

---

ANSM

# Bonnes Pratiques de Préparation

Edition 2022

---

## SOMMAIRE

<b>PRÉAMBULE</b> .....	6
<b>CHAPITRE 1 : MANAGEMENT DU SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE</b> .....	9
PRINCIPES.....	9
SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE.....	9
BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION .....	9
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ .....	10
REVUE QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES .....	10
APPRÉCIATION DU RISQUE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE .....	11
<b>CHAPITRE 2 : PERSONNEL</b> .....	13
PRINCIPES.....	13
GÉNÉRALITÉS .....	13
RESPONSABILITÉS .....	13
FORMATION .....	14
HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU PERSONNEL .....	14
<b>CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL</b> .....	16
PRINCIPES.....	16
GÉNÉRALITÉS .....	16
LOCAUX ET ZONES .....	16
<i>LOCAUX ET ZONES DE PRÉPARATION</i> .....	17
<i>LOCAUX ET ZONES DE CONTRÔLE</i> .....	17
<i>LOCAUX ET ZONES DE STOCKAGE</i> .....	18
<i>LOCAUX ET ZONES ANNEXES</i> .....	18
MATÉRIEL .....	18
QUALIFICATION DU MATÉRIEL, DES ÉQUIPEMENTS ET DES INSTALLATIONS .....	18
<b>CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION</b> .....	20
PRINCIPES.....	20
GÉNÉRALITÉS ET BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES.....	20
PROCÉDURES GÉNÉRALES .....	21
<i>RÉCEPTION</i> .....	21
<i>ÉCHANTILLONNAGE DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES</i> .....	21
<i>PRÉPARATIONS</i> .....	21
<i>CONTRÔLES DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES</i> .....	21
<i>ENVIRONNEMENT</i> .....	21
<i>MATÉRIEL, ÉQUIPEMENTS ET ZONES CRITIQUES</i> .....	21

<i>PERSONNEL</i> .....	21
<i>LIBÉRATION DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES</i> .....	22
<i>GESTION DES ANOMALIES, DES RETOURS, DES RÉCLAMATIONS ET DES RAPPELS DE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE</i> .....	22
<i>SIGNALEMENT (ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE, PHARMACOVIGILANCE, INFECTIONS NOSOCOMIALES)</i> .....	22
<b>CONSTITUTION DU DOSSIER DE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE</b> .....	22
<i>VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE (ANNEXE II PARTIE 1)</i> .....	22
<i>SPÉCIFICATIONS ET INSTRUCTIONS DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET DE SON CONDITIONNEMENT (ANNEXE II PARTIE 2)</i> .....	22
<i>CONTRÔLES EN COURS ET EN FIN DE PRÉPARATION (ANNEXE II PARTIE 3)</i> .....	23
<b>CONSTITUTION DU DOSSIER DE LOT</b> .....	23
<b>AUTRES DOCUMENTS</b> .....	24
<b>ARCHIVAGE</b> .....	26
<b>CHAPITRE 5 : OPÉRATIONS CONDUISANT À LA RÉALISATION D'UNE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE</b> .....	27
<b>PRINCIPES</b> .....	27
<b>GÉNÉRALITÉS</b> .....	27
<b>PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES</b> .....	28
<b>VALIDATION</b> .....	28
<b>MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP) ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT</b> .....	28
<i>MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE</i> .....	28
<i>ARTICLES DE CONDITIONNEMENT</i> .....	29
<b>OPÉRATIONS DE PRÉPARATION</b> .....	29
<i>DISPOSITIONS GÉNÉRALES</i> .....	29
<i>DISPOSITIONS PRÉLIMINAIRES</i> .....	29
<i>MISE EN ŒUVRE DES MPUP</i> .....	30
<i>RÉALISATION DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE</i> .....	30
<b>OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT</b> .....	31
<b>ACHEMINEMENT DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES</b> .....	31
<b>RÉATTRIBUTION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES</b> .....	31
<b>CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE</b> .....	33
<b>PRINCIPES</b> .....	33
<b>RÉFÉRENTIELS</b> .....	33
<b>ORGANISATION</b> .....	34
<i>GÉNÉRALITÉS</i> .....	34
<i>LOCAUX</i> .....	34
<i>PERSONNEL</i> .....	34
<i>ÉQUIPEMENT ET MATÉRIEL</i> .....	34
<i>ÉTALONS DE RÉFÉRENCE, RÉACTIFS ET SOLUTIONS TITRÉES</i> .....	35

<i>DOCUMENTATION SPÉCIFIQUE AUX OPÉRATIONS DE CONTRÔLE .....</i>	<b>35</b>
<b>CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT..</b>	<b>36</b>
<i>GÉNÉRALITÉS .....</i>	<b>36</b>
<i>ORIENTATION DES CONTRÔLES EN FONCTION DE LA SÉLECTION DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP) .....</i>	<b>36</b>
<i>DATE DE PÉREMPTION ET/OU DATES DE RE-CONTRÔLES DES MPUP .....</i>	<b>38</b>
<i>ARTICLES DE CONDITIONNEMENT .....</i>	<b>38</b>
<b>CONTRÔLE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES.....</b>	<b>38</b>
<b>ÉCHANTILLONS POUR ÉCHANTILLOTHÈQUE .....</b>	<b>39</b>
<b>STRATÉGIE DU CONTRÔLE LIBÉRATOIRE .....</b>	<b>40</b>
<b>PRÉCISIONS SUR L'ÉCHANTILLONNAGE EN VUE DE LA RÉALISATION DES CONTRÔLES .....</b>	<b>40</b>
<b>CONTRÔLE DE LA STABILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES .....</b>	<b>41</b>
<b>CHAPITRE 7 : ACTIVITÉS EXTERNALISÉES : ACTIVITÉS DE SOUS-TRAITANCE.....</b>	<b>43</b>
<b>PRINCIPES.....</b>	<b>43</b>
<b>GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>43</b>
<b>LE DONNEUR D'ORDRE .....</b>	<b>43</b>
<b>LE SOUS-TRAITANT : LE PRESTATAIRE .....</b>	<b>44</b>
<b>LE CONTRAT.....</b>	<b>44</b>
<b>CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES OPÉRATIONS DE PRÉPARATION.....</b>	<b>44</b>
<b>CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES CONTRÔLES .....</b>	<b>45</b>
<b>CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES TRANSPORTS.....</b>	<b>45</b>
<b>AUTRES SOUS-TRAITANCES .....</b>	<b>46</b>
<b>CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES</b>	<b>47</b>
<b>PRINCIPES.....</b>	<b>47</b>
<b>RÉCLAMATIONS.....</b>	<b>47</b>
<b>RAPPELS DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>47</b>
<b>CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION.....</b>	<b>48</b>
<b>PRINCIPES.....</b>	<b>48</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>49</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>102</b>

