. Les paramètres de chaque cycle de stérilisation font l'objet d'un enregistrement.
5. La préparation terminée est présentée dans un conditionnement d'une qualité répondant aux exigences de la pharmacopée pour les produits stériles.
6. Des mesures sont prises afin d'éviter la présence d'endotoxines bactériennes dans les contenants intermédiaires utilisés lors de la préparation et dans le contenant final.

Filtration stérilisante

7. Certaines substances actives ou matières premières qui ne peuvent pas faire l'objet d'une stérilisation terminale peuvent être traitées par filtration, avec un type de filtre adapté, en conformité avec les exigences de la pharmacopée.
8. L'équipement, les récipients, les fermetures et les fluides en contact avec la solution, et si possible, les composants de la préparation sont soumis à un procédé de stérilisation approprié.
9. La filtration est à effectuer aussi près que possible du point de remplissage. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions et environnement aseptiques de classe A.
10. Les solutions sont filtrées sur un filtre stérile à usage unique à pores de diamètre nominal inférieur ou égal à 0,22 µm, ou sur un autre type de filtre possédant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes. La nature du filtre stérilisant est précisée. La conformité de chaque lot de filtre est garantie par un certificat du fournisseur.
11. Il convient de s'assurer avant filtration de la compatibilité physicochimique et de la capacité de filtration du filtre avec la solution à filtrer.
12. Il convient de tenir compte de la contamination microbienne (biocharge) avant filtration. Du fait des risques supplémentaires que comporte la filtration, par rapport aux autres méthodes de stérilisation, il peut être recommandé de procéder à une pré-filtration sur un filtre antibactérien dans les cas où il est impossible de limiter la contamination microbienne initiale par d'autres moyens.
13. L'intégrité des filtres est à vérifier après usage, quand la conception du filtre le permet.
14. Toute anomalie observée durant le processus de filtration est enregistrée et examinée.

Préparation aseptique

15. L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles en utilisant des matériels de préparation (dispositifs de transfert, articles de conditionnement) stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée.
16. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone d'atmosphère contrôlée.
17. La préparation aseptique peut être réalisée selon deux procédés différents : le procédé dit « en système clos » et le procédé dit « en système ouvert ».

Préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos

18. Il s'agit d'un procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus.
Le transfert du produit stérile est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvements (une seringue, une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile), de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement.

Note :

Il est admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant l'utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent est préférée.

19. La préparation est exclusivement réalisée avec du matériel stérile et non réutilisable (par exemple seringues, dispositifs de prélèvement, système de transfert, système de filtration, contenant final) et avec des MPUP stériles.

20. Les matières premières utilisées sont principalement des spécialités pharmaceutiques stériles autorisées en France. Elles sont présentées sous forme de poudre, de lyophilisat, de solution, de suspension ou d'émulsion.
21. L'utilisation comme MPUP de préparations hospitalières réservées à la réalisation d'autres préparations est possible à condition qu'elles soient stériles et apyrogènes.
22. Les préparations terminées sont des solutions stériles ou des systèmes dispersés stériles issus d'une ou plusieurs opérations (transfert, dissolution, dilution) en système clos et présentées dans un contenant stérile adapté à l'administration.

Préparation aseptique selon un procédé en système ouvert

23. La préparation aseptique est considérée en système ouvert dès lors qu'une des étapes de préparation n'est pas réalisée en système clos selon la définition donnée dans le présent document.
24. Une attention particulière est portée sur les contenants intermédiaires, concernant leur qualité microbiologique et la présence éventuelle d'endotoxines bactériennes.
25. La préparation aseptique en système ouvert est de préférence associée à une filtration stérilisante (filtre stérilisant à 0,22µm).

Note :

La préparation aseptique réalisée selon un procédé en système clos est la méthode de choix.

Niveaux de risques

26. Deux types de risques sont identifiés :
 - le risque « produit » c'est-à-dire pour la préparation et donc pour le patient. C'est le risque de contamination microbiologique;
 - le risque pour le personnel et pour l'environnement :
 - o Les substances actives toxiques comme les médicaments présentant des risques Cancérigène Mutagène Reprotoxique (CMR) répertoriés ou dont les données scientifiques démontrent un risque toxique (par exemple les médicaments antibiotiques, cytotoxiques, antiviraux et radiopharmaceutiques)
 - o Les médicaments d'origine biologique et les médicaments contenant tout ou partie d'Organismes Génétiquement Modifiés incluant les médicaments de thérapie innovante (MTI)
27. Pour chacun de ces deux risques, il est possible d'individualiser des niveaux qui conditionnent le choix de l'équipement et de l'environnement.