## TABLE DES ANNEXES

<b>ANNEXE I : AIDE À L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION D'UNE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXE II : EXEMPLE DE DOSSIER DE PRÉPARATION .....</b>	<b>58</b>
<i>PARTIE 1 : VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE .....</i>	<i>59</i>
<i>PARTIE 2 : LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET SON PROCÉDÉ .....</i>	<i>62</i>
<i>PARTIE 3 : SPÉCIFICATIONS, CONTRÔLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE .....</i>	<i>65</i>
<b>ANNEXE III : CATÉGORIES DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES : EXEMPLE DE DÉMARCHE D'ÉVALUATION DES RISQUES .....</b>	<b>68</b>
<b>ANNEXE IV : POINTS DE VIGILANCE AUTOUR DE L'UTILISATION DE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES DÉCONDITIONNÉES (LISTE NON EXHAUSTIVE) .....</b>	<b>71</b>

## TABLE DES LIGNES DIRECTRICES

<b>LIGNES DIRECTRICES COMMUNES PUI ET OFFICINES .....</b>	<b>74</b>
<b>LD1 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS STÉRILES .....</b>	<b>75</b>
PRINCIPES.....	75
GÉNÉRALITÉS.....	75
LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS .....	78
MATÉRIEL .....	85
PERSONNEL.....	86
PRÉPARATION ET CONDITIONNEMENT .....	88
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ.....	90
<b>LD2 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES POUVANT PRÉSENTER UN RISQUE POUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT .....</b>	<b>93</b>
PRINCIPES.....	93
DÉTERMINATION DU DANGER INTRINSQUE DE LA SUBSTANCE .....	94
DÉTERMINATION DE L'EXPOSITION À LA SUBSTANCE ET AU NIVEAU D'EXPOSITION.....	94
PERSONNEL.....	95
LOCAUX.....	96
MATÉRIELS ET ÉQUIPEMENTS .....	97
PRÉPARATION .....	99
CONDITIONNEMENT .....	100
CONTRÔLE ET LIBÉRATION .....	100
TRANSPORT DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES SUBSTANCES POUVANT PRÉSENTER UN RISQUE POUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT .....	100
REJETS ET DÉCHETS.....	100
DOCUMENTS .....	100

# PRÉAMBULE

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, l'ANSM a élaboré une nouvelle édition du guide des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) qui remplace l'édition du 5 novembre 2007 au regard des évolutions scientifiques et réglementaires (résolution du Conseil de l'Europe<sup>1</sup>, réglementation de l'Autorité de sûreté nucléaire<sup>2</sup>) ainsi que des recommandations de la mission IGAS 2014-168R<sup>3</sup>. Cette nouvelle édition est issue d'un travail collégial regroupant des pharmaciens hospitaliers, officinaux, inspecteurs et des universitaires au sein d'un comité scientifique spécialisé temporaire de l'ANSM.

Ce guide liste les exigences en termes de gestion de la qualité et d'analyse de risque ainsi que les points critiques à considérer lors de la réalisation d'une préparation pharmaceutique. Les termes « préparation » ou « préparation pharmaceutique » utilisés dans ce guide font référence aux préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du CSP.

Le guide des BPP se compose de neuf chapitres généraux, d'annexes, de lignes directrices et d'un glossaire :

- Les chapitres généraux décrivent les conditions environnementales et opérationnelles à prendre en compte lors de la réalisation de préparations.
- Les annexes se présentent sous forme d'exemples qui aident à la mise en œuvre de ces bonnes pratiques.
- Les lignes directrices apportent des éléments complémentaires spécifiques à certain type de préparations. Lorsqu'une préparation est concernée par plusieurs lignes directrices (LD), celles-ci s'appliquent alors simultanément (par exemple la préparation des chimiothérapies cytotoxiques injectables suit les chapitres généraux, la LD1 des préparations de médicaments stériles et LD2 des préparations des médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement).
- Le glossaire explicite certains termes utilisés dans le présent guide.

Le terme « pharmacien » utilisé dans ce guide fait référence au pharmacien titulaire d'une officine de pharmacie et au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) ainsi qu'au(x) pharmacien(s) qui en ont reçu et accepté délégation pour certaines activités désignées tel que le « pharmacien désigné comme responsable des préparations ».

---

<sup>1</sup> CM/Res(2016)1 sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient

<sup>2</sup> Arrêté du 16 janvier 2015 portant homologation de la décision n° 2014-DC-0463 de l'ASN du 23 octobre 2014 « relative aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent répondre les installations de médecine nucléaire in vivo » et Guide ASN n°32 (version du 24/05/2017) : installation de médecine nucléaire in vivo règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance

<sup>3</sup> Recommandations de la mission IGAS 2014-168R sur l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique

## CHAMP D'APPLICATION DES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION

### ÉTABLISSEMENTS CONCERNÉS :

#### **Les PUI :**

Les missions des pharmacies à usage intérieur comportent l'exécution des préparations pharmaceutiques (article L. 5126-1 du CSP).

Toutes les dispositions du présent guide sont applicables aux préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur qui doivent disposer d'une autorisation mentionnant les activités qu'elles peuvent assurer (article R. 5126-9 du CSP). Les activités de préparation comportant des risques particuliers selon l'article R. 5126-33 du CSP font l'objet d'une limitation dans leur durée d'autorisation (article L. 5126-4 du CSP).

#### **Les officines de pharmacie :**

Les missions des officines de pharmacie comportent l'exécution des préparations magistrales ou officinales, conformément à l'article L. 5125-1 du CSP.

Les préparations stériles et les autres préparations pouvant présenter un risque pour la santé, mentionnées à l'article L. 5125-1-1 du CSP, ne peuvent être réalisées qu'après obtention préalable de l'autorisation prévue à ce même article.

Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques ne sont pas autorisées en officines de pharmacie (article L. 5125-1-1 du CSP).

#### **Cas d'une sous-traitance :**

Toute sous-traitance s'effectue dans un cadre contractuel, dans le respect des textes en vigueur. Lorsque le sous-traitant est une PUI ou une officine de pharmacie les présentes bonnes pratiques s'appliquent. Lorsque le sous-traitant est un établissement pharmaceutique ce sont les BPF qui s'appliquent.

### PRÉPARATIONS CONCERNÉES :

Le présent guide expose les principes des BPP, qui s'appliquent à l'ensemble des préparations pharmaceutiques réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) dûment autorisée ou dans les officines de pharmacie conformément aux textes en vigueur (articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L.5126-1, L. 5126-5 et L. 5126-7 du CSP).

Sont également concernées par les présentes BPP, les préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine mentionnées à l'article L. 5126-7.

La décision de réaliser ou de faire réaliser ces préparations est prise après analyse pharmaceutique et dans le respect du CSP.

Ces préparations peuvent être effectuées si un système d'assurance de la qualité a été mis en place dans le cadre du présent guide et pour des échelles de production compatibles avec les moyens humains et techniques dont ces pharmacies disposent. Le nombre maximal d'unités par lot pouvant être réalisé garantit un impact limité en terme de durée de traitement et de nombre de patients traités par ce lot au regard de la posologie journalière usuelle. Le nombre de patients potentiellement traités ne dépasse pas 250 pour une durée de traitement de 28 jours (voir le calcul dans la définition du « lot » du glossaire).

## PHARMACOVIGILANCE / EFFETS INDÉSIRABLES

Conformément à l'article L. 5121-22 du CSP, la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1.

Les dispositions relatives à la pharmacovigilance définies aux articles L. 5121-20 13° du CSP et le cas échéant, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la gestion des événements et effets indésirables dans

le cadre des recherches impliquant la personne humaine, s'appliquent aux préparations réalisées par les officines de pharmacie et les PUI.

Les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 transmettent au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, immédiatement sur demande, un rapport présentant la synthèse des informations relatives aux effets indésirables qu'elles ont déclarés ou qui leur ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des préparations hospitalières et des préparations magistrales qu'elles réalisent ou qu'elles font effectuer en sous-traitance (article R. 5121-176 du CSP).

Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, déclare tout effet indésirable lié à une préparation hospitalière, magistrale ou officinale dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (articles L. 5121-25 et R. 5121-161).

Tout professionnel de santé quels que soient son lieu et son mode d'exercice ou tout représentant légal d'établissement de santé, d'établissement de service médico-social ou d'installation autonome de chirurgie esthétique, ou la personne qu'il a désignée à cet effet qui constate un événement indésirable grave associé à des soins le déclare au directeur général de l'agence régionale de santé au moyen du formulaire prévu à l'article R. 1413-70 (article R. 1413-68 du CSP).

Les déclarations peuvent être effectuées via le portail de signalements [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## RESPONSABILITÉS

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation. S'il le juge nécessaire, il propose au prescripteur, selon les indications de la préparation, des modifications pour une optimisation de la formule. En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation.

Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse ou non conforme à l'état actuel des connaissances scientifiques, médicales et techniques, ou par défaut de moyens techniques adaptés. Dans ce dernier cas, la sous-traitance est envisagée entre établissements autorisés, dans les conditions et limites définies par les textes en vigueur, moyennant la définition du partage des responsabilités qu'elle implique entre les parties concernées.

## DÉCLARATION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES

Il est demandé aux PUI de déclarer à l'ANSM chaque nouvelle préparation hospitalière réalisée ainsi que toute préparation cessée.

# CHAPITRE 1 : MANAGEMENT DU SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

## PRINCIPES

- 1.1 Afin de protéger la santé humaine, les préparations pharmaceutiques<sup>4</sup> 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 (BPP) et de la gestion du risque sont étroitement liés. Ils sont décrits ci-après en vue de souligner leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des préparations pharmaceutiques.

## SYSTÈME QUALITÉ 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 les 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 ;
  - une fois réalisées, les préparations n'entrent dans le circuit de dispensation qu'une fois contrôlées et libérées conformément aux procédures établies ;
  - des dispositions sont prises pour garantir la qualité des préparations jusqu'à leur date de péremption et leur délai limite d'utilisation après ouverture.

## BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION

- 1.6 Les BPP constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les préparations pharmaceutiques sont réalisées et contrôlées de façon cohérente, selon leurs spécifications et les normes de qualité adaptées à leur usage.
- 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 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

---

<sup>4</sup> Définies à l'article L. 5121-1 du CSP

aux patients, en tenant compte des dispositions décrites au chapitre 7 dans le cas où l'activité est externalisée ;

- la manipulation, le transport et le stockage des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) 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 requises ; l'évaluation est documentée et inclut :
  - un examen des documents de préparation ;
  - la réalisation de contrôles qualité ;
  - une comparaison entre les résultats des contrôles qualité et les spécifications exigées ;
  - une analyse des écarts éventuels.
- les lots ne sont libérés qu'après vérification et attestation de leur conformité aux spécifications requises ;
- les réclamations et les non-conformités concernant les préparations pharmaceutiques, les MPUP et les articles de conditionnement sont examinées et étudiées afin de prendre les mesures correctives adaptées.

## CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- 1.8 Le contrôle de la qualité fait partie des BPP (cf. Chapitre 6). 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 MPUP, 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 QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

- 1.10 Après analyse des réclamations et des non-conformités, il est recommandé de réaliser des revues qualités portant notamment sur les préparations pour lesquelles un écart ou une modification substantielle a été relevé. Ces revues 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 MPUP, les articles de conditionnement, 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 MPUP et les articles de conditionnement utilisés pour la préparation, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, ainsi que 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 les non-conformités, les investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
  - les modifications intervenues 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 leurs utilités, par exemple les installations 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 plannings de maintenance technique afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

## APPRÉCIATION DU RISQUE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

- 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 pharmaceutique<sup>5</sup> est réalisée par le pharmacien qui reçoit la demande. Un exemple d'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 de 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 Une analyse technico-réglementaire est un préalable nécessaire à la prise de décision de réalisation de la préparation. Elle est renseignée par le pharmacien qui réalise la préparation ou le donneur d'ordre en cas de sous-traitance. 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.

En cas de questionnement, les éléments relatifs à la prise de décision de la réalisation de la préparation ou de sa sous-traitance sont documentés. Un exemple de démarche d'analyse est proposé dans l'annexe II - partie 1.

- 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 et le nombre de patients potentiels pour lesquels la préparation est réalisée.

Un tableau permettant une catégorisation des préparations pharmaceutiques est proposé (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.

---

<sup>5</sup> Cf. article R. 4235-48 du CSP

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 amené à recevoir la préparation.

- 1.17 La réalisation d'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 française, 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 de la préparation (information sur d'éventuels lots pilotes, recherche bibliographique...) ;
  - 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, 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 et propose au prescripteur et/ou donneur d'ordre, 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 accompagne 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 concernent leurs activités ; 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 qualifiées<sup>6</sup>, et suivant une formation continue adaptée aux tâches réalisées conformément aux textes en vigueur. Le secret professionnel s'impose à l'ensemble du personnel.
- 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 désigné comme responsable des préparations, un pharmacien formé pour cette activité est nommé. Le remplaçant prend connaissance des tâches qui lui sont attribuées et est informé de l'engagement de sa 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 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 déshabillage, de protection et d'hygiène.

### RESPONSABILITÉS

- 2.12 Le pharmacien désigné comme responsable des préparations s'assure du respect des règles des Bonnes Pratiques de Préparation (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 ;

---

<sup>6</sup> Au sens du CSP

- le contrôle du respect des exigences des BPP ;
  - la participation à des revues qualité ;
  - la mise en œuvre d'une procédure efficace de communication pour remonter les problèmes de qualité en temps utile aux personnes appropriées ;
  - l'archivage des dossiers de lots et des dossiers de préparations ;
  - la sélection des fournisseurs, des sous-traitants et des prestataires des activités externalisées.
- de tâches liées à la réalisation de la préparation :
    - s'assurer des conditions de stockage des MPUP, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires et des préparations terminées en conformité avec les instructions correspondantes. Ces conditions font l'objet d'une surveillance pour garantir la qualité requise autant que de besoin ;
    - 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 MPUP, 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 désigné comme responsable des préparations n'est plus en mesure d'assurer sa responsabilité, il en informe le pharmacien gérant ou titulaire le cas échéant. Le directeur de l'Agence régionale de santé peut également en être informé.

## FORMATION

- 2.14 Les membres du personnel ont reçu une formation initiale, selon les textes en vigueur, 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 spécifique est réalisée pour adapter les connaissances et les compétences du personnel affecté aux tâches le nécessitant, comme par exemple, la réalisation de préparations homéopathiques ou à base de plantes, la réalisation de préparations stériles, la manipulation de produits à risque, le contrôle et la maintenance (y compris le nettoyage).
- 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 SÉCURITÉ 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 (cf. Annexe III), 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 propre, dédiée et adaptée 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 (EPI) sont adaptés et mis à disposition en nombre suffisant pour le personnel. Leur utilisation est décrite ainsi que leurs conditions de changements ou de retraits.
- 2.26 Il est de la responsabilité du pharmacien désigné comme responsable des préparations de prévoir des instructions qui garantissent que les opérateurs signalent toute affection pouvant avoir une influence sur la qualité de la préparation réalisée. 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 types de préparations, comme les préparations stériles, sont décrites dans les lignes directrices (LD) particulières.

## CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL

### PRINCIPES

- 3.1 Les matériels et installations<sup>7</sup> 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 (EPC) et/ou d'équipements de protection individuelle (EPI) permet de garantir la protection du personnel.

### GÉNÉRALITÉS

- 3.3 Les matériels et installations sont conçus, construits, aménagés, utilisés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer et à réduire les risques d'erreur. Les matériels et installations 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 postes à flux d'air unidirectionnel, les enceintes blindées, les stérilisateurs, les automates de préparation, les pompes péristaltiques ;
  - les balances et autres instruments de mesure, les systèmes de chauffage ;
  - les instruments de contrôles.
- 3.5 L'entretien, les maintenances préventives et curatives des locaux et des équipements sont réalisés sans entraîner de risque pour le personnel et les produits. Le pharmacien désigné comme responsable des préparations est informé de ces opérations.
- 3.6 L'utilisation et l'entretien des installations et matériels permettent de minimiser les risques d'erreur et de contact avec des 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 nettoyage n'entraînent pas 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 désigné comme 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.

---

<sup>7</sup> Cf définitions de matériels, équipements, locaux et installations du glossaire.

- 3.15 Pour la réalisation des préparations de catégories 1, 2 et 3 (cf. annexe n°III) non stériles ou non cancérigènes, mutagènes ou génotoxiques (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 radiopharmaceutiques ;
  - reconstitutions des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ou mises sous forme appropriée des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP).

- 3.17 La destination des locaux et de leurs différentes zones est clairement identifiée.