Risque de contamination microbiologique

Préparation aseptique et/ou filtration stérilisante

- Risque « faible » de contamination microbiologique
28. La préparation est réalisée par un procédé de transfert en système clos avec du matériel stérile et à usage unique dans une ZAC adaptée et avec des MPUP stériles ou des spécialités pharmaceutiques stériles, alors le risque de contamination microbiologique est considéré comme faible.
 - Risque « élevé » de contamination microbiologique
 29. Au moins une des étapes de la préparation est réalisée selon un procédé en système ouvert, alors le risque de contamination est considéré comme élevé.

Stérilisation terminale

- Risque potentiel de contamination microbiologique
30. Un risque potentiel de contamination microbiologique du produit peut apparaître si, par exemple :
 - le produit constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes,
 - le procédé de préparation implique une période d'attente avant la stérilisation.

Risque pour le personnel et pour l'environnement

31. Deux niveaux de risques sont identifiés en fonction de la présentation et des manipulations réalisées sur les produits à risque. Par exemple,
- Un risque élevé peut correspondre à la manipulation de produits pulvérulents en système ouvert.
 - Un risque faible peut correspondre à la manipulation de spécialités pharmaceutiques stériles en transfert clos.

Note :

Le risque biologique doit faire l'objet d'une analyse spécifique et adaptée.

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

32. Les locaux de préparation de médicaments stériles sont constitués d'un ensemble de pièces et/ou de zones de dimensions appropriées dont les fonctions sont liées directement à l'acte de préparation des médicaments stériles. Ils comprennent notamment les zones de préparation et les utilités (vestiaires, zones de supervision, locaux de stockage, locaux pour déchets, locaux pour ménage ...). La disposition des locaux tient compte de l'objectif de maîtrise de la contamination liée aux flux de personnel, de matériel et de produits.
33. Pour la préparation de médicaments stériles, quatre classes de ZAC sont utilisées (A, B, C et D). Ces classes se définissent notamment par un nombre maximal autorisé de particules par unité de volume dans la zone.
34. Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement.

Zones d'atmosphère contrôlée (ZAC)

35. Les zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) sont constituées de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées. Ces locaux et équipements sont qualifiés et leur maintenance est assurée.

Classification particulière des ZAC

36. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la préparation des médicaments stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés.
37. Pour la préparation de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zone d'atmosphère contrôlée : la classe A, B, C et D.
38. Les zones d'atmosphère contrôlée sont classées selon le tableau 1 qui indique le nombre maximal autorisé de particules de taille égale ou supérieure à 0,5 µm et 5 µm par m³. Cette classification est distincte de la surveillance microbiologique de l'environnement. Ce tableau donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules.

Note :

Les classifications A, B, C et D utilisées au repos sont comparables, à la norme EN ISO14644-1 :

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

39. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ». On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.
40. Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » sont à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la production après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation.

Caractéristiques essentielles des ZAC

41. L'entrée et la sortie dans une ZAC se fait par des sas. Les sas sont des volumes de transit entre les zones propres et non classées ou entre des locaux classés mais de risques différents. Les sas peuvent être des locaux ou des zones de circulation. Les passe-plats sont considérés comme des sas, sauf exception justifiée.
42. Les sas participent au maintien du gradient de pression et de la classification de la ZAC dans laquelle ils donnent accès. Les sas font partie de la ZAC.
43. Les sas personnels et les vestiaires sont distincts. Les vestiaires sont conçus pour séparer les vêtements de ville et de travail et participent à la maîtrise des flux du personnel. Les sas personnels permettent au personnel de revêtir la tenue appropriée à la classe cible du local de la ZAC dans lequel il entre.
44. Les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné (asservissement mécanique ou électronique des portes) est utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois. Le cas échéant, une temporisation est programmée.
45. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes (y compris les plafonds) sont lisses, lavables, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

46. La pose de carrelage est à proscrire en lien avec la difficulté de nettoyage des joints. Les remontées en plinthes affleurantes évitent l'accumulation de poussières.
47. Les faux plafonds sont scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur. Ils sont étanches pour garantir le maintien du gradient de pression dans une ZAC.
48. Les canalisations et les gaines sont installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surface difficiles à nettoyer.
49. Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A et B.
50. Une cascade de pression positive est maintenue en toute circonstance afin de permettre d'obtenir l'empoussièrement le plus faible au niveau de la zone de préparation. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'indicateurs de différentiel de pression. Un relevé de ces indicateurs est effectué.

Note :

Le relevé est effectué au minimum avant le début des opérations de préparation. Il est pris en compte pour libérer les lots de préparations. Il est fait référence à ces relevés dans le dossier de lot.

Plus généralement, le suivi des paramètres de la ZAC est tracé et constitue un des éléments intervenant dans la décision de libération des lots de médicaments stériles.

51. Une zone est prévue pour le dé-cartonnage. En effet, pour la réalisation de préparations stériles, les produits sont déconditionnés de leurs conditionnements secondaires (boîtes cartonnées) en dehors de la zone de préparation.
52. Une alimentation en air filtré est maintenue en toutes circonstances afin de garantir une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes sont compris entre 10 et 15 pascals.
53. L'alimentation en air filtré est munie d'un système d'alarme détectant et enregistrant toute déficience. Le pharmacien responsable est informé sans délai de toute déficience.
54. Il est démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour la préparation. Les bouches de soufflage et de reprise d'air sont positionnées de façons adaptées.
55. Le pharmacien responsable dispose du schéma aéraulique de la zone de préparation et des zones contrôlées attenantes.
56. L'accès aux locaux techniques contenant notamment les Centrales de Traitement d'Air ne se fait pas à partir des zones classées.
57. Pour atteindre les classes B, C et D, le taux de brassage horaire d'air est connu et adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système du traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres HEPA.
58. Le taux de renouvellement d'air est adapté à l'utilisation de la ZAC.

Cas de la manipulation des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement :

59. Pour ces produits, le système de traitement d'air est conçu pour que la totalité des effluents gazeux soit rejeté à l'extérieur du bâtiment et à distance de présence humaine.
60. Pour les préparations de médicaments à risque pour le personnel, il peut être nécessaire de placer certaines zones en dépression (notamment lors de la manipulation de produits pulvérulents). Dans ce cas, il est nécessaire de mettre en œuvre une conception des locaux et équipements permettant de garantir la qualité microbiologique de la préparation terminée.
61. Les zones de stockage et de dé-cartonnage doivent permettre un confinement. Un gradient de pression négatif par rapport aux pièces adjacentes est un moyen d'y parvenir.

Une attention est portée sur l'organisation de ces zones afin de diminuer le risque de contamination.

Paramètres fonctionnels d'une zone de préparation d'une ZAC pour la préparation de médicaments stériles :

- La pièce de préparation est maintenue en pression positive par rapport au sas et aux autres espaces environnants sauf exception justifiée dans le cas de la préparation de médicaments à risque pour le personnel et l'environnement.
- Le différentiel de pression est d'au moins 10 Pa (idéalement entre 10 et 15) par rapport au sas. La pression est au minimum de 15 Pa entre une zone classée et une zone non classée.
- La température ambiante contrôlée est maintenue entre 18 et 23°C en tenant compte du confort pour les opérateurs. La température ne dépasse pas 25°C.
- Le taux d'humidité relative est maintenu idéalement entre 30 et 60 %

A titre indicatif les taux de brassage en fonction de la classification ISO :

Classification	Taux de brassage (vol/h)
ISO 8	Entre 15 et 30
ISO 7	Entre 30 et 40
ISO 5	300-600

Equipements d'atmosphère contrôlée utilisés pour obtenir un environnement de classe A

Poste à flux d'air unidirectionnel

62. L'air d'un poste à flux d'air unidirectionnel peut présenter un écoulement dans deux sens : horizontal ou vertical. L'air est distribué dans une seule direction sur toute la surface à protéger.
63. Une pièce contenant le ou les postes à flux d'air unidirectionnel répond à une classe d'atmosphère contrôlée notée grade B ou C en fonction du procédé.
64. Les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur du flux d'air laminaire sont les plus importantes sources potentielles de contamination microbiologique. Ces opérations d'entrée et de sortie font l'objet de procédures validées et mises en application.
65. Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances.
66. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.
67. Une surveillance régulière des paramètres physiques et microbiologiques est effectuée.