#### LOCAUX ET ZONES DE PRÉPARATION

- 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 (cf. LD).
- 3.19 Les risques de contamination varient en fonction de la MPUP et du procédé utilisés. Ils sont pris en compte lors de la conception et de l'aménagement des locaux.
- 3.20 Les locaux et zones de préparation sont correctement ventilés par des installations adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 3.21 Les locaux et zones de préparation sont entretenus selon un plan de nettoyage afin d'éviter tout risque de contamination chimique, microbiologique ou radiopharmaceutique. 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, pulvérulents et liquides volatiles sont utilisés, des précautions particulières adaptées sont prises afin d'éviter la production et la dissémination de contaminants.

#### LOCAUX ET ZONES DE CONTRÔLE

- 3.26 Des locaux distincts sont réservés aux contrôles. En cas d'impossibilité, *a minima*, une zone dédiée au contrôle est identifiée.
- 3.27 Les locaux et zones de contrôle sont conçus en vue de leur usage. Ils sont suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.
- 3.28 Les locaux et zones de contrôle sont en principe séparés des locaux et zones de préparation. Cependant, pour limiter la dissémination de contaminants ou pour faciliter le contrôle en « ligne » des préparations, l'activité de contrôle peut s'effectuer en zone de préparation.
- 3.29 Lorsque des mises en culture de microorganismes sont réalisées, elles sont effectuées dans un local différent du local de préparation.

#### LOCAUX ET ZONES DE STOCKAGE

- 3.30 Les locaux et 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 MPUP, 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 locaux et zones de stockage sont conçus ou adaptés, de façon à garantir le respect des conditions de stockage requises. Les contrôles sont documentés (température et hygrométrie).
- 3.32 Les MPUP et les articles de conditionnement peuvent être stockés dans les locaux 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 un local ou 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 et les sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de préparation.
- 3.35 Les locaux et zones de nettoyage du matériel sont de taille suffisante pour permettre cette activité. Le bon fonctionnement des équipements et installations est contrôlé périodiquement.
- 3.36 Les locaux et zones techniques sont accessibles, de préférence sans passage via les zones de préparation.
- 3.37 Les locaux et zones prévus pour l'élimination des déchets sont de taille suffisante et permettent la manipulation des déchets de manière ergonomique.
- 3.38 La conception et l'implantation de ces locaux et zones annexes sont prévues pour éviter les risques de contamination des autres zones.

### MATÉRIEL

- 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, les instruments 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 leur cahier de suivi.
- 3.41 Le système informatique et les logiciels sont conçus, installés et vérifiés de façon à éviter les erreurs, permettre le traitement des demandes urgentes et respecter le secret médical. Ils permettent la sauvegarde, l'archivage et la protection 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 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 ÉQUIPEMENTS ET DES INSTALLATIONS

- 3.44 Le pharmacien désigné comme responsable des préparations définit une liste qui comprend les matériels, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle considérés comme critiques (par exemples, le système informatique, les balances). Ils sont qualifiés avant utilisation : les dossiers 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 des matériels et installations neufs, ces 3 qualifications sont précédées de la qualification de conception pour leur acquisition.
- 3.47 Les matériels et installations de préparation sont adaptés et conçus, installés, entretenus et nettoyés de manière à garantir une production de médicaments de qualité appropriée.
- 3.48 Le pharmacien désigné comme 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 désigné comme responsable des préparations.

## 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 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.

### GÉNÉRALITÉS 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 évènement 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. Le cas échéant leur(s) auteur(s) est identifié(s) ainsi que la date du relevé.
- 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.

## PROCÉDURES GÉNÉRALES

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

### RÉCEPTION

- 4.14 Le processus de réception des MPUP 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 MPUP, des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.

### ÉCHANTILLONNAGE DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES

- 4.16 Des procédures d'échantillonnage pour les MPUP, les articles de conditionnement et les 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. Elles précisent toutes les précautions de manipulation pour la sécurité des personnes et de l'environnement et toutes les précautions à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou la détérioration de sa qualité. Des précisions relatives à l'échantillonnage sont disponibles au chapitre 6.

### PRÉPARATIONS

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

### CONTRÔLES DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES

- 4.18 Des procédures sont établies pour les contrôles des MPUP, des articles de conditionnement et des 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 de propreté ISO 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 ;
  - la surveillance de l'environnement.

### MATÉRIEL, ÉQUIPEMENTS 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 : postes à flux d'air unidirectionnel, isolateurs, balances, dispositifs de traitement d'eau et d'air) sont accompagnés d'un "cahier de suivi" pouvant être dématérialisé et 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.

### PERSONNEL

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

#### *LIBÉRATION DES MPUP, DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT ET DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES*

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

#### *GESTION DES ANOMALIES, DES RETOURS, DES RÉCLAMATIONS ET DES RAPPELS DE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE*

- 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 (ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE, PHARMACOVIGILANCE, INFECTIONS NOSOCOMIALES)*

- 4.27 Des procédures sont établies pour le recueil des effets indésirables et des événements indésirables graves (par exemple certaines infections nosocomiales) susceptibles d'être dus aux préparations pharmaceutiques ainsi que pour leur signalement aux autorités compétentes<sup>8</sup>.
- 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 PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

- 4.30 Dans la mesure où il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les préparations pharmaceutiques, l'élaboration d'un dossier regroupant (ou pouvant y faire référence) la documentation (par exemple RCP des spécialités) et le questionnement nécessaire à l'élaboration des fiches de préparation, de conditionnement et de contrôle est à constituer. L'analyse technico-réglementaire de la préparation, sa faisabilité, les spécificités de sa réalisation et de son contrôle sont décrits dans ce dossier. Un exemple de trame de dossier de préparation est proposé en Annexe II.
- 4.31 Le dossier de préparation 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.

#### *VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE (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.

#### *SPÉCIFICATIONS ET INSTRUCTIONS DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET DE SON CONDITIONNEMENT (ANNEXE II PARTIE 2)*

- 4.34 Cette partie du dossier de préparation regroupe les spécifications et instructions des produits intermédiaires, des préparations terminées et des articles de conditionnement. 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 :

---

<sup>8</sup> Cf. articles R. 1413-68 et R. 5121-161 du CSP et les bonnes pratiques de pharmacovigilance

- 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...). 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. Le nombre de patients potentiellement traités ne dépasse pas 250 pour une durée de traitement de 28 jours (voir définition du « lot » du glossaire).
- 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 R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP). Un modèle de l'étiquetage utilisé peut-être conservé dans le dossier de préparation notamment dans le cas des préparations réalisées en séries.