Cas de la manipulation des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement en procédé ouvert :

68. Dans ce cas, les Postes de Sécurité Biologique de types IIB1 ou B2 ou III peuvent être utilisés. Pendant la préparation, l'alimentation en air filtré est maintenue en toutes circonstances.
69. Le schéma aéraulique devra tenir compte du risque pour le manipulateur et pour l'environnement.

Isolateur

70. L'isolateur est un équipement qui emploie des techniques de barrière physique étanche pour effectuer la séparation entre un environnement maîtrisé interne et un environnement extérieur, entre un procédé et le personnel. C'est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur.
71. Les isolateurs peuvent être constitués d'une paroi souple ou rigide dont l'étanchéité est régulièrement vérifiée. L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtres HEPA. Le système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression ou en dépression

avec un différentiel de pression correspondant aux recommandations du fabricant.

72. Une surveillance régulière est effectuée et comprend notamment des essais d'étanchéité de l'isolateur, de ses annexes et des gants de manipulation.
73. Les gants de l'isolateur ne sont pas réutilisables et remplacés selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité.
74. Les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe. Au minimum, ils sont situés dans une ZAC de classe D.
75. Les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont les plus importantes sources potentielles de contamination microbiologique. Ces opérations d'entrée et de sortie font l'objet de procédures validées et mises en application, les dispositifs de doubles-portes à connexion étanches permettant de garantir un continuum stérile et un confinement des produits ou des déchets toxiques sont à privilégier.
76. Les dispositifs de préparation et l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation ou à son contrôle sont stériles et sont introduits par l'intermédiaire de sas dans l'isolateur de travail. Ils sont obligatoirement soumis à un procédé validé de stérilisation de contact. Alternativement, des dispositifs double-portes à connexion étanche peuvent permettre l'entrée directe de matériels conditionnés en conteneurs stériles.
77. La mise en œuvre du procédé de stérilisation de contact des surfaces à l'intérieur de l'isolateur nécessite une analyse de risque préalable et est soumise à un processus de validation adapté. Ce procédé de stérilisation par contact doit garantir l'intégrité du fonctionnement de l'équipement.
78. L'utilisation d'un agent stérilisant par contact de l'air et des surfaces par vaporisation dans l'isolateur et ses annexes est obligatoire et est validée.
79. La validation du procédé de stérilisation de contact est à effectuer avec l'utilisation d'une charge représentative de l'activité et à l'aide d'indicateurs biologiques tels que décrits au chapitre 5.1.2 de la Pharmacopée Européenne.

Cas de la manipulation des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement :

80. Les isolateurs utilisés pour la réalisation des médicaments stériles à risque pour le personnel et l'environnement et effectuée selon un procédé en système clos peuvent être placés en pression positive par rapport à l'environnement externe.

Note :

Le risque biologique doit faire l'objet d'une analyse spécifique et adaptée.

81. Dans le cas où la préparation est réalisée selon un procédé en système ouvert et utilisant une ou plusieurs MPUP pulvérulentes, l'utilisation d'un isolateur placé en pression négative par rapport à l'environnement externe est préférée.
82. La ZAC contenant un isolateur en dépression est toujours de classe C.
83. Le schéma aéraulique devra tenir compte du risque pour le manipulateur et pour l'environnement et est tenu disponible pour le pharmacien responsable.

Nettoyage-Désinfection des ZAC

Nettoyage-désinfection des zones de classe B, C, ou D

84. Le nettoyage, la désinfection des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels. Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée.
85. L'aérosolisation de solutions désinfectantes peut être utilisée pour diminuer la contamination microbienne

dans les zones d'atmosphère contrôlée. Le choix de la solution désinfectante et de son système de diffusion ou de dispersion est validé.

86. Les procédés de nettoyage et de désinfection aérienne ne doivent pas altérer la qualité des dispositifs de filtration de l'air.
87. Une surveillance microbiologique régulière des zones à atmosphère contrôlée est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.
88. Des fréquences de nettoyage / désinfection sont proposées dans le tableau 2.

Tableau 2. Fréquences de nettoyage (hors équipement de classe A)

Surface à nettoyer / désinfecter	Fréquence minimum
Plans de travail (hors zone de préparation)	Quotidien
Sols	Quotidien
Surfaces fréquemment touchées (poignées de porte, interrupteur...)	Quotidien
Surface externe des équipements	Mensuel
Murs	Trimestriel
Plafonds	Trimestriel
Accessoires : Tablettes de rangement	Mensuel

Les fréquences de ce tableau sont données à titre indicatif et à adapter à l'activité de production (par exemple ajouter un nettoyage immédiat en cas de souillure d'une surface, d'un équipement ou d'un accessoire.)

89. Le suivi du nettoyage-désinfection est à documenter afin que celui-ci puisse être utilisé dans la prise de décisions de la libération des lots de préparation stériles.

Nettoyage-Désinfection des équipements d'atmosphère contrôlée utilisés pour obtenir un environnement de classe A

90. Les surfaces de l'équipement de classe A sont nettoyées et désinfectées de façon approfondie conformément à une procédure validée. L'utilisation d'une solution détergente permet le nettoyage. Elle doit être associée à une solution de désinfection. Une fréquence de nettoyage /désinfection est proposée au tableau 3.
91. Les opérations de nettoyage / désinfection de l'équipement de classe A sont effectuées par le personnel réalisant les opérations de préparation
92. Les opérations de stérilisation par contact décrit dans ce chapitre ne remplacent pas la nécessité de réaliser un nettoyage-désinfection.

Tableau 3. Fréquence minimale de nettoyage et de désinfection des environnements de classe A (hottes ou isolateurs, robots,...) par le personnel les utilisant :

Surfaces	Fréquence
Surfaces internes de l'enceinte (plan de travail, parois)	- En début de chaque session de travail - Immédiatement lorsqu'une contamination (éclaboussures) est suspectée ou avérée - A la fin d'une session de travail
Le bac de rétention sous plan de travail pour les hottes	- Hebdomadaire - Immédiatement lors d'un déversement

Ces fréquences minimales sont à adapter en fonction de l'activité et des recommandations du fournisseur.

Qualification³⁰ et maintenance

³⁰ Les normes ISO14644-2 et 3 fournissent les informations sur les essais à réaliser pour démontrer la conformité des classes particulières.

93. L'ensemble des équipements, pièces et zones composant la ZAC sont requalifiées au minimum 1 fois par an afin de prouver le maintien de la conformité aux classes de propreté définie. Des requalifications supplémentaires intermédiaires peuvent se justifier en fonction de l'utilisation de la ZAC (comme la mise en place d'un nouvel équipement).
94. L'ensemble des équipements, pièces et zones composant la ZAC sont qualifiés selon les textes, normes et référentiels en vigueur.
95. A l'issue de la qualification de l'ensemble des équipements, pièces et zones composant la ZAC, les fréquences des contrôles physiques et microbiologiques d'air et de surface sont définies en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées.
96. Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétablis. Les interventions n'affectent pas le fonctionnement des zones d'atmosphère contrôlée.
97. Entre deux opérations de qualification et après une maintenance, le contrôle de certains paramètres permet de s'assurer du bon fonctionnement des matériels et installations.
98. Le tableau 4 présente un exemple de tests à effectuer lors des qualifications/requalifications des ZAC et équipements.

Tableau 4. Exemple de tests de qualification et fréquences minimale de requalification

Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones / pièces de la ZAC au repos	
Particulaire (cf. tableau 1)	1 fois / an
Microbiologique (cf. tableau 9)	1 fois / an
Vérification des paramètres de la CTA	
Intégrité des filtres	1 fois / an
Taux de brassage horaire	1 fois / an
Taux renouvellement air neuf	1 fois / an
Vitesse de l'air, débit, cascade des pressions (différentiel de pression entre toutes les salles de la ZAC concernée)	1 fois / an
Vérification de l'état fonctionnel	
Portes de SAS	1 fois / an
Déclenchement des alarmes	1 fois / an
Vérification du procédé de préparation (aseptique)	
Test de répartition aseptique	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Pour les isolateurs	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois/an
Test d'étanchéité (y compris de ces annexes)	1 fois / an
Contrôle microbiologique de stérilisation de contact lié à la charge de l'isolateur	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Essai du générateur d'agent stérilisant	1 fois / an Après une maintenance
Pour les postes à flux d'air laminaire	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Laminarité du flux	1 fois / an
Absence de fuites hors du poste de travail	1 fois / an

MATERIELS

99. Dans la mesure du possible, les matériels, les appareils et les installations techniques sont conçus et installés afin que les interventions, l'entretien et les réparations soient effectués à l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
100. Lorsque l'entretien des matériels est effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone est nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle utilisation.

Caméra et matériel informatique

101. L'équipement métrologique, audiovisuel et informatique nécessaire à la vérification en cours de préparation (balance, caméra, moniteur, pédale...) est autorisé dans la ZAC sous certaines conditions. Les appareils audiovisuels et informatiques permettant l'utilisation « mains libre », sont constitués de matériaux limitant l'émission de particules et présentant une surface lisse, non poreuse, nettoyable et résistante aux produits de nettoyage voire de stérilisation.
102. Les câbles nécessaires au fonctionnement des appareils sont couverts de façons à faciliter le nettoyage.

Système de communication

103. Un système de communication fonctionnel est installé pour faciliter la communication verbale entre les différentes zones.

PERSONNEL

104. Le pharmacien responsable de l'activité de préparation stérile a pour mission d'élaborer, d'organiser et de surveiller l'ensemble des activités liées à la préparation de produit stériles. Il possède un niveau de connaissance adéquat pour avoir cette responsabilité.
105. Le personnel encadrant (pharmacien et cadre) l'activité de préparation stérile possède une connaissance approfondie du fonctionnement de la ZAC (cascade de pression, CTA, positions des filtres HEPA,...) et du type de poste de travail (isolateur, poste à flux d'air unidirectionnel, ...)
106. Le personnel travaillant dans des ZAC est pleinement conscient des conséquences potentielles de toutes déviations aux procédures validées, pour l'intégrité de la préparation et donc pour la sécurité du patient.
107. Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation est minimum : l'accès aux différentes zones est limité. Le déplacement du personnel dans ces zones est maîtrisé.
108. Toutes les personnes amenées à entrer dans ces zones reçoivent une formation initiale appropriée et sont régulièrement réévaluées. Cette formation comporte notamment des éléments d'hygiène et de microbiologie.
109. Une personne ne pourra réaliser une préparation stérile à destination d'un patient que si elle a réussi avec succès l'évaluation de sa formation, qui comprend un test de remplissage aseptique, pour la réalisation des médicaments stériles.
110. Les connaissances et les pratiques sont maintenues à jour. Une évaluation du personnel est organisée au moins une fois par an selon le niveau de risque des préparations réalisées.
111. Le tableau suivant propose une fréquence de formations et d'évaluation pour la réalisation de préparation aseptique.

Tableau 5. Exemple de fréquence de formation et évaluation du personnel pour la réalisation de préparation aseptique

Objet	fréquence
Formation théorique « préparation aseptique » et son évaluation	- Avant toute réalisation de sa première préparation pour les patients. - A renouveler si le personnel n'a pas réalisé de préparation stérile pendant plus de 6 mois
Formation pratique (incluant la formation à l'habillage) et son évaluation (incluant un test de remplissage aseptique)	- Avant toute réalisation de sa première préparation - A renouveler au changement de mode opératoire, d'équipement, de ZAC - A renouveler en cas de dérive observée sur les pratiques (observée pendant la formation continu par exemple)
Programme de formation continu permettant de s'assurer que les connaissances et les pratiques sont à jours	En continu pour permettre de suivre l'évolution des compétences du personnel et d'adapter pour chacun la fréquence de renouvellement des formations

112. Une propreté et une hygiène personnelle sont essentielles. Les membres du personnel participant à la préparation de médicaments stériles signalent à la personne responsable de ces activités, toute affection qui pourrait constituer un risque de contamination. Ce responsable prend toutes les mesures nécessaires afin d'éviter la contamination des locaux, des préparations et du personnel.

113. Les montres bracelets, le maquillage (incluant le vernis à ongle), les bijoux et autres objets personnels tels que les téléphones portables ne sont pas autorisés dans ces zones.

114. Le type d'habillage doit être approprié au procédé de production et au niveau de propreté de la zone de travail. Des vêtements et équipements de protection doivent être portés afin de protéger le produit de toute contamination issue des opérateurs. Ainsi, les vêtements personnels ne doivent pas être amenés dans les sas personnels menant aux zones de classe C ou de classe B.

115. Les vêtements, y compris les gants, les masques et autres protections et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Les vêtements et équipements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

- Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.
- Classe C : Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un masque couvrant le visage pour éviter l'émission de gouttelettes est utilisé si nécessaire. Des gants sont à porter. Ils sont stériles si besoin. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules.
- Classes A et B : Un vêtement protecteur propre et stérile, ainsi que masques, gants et autres protections stériles sont portés par chaque opérateur en zone de classe A et B. Une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont à porter. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère virtuellement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.

116. Les étapes d'habillages et de lavage des mains suivent une procédure conçue pour réduire la contamination des vêtements propres et pour limiter l'entrée de contaminants dans les zones propres.

117. La fréquence de changement des gants stériles est définie en fonction de l'activité et du type de MPUP manipulé.
118. Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex : personnels de sociétés d'entretien ou de construction ou de nettoyage) est informé des procédures d'entrée dans la ZAC et les respectent.
119. Le personnel de nettoyage ne pourra commencer à effectuer une activité de nettoyage / désinfection qu'après avoir validé une formation appropriée.

Note :

Pour les points 118 et 119 ces exigences sont à contractualiser en interne ou en externe. Le pharmacien responsable est associé à la rédaction des cahiers des charges et une attention particulière est portée dans le choix des prestataires.

PREPARATION ET CONDITIONNEMENT

Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement

120. Les tableaux ci-après fournissent des indications sur la classe minimum à justifier en fonction des opérations qui y sont réalisées. Ces tableaux tiennent compte des niveaux de risque définis dans les généralités.
121. Tableau 6 : Avec stérilisation terminale dans leur récipient final et avec un risque potentiel de contamination microbiologique (tel que défini au point 30)

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Préparation	Classe C	Classe C
Remplissage	Classe A	Classe C

122. Tableau 7 : Avec stérilisation terminale dans leur récipient final et sans risque potentiel de contamination microbiologique

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Préparation	Classe D	Classe D
Remplissage	Classe C	Classe D

123. Tableau 8 : Si préparation aseptique

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression (cf pt 60)	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
poste à flux d'air unidirectionnel	Classe A	B (procédé en système ouvert) C (procédé en système clos)

124. Si la réalisation de la préparation fait intervenir un procédé de filtration stérilisante, le tableau 8 est adapté.

Opération de préparation et de conditionnement

125. Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées

selon leur niveau attendu de maîtrise de la contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulière ou microbienne des matières premières et des préparations terminées.

126. Les matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont de préférence des spécialités pharmaceutiques stériles. A défaut, les matières premières utilisées répondent aux spécifications de la pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes.
127. Dans le cas de préparations réalisées à partir de matières premières non stériles, le niveau de contamination initiale des matières premières est évalué et doit être minimal.
128. Des précautions sont prises aux différents stades de la préparation pour maîtriser et limiter les risques de contamination microbiologique.
129. Les articles de conditionnement sont adaptés à leur usage. Les articles de conditionnement primaire utilisés pour la réalisation des préparations sont stériles et apyrogènes.
130. Des procédures et modes opératoires spécifiques décrivant les différents flux intervenant pour la réalisation des préparations stériles (MPUP, déchets, préparations terminées, personnel) sont utilisés et validés.
131. Le nombre d'opérateurs présents en zone est limité au strict minimum nécessaire à l'activité dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de préparations aseptiques. Les mouvements des opérateurs présents dans la zone sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes.
132. Les stockages sont limités au strict minimum dans les ZAC de classes A et B. Dans les ZAC de classes C et D les stockages y sont limités.
133. La température ambiante et l'humidité sont maîtrisées pour la protection du produit et pour le confort des opérateurs, notamment en raison du type de vêtements portés dans ces zones classées.
134. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des particules ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.
135. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone de préparation d'atmosphère contrôlée classé A, lors de préparations aseptiques, sont préalablement stérilisés par une méthode pharmacopée ou par une autre méthode équivalente et sont introduits dans la zone selon un système validé de transfert ne permettant pas l'introduction de contaminants.
136. Dans le cas de l'utilisation de matériel, récipient, accessoire ou tout autre article non stérile pour la réalisation d'une préparation stérile, il convient de s'assurer que le procédé de stérilisation utilisé est adapté. La stérilisation de contact du matériel ou de produit non stérile ne peut se substituer à une méthode de stérilisation terminale.
137. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible. Une durée limitée est fixée en fonction des conditions de stockage.
138. Après leur nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être re-contaminés.
139. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution, sa filtration et sa stérilisation est le plus bref possible.
140. La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé (ou test de remplissage aseptique) à l'aide de milieux de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Il est réalisé par

un personnel préalablement qualifié pour la préparation aseptique. Cette simulation est répétée après toute modification importante du procédé, par exemple modification de l'équipement ou des matières utilisés.

141. Il convient de veiller à ce que les opérations de validation n'entraînent aucun risque pour les préparations.

CONTROLE DE QUALITE

Contrôle de la préparation terminée et stratégie libératoire

142. Quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel.
143. L'essai de stérilité³¹ ou une méthode équivalente validée et appliquée à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. Une libération paramétrique peut être réalisée.
144. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs du lot dans les conditions prévues par la pharmacopée dans le cas de production en série. Pour les préparations magistrales dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation.
145. Dans le cas où la réalisation des préparations fait intervenir un procédé identique, un plan spécifique d'échantillonnage microbiologique peut être réalisé. Ce plan spécifique devra être représentatif du moment de production étudié et devra prendre en compte tout changement intervenu dans le procédé (par exemple lors d'un changement de personnel).

Note :

Il est donc possible de réaliser un échantillonnage par petites quantités de chaque préparation terminée, ou de faire des contenants supplémentaires toutes les n unités produites.

146. Les préparations injectables préparées à partir de matières premières dont l'apyrogénicité n'est pas garantie, font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon les exigences de la pharmacopée.
147. Quelle que soit la taille du lot, pour les préparations faisant intervenir plus de 2 substances actives, il convient de mettre en place une organisation permettant de maîtriser les risques d'erreur liés au nombre de substances actives (inversion / omission / addition) intervenant dans la préparation.
148. Un dossier de lot pour chaque préparation est réalisé. Une libération pharmaceutique est organisée et procédurée comme définie par la stratégie libératoire (décrit au chapitre 6).
149. Il convient de porter une attention particulière aux résultats de la surveillance des zones à atmosphère contrôlée lors de la libération des préparations terminées.

Surveillance de l'environnement

150. Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis dans une procédure pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures imposent des mesures correctives.

³¹ chapitre 2.6.1 de la Pharmacopée européenne

151. Ces seuils tiennent compte notamment de la nature du germe et de son potentiel de dissémination (par exemple, présence d'un champignon filamenteux).

Surveillance microbiologique

152. Les opérations aseptiques sont systématiquement surveillées en activité par des contrôles microbiologiques adaptés afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.

153. Un plan d'échantillonnage est défini et comprend l'analyse d'échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface. Il tient compte d'une analyse de risques, des normes ISO en vigueur et définit notamment les lieux, la fréquence et le nombre de prélèvements.

154. Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones.

155. Le procédé de stérilisation de contact ne modifie pas la qualité des milieux de culture utilisés.

156. Une surveillance microbiologique supplémentaire peut être également nécessaire en-dehors des phases de préparation, par exemple après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection.

157. Les recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. *Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.*

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

158. Le tableau suivant propose des fréquences minimum de surveillance microbiologique.

Tableau 10. Fréquence et surveillance microbiologique

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrément et du procédé utilisé
Empreinte gant manipulateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrément et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	• Si classe B : mensuel • Si classe C : trimestriel • Si classe D : semestriel

Remarque : les fréquences et le nombre de prélèvements sont à adapter en fonction de l'analyse de tendances.

Surveillance « fonctionnelle »

159. Le bon fonctionnement des sas ou d'autres dispositifs permettant les transferts de produits. est vérifié lors des qualifications et après toute intervention sur ce système.

160. La surveillance des différences de pression est assurée à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire. Cette surveillance fait l'objet d'un relevé au minimum quotidien.

161. Des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres sont planifiés au minimum 1 fois par an et davantage si nécessaire.

162. Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulière correspondant aux différentes classes.

163. Le tableau suivant propose une liste non exhaustive d'éléments à surveiller.

Tableau 11. Surveillance « fonctionnelle »

Surveillance des locaux et des équipements « en routine »	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée de et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air laminaire	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire