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

#### *CONTRÔLES EN COURS ET EN FIN DE PRÉPARATION (ANNEXE II PARTIE 3)*

- 4.35 La description des contrôles à réaliser en cours et en 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 contrôle ;
  - 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 suivants sont à enregistrer dans le dossier de lot, au moment où chaque action est réalisée :
- pour 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 et l'heure le cas échéant ;

- 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 ou de l'établissement pharmaceutique sous-traitant ;
  - date de péremption, date limite d'utilisation (DLU) après ouverture, le cas échéant ;
  - pour chaque MPUP utilisée (substance(s) active(s) et excipient(s)) : dénomination de la MPUP, nom 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.
- pour 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 joint 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.
  - pour les contrôles :
    - résultats datés et signés des contrôles réalisés en cours de préparation ;
    - résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, pharmacotechniques, 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 le cas échéant :
    - document relatif aux contrôles de l'environnement ;
    - documentation relative aux retours et réclamations et rappels de lots ;
    - certificat de destruction ;
    - relevé d'anomalie(s) ;
    - documents relatifs à la mise en échantillothèque de la préparation terminée.

Note : Une copie des prescriptions des préparations magistrales peut être annexée au dossier de lot.

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 désigné comme responsable des préparations. 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 préparations<sup>9</sup> 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 ou de l'établissement pharmaceutique sous-traitant et le numéro de lot de la préparation utilisé par la pharmacie sous-traitante ;
- l'identité du prescripteur avec son adresse ou du 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 ;
- la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de chaque MPUP 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 alors enregistrées dans un système approprié et conservées suivant les mêmes modalités que le livre registre des préparations<sup>10</sup>.

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.

---

<sup>9</sup> Cf. article R. 5125-45 du CSP

<sup>10</sup> Cf. article R. 5125-45 alinéa 1. du CSP

## ARCHIVAGE

### 4.47

Documents		Durée minimale de conservation	Observations
<b>Analyse prescription d'une préparation</b>	Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire	Selon règlement interne à l'établissement	Chapitre 1 / Annexe I
<b>Dossier de préparation</b>	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		
<b>Dossier de lot</b>	Partie préparation	1 an au moins après la date de péremption du lot concerné ou 10 ans si les données sont utilisées dans le cadre de la traçabilité du livre registre	Chapitres 1, 4, 5, 6
	Partie conditionnement		
	Partie contrôle		
	Libération pharmaceutique		
	Gestion des anomalies ou retours/réclamations		
<b>Registres</b>	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
<b>Documentation qualité</b>	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		
	Enregistrements relatifs à la qualité		

# CHAPITRE 5 : OPÉRATIONS CONDUISANT À LA RÉALISATION D'UNE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

## PRINCIPES

- 5.1 Les opérations de préparation suivent des instructions et des procédures définies. Elles répondent aux principes des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) en vue d'obtenir des préparations de qualité requise. Les spécificités de la préparation sont définies dans le dossier de préparation, notamment la partie 3 : « Spécifications, contrôle(s) et assurance de la qualité de la préparation pharmaceutique ».
- 5.2 Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie 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 l'autorité technique du pharmacien désigné comme responsable des préparations.
- 5.5 Les locaux, les équipements, les matériels (incluant les systèmes informatiques) 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 MPUP et les 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 Les MPUP et les 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 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 personnel ou l'environnement.
- 5.16 Les MPUP, les articles de conditionnement et les 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.

## PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES

- 5.17 Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont prises pour éviter les contaminations croisées.
- 5.18 Les causes de contaminations croisées peuvent être le résultat d'une dissémination 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 opérateurs.
- 5.19 L'importance du risque de contamination croisée varie en fonction du procédé, de la nature du contaminant et de celle du produit potentiellement contaminé.
- 5.20 La contamination croisée peut être 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, par exemple l'utilisation de dispositifs à usage unique ;
  - la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris les procédés de nettoyage.
- 5.21 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

- 5.22 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.
- 5.23 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. A titre d'exemple, une catégorisation des préparations en fonction de ces principaux risques identifiés ci-dessus est proposée (cf. Annexe III).
- 5.24 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 MPUP, des procédés de préparation validés, il incombe à une personne dûment qualifiée (dans le domaine concerné par les modifications) d'évaluer, avant que lesdites modifications ne soient apportées, dans quelle mesure leur effet sur la qualité des produits nécessite une requalification ou une revalidation.
- 5.25 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 À USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP) ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

### *MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE*

- 5.26 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).

- 5.27 Une substance n'est pas par nature une MPUP mais elle le devient en fonction de l'usage auquel elle est destinée. Les MPUP cédées à une pharmacie sont donc présumées à usage pharmaceutique.
- 5.28 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 appropriées.
- 5.29 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 un pharmacien.
- 5.30 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.
- 5.31 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.

#### ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- 5.32 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 MPUP.
- 5.33 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...).

## OPÉRATIONS DE PRÉPARATION

#### DISPOSITIONS GÉNÉRALES

- 5.34 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 croisées ;
  - 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 PRÉLIMINAIRES

- 5.35 Avant de commencer toute opération de préparation, il convient de s'assurer qu'un vide de ligne<sup>11</sup> a été réalisé. La propreté de la zone de travail et du matériel est, elle aussi vérifiée. Aucune intervention de maintenance des locaux, équipements, matériels et installations n'est prévue pendant la réalisation de préparations sauf exception justifiée.
- 5.36 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.
- 5.37 Un dispositif de récupération des déchets convenablement identifié est mis à disposition.

---

<sup>11</sup> Vide de ligne : A chaque nouveau lot de préparation, un vide de ligne est effectué. L'objectif du vide de ligne est d'éliminer tout risque de contamination croisée en s'assurant qu'aucun élément du lot précédant ne peut être introduit dans le nouveau lot.

- 5.38 L'opérateur rassemble les éléments nécessaires à la réalisation de la préparation :
- les MPUP ;
  - les articles de conditionnement ;
  - les matériels ;
  - les documents valides (procédures, instructions,...).
- 5.39 La personne qualifiée au sens du CSP vérifie notamment la date de péremption, l'étiquetage et les qualités organoleptiques des MPUP (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.
- 5.40 La personne qualifiée respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection, d'hygiène et de sécurité.

#### *MISE EN ŒUVRE DES MPUP*

- 5.41 La méthode de mesure des quantités de MPUP à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer.
- 5.42 Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptées aux masses mesurées. De même, les matériels de mesure des volumes sont adaptés aux volumes à mesurer.
- 5.43 La mesure du volume ou la pesée des quantités de MPUP 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.
- 5.44 Lors de la réalisation de la préparation, l'identité de chaque MPUP 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.
- 5.45 La pesée ou la mesure du volume des MPUP 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 MPUP, notamment pendant cette opération de pesée ou de mesure du volume, ne doit pas représenter un risque de contamination de l'environnement.
- 5.46 Le délai entre les mesures des quantités ou de volumes nécessaires et la préparation est le plus court possible.

#### *RÉALISATION DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE*

- 5.47 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.
- 5.48 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.
- 5.49 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.
- 5.50 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.
- 5.51 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).

- 5.52 Cette identification est apposée 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.
- 5.53 Les éventuels résidus restant après la préparation sont détruits selon la réglementation en vigueur.

## OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT

- 5.54 Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de s'assurer qu'un vide de ligne a été réalisé. La propreté de la zone de travail et du matériel sont elles aussi vérifiées.
- 5.55 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.
- 5.56 Les opérations de conditionnement sont effectuées en respectant les instructions de conditionnement définies dans le dossier de préparation.
- 5.57 L'identité et l'état de propreté des articles de conditionnement sont vérifiés.
- 5.58 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.
- 5.59 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 PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

- 5.60 Toute préparation terminée est pourvue d'articles de conditionnement, et le cas échéant d'un emballage extérieur 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.

## RÉATTRIBUTION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES

- 5.61 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 analyse de risque et d'une procédure.
- 5.62 Les préparations retournées directement par les patients sont exclues de la réattribution.
- 5.63 La réattribution des préparations terminées est à limiter et 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 ;
  - la conservation de l'intégrité de la préparation.
- 5.64 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.
- 5.65 Pour les préparations ayant des conditions particulières de conservation (par exemple  $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ), il convient de s'assurer qu'aucune rupture de ces conditions ne s'est produite.
- 5.66 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 enregistrements réglementaires sont concordants.
- 5.67 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.
- 5.68 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.

5.69 Dans le cas d'une sous-traitance, les éléments relatifs à la réattribution sont à contractualiser.

## CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

### PRINCIPES

6.1 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.

6.2 Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage (MPUP, articles de conditionnement, préparations terminées...), 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.

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 pharmaceutiques 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 MPUP qui les constituent sont listés ci-après, par ordre de priorité.

6.6 Les référentiels officiels sont :

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

Si les monographies existent dans ces référentiels, leur application est obligatoire.<sup>12</sup>

6.7 A défaut, d'autres référentiels officiels peuvent être utilisés, tels que, par ordre de priorité :

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

---

<sup>12</sup> Cf. articles L. 5121-6 et R. 5112-2 du CSP

- les Pharmacopées et Formulaires de pays tiers (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 (dont les recommandations publiées de sociétés savantes).
- 6.9 Les méthodes analytiques validées issues des référentiels officiels 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'ICH<sup>13</sup> Q2 (Validation des méthodes d'analyse).
- 6.11 Pour les contrôles de l'environnement, l'utilisation de référentiels<sup>14</sup> adaptés est nécessaire.

## ORGANISATION

### GÉNÉRALITÉS

- 6.12 Les contrôles peuvent s'effectuer au sein de la structure qui réalise les préparations ou être sous-traités sous couvert d'un contrat. Ce recours est mentionné dans le dossier de préparation.
- 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.

### ÉQUIPEMENT ET MATÉRIEL

- 6.19 Les équipements et le matériel (comme par exemple les balances, les pipettes, les caméras, les automates et d'une manière générale les instruments analytiques utilisés pour le contrôle qualité et les contrôles d'environnement) sont adaptés aux contrôles à réaliser. Ils sont maintenus à l'état qualifié et sont requalifiés périodiquement.
- 6.20 La verrerie utilisée pour les opérations de contrôle est propre et adaptée à son usage.

---

<sup>13</sup> <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> - Q2 Analytical validation

<sup>14</sup> Pour information les normes NF ISO 14644, NF EN 17141 sont adaptées au moment de la publication de ce guide.

## 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 :

- 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.

### *ÉTALONS DE RÉFÉRENCE, RÉACTIFS ET SOLUTIONS TITRÉES<sup>15</sup>,*

#### Étalons 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 l'(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 comptes rendus d'analyse d'étalonnage 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 et 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 SPÉCIFIQUE AUX OPÉRATIONS DE CONTRÔLE*

- 6.28 La documentation du contrôle de la qualité suit les principes énoncés au chapitre 4.
- 6.29 Les documents suivants sont accessibles au personnel en charge du contrôle de la qualité (liste non exhaustive) :
- 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.

---

<sup>15</sup> Ph Eur, Prescriptions Générales : Etalons de référence

## CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

### GÉNÉRALITÉS

- 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 MPUP utilisée, le pharmacien dispose d'un certificat d'analyse<sup>16</sup> 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 MPUP 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 CONTRÔLES EN FONCTION DE LA SÉLECTION DES MATIÈRES PREMIÈRES A USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP)

- 6.36 L'un des paramètres critiques à prendre en compte pour orienter le contrôle des MPUP 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.

---

<sup>16</sup> Cf. BPF pour les SA utilisées comme matières premières dans les médicaments - chapitre 11 paragraphe 11.43

1<sup>er</sup> catégorie et contrôles associés

- 6.38 Les MPUP répondant aux critères listés ci-dessous font l'objet d'une vérification de recevabilité :
- les MPUP 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 ré-étiquetage) 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 ;
  - **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 MPUP 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 MPUP et ceux figurant sur le certificat d'analyse ;
  - la présence d'une date de péremption sur le conditionnement.
- 6.40 La traçabilité de cette vérification est assurée.
- 6.41 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour ces MPUP.

2<sup>ème</sup> 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 MPUP 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.

3<sup>ème</sup> catégorie et contrôles associés

- 6.46 Les MPUP dont les critères figurent ci-dessous font l'objet d'un contrôle complet, en plus des points vérifiables de la recevabilité :
- les MPUP émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés (non fabricants) ;
  - **ou** émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de ré-étiquetage), 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 (BPF).

6.48 Le contrôle complet consiste à s'assurer de la conformité de la MPUP 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 MPUP dans le cas où elle existe.

6.49 En l'absence de référentiel disponible, des contrôles physico-chimiques et d'éventuelles études toxicologiques ou microbiologiques sont mis en œuvre afin de prouver que la qualité de la MPUP est adaptée à son usage.

6.50 La constitution d'une échantillothèque pour cette catégorie de MPUP est obligatoire.

6.51 Pour les MPUP 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'EDQM<sup>17</sup> donne des garanties supplémentaires. Sa présence est un critère de choix pour la sélection de la source d'approvisionnement des MPUP.

Note :

Dans le cas où la MPUP fait l'objet d'une alerte sanitaire sur sa qualité, il convient d'en tenir compte.

*DATE DE PÉREMPTION ET/OU DATES DE RE-CONTRÔLES 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 6.48.

6.55 Pour les MPUP pour lesquelles le fournisseur ou le fabricant 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 les articles de conditionnement réceptionnés ;
- 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.

## CONTRÔLE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES

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...);

<sup>17</sup> <https://www.edqm.eu/fr> - onglet certification de conformité

- 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 et/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 ;
- la forme pharmaceutique réalisée ;
- la classification de la préparation au regard de l'Annexe III ou d'une analyse de risque formalisée ;
- 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, les caractères organoleptiques de la préparation, le rendement... ;
  - un contrôle de l'étiquetage.
- pour les formes pharmaceutiques multi-doses :
  - une vérification des quantités (volume, masse...) ;
  - le contrôle du dispositif d'administration le cas échéant.

6.61 Pour les formes pharmaceutiques unitaires, une uniformité de masse est réalisée selon les normes de la Pharmacopée<sup>18</sup> 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 teneur<sup>19</sup> 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.

## ÉCHANTILLONS POUR ÉCHANTILLOTHÈQUE

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 moins de 10 patients, 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 de péremption 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 de

<sup>18</sup> 2.9.40 ou 2.9.5 de la Pharmacopée Européenne

<sup>19</sup> 2.9.6 de la Pharmacopée Européenne

péréemption, le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque et la mention « Ne pas dispenser », ou via un code permettant de tracer l'ensemble de ces informations.

## STRATÉGIE DU CONTRÔLE LIBÉRATOIRE

- 6.68 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 ;
  - 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.
- 6.69 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.
- 6.70 La stratégie de libération des préparations est fondée sur une évaluation du risque appropriée.
- 6.71 L'étendue et la pertinence des contrôles sont fonction des caractéristiques de la préparation et de son utilisation.

## PRÉCISIONS SUR L'ÉCHANTILLONNAGE EN VUE DE LA RÉALISATION DES CONTRÔLES

- 6.72 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.
- 6.73 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.
- 6.74 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.

- 6.75 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.
- 6.76 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'échantillothèque quand elle est requise ou prévue par la procédure.

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

- 6.77 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 buvable, topique, forme sèche...).
- 6.78 La durée de 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 de conservation et d'utilisation, les mêmes propriétés et caractéristiques qu'elle possédait au moment de sa réalisation.
- 6.79 La date de péremption de la préparation 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.
- 6.80 La mention d'une indication de péremption 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 MPUP 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.
- 6.81 La date de péremption déterminée par le fabricant d'une spécialité pharmaceutique autorisée ne peut pas être utilisée directement comme date de péremption de la préparation terminée dans laquelle elle est incluse.
- 6.82 Les durées de stabilité établies à partir d'analyses sont privilégiées.
- 6.83 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.
- 6.84 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.
- 6.85 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 date de péremption pour une préparation non stérile, les règles suivantes peuvent être appliquées à titre indicatif<sup>20</sup>.

- 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 date de péremption ne dépasse pas la date la plus rapprochée des deux suivantes :
      - soit 25% du temps restant jusqu'à la péremption de la spécialité utilisée ;

---

<sup>20</sup> Issu de l'USP <795> et normes Canadiennes

- 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 date de péremption 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 date de péremption est la date la plus proche de :
    - ✓ la date de fin de traitement ;
    - ✓ ou 30 jours maximum.

Remarques : En cas de sous-traitance, cette date de péremption peut être augmentée de 72h afin de prendre en compte les délais d'acheminement des préparations et la continuité du traitement.

## CHAPITRE 7 : ACTIVITÉS EXTERNALISÉES : ACTIVITÉS DE SOUS-TRAITANCE

### PRINCIPES

- 7.1 Toute sous-traitance s'effectue dans un cadre contractuel, dans le respect des textes en vigueur<sup>21</sup>, des présentes bonnes pratiques (BPP) et le cas échéant des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les établissements pharmaceutiques.
- 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.

### GÉNÉRALITÉS

- 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.
- 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 ou le cas échéant conformément aux BPF pour les sous-traitances aux établissements pharmaceutiques, et que les préparations réalisées 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, la connaissance d'une allergie à une substance pouvant être présente dans la préparation. L'annexe I peut servir de support pour transmettre ces informations.
- 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 pharmaceutiques ;
  - de l'intégrité physique du conditionnement ;

---

<sup>21</sup>Cf. 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. 5126-21 et R. 5126-22 du CSP.

- du bon respect des conditions de conservation pendant le transport (par exemple : chaîne du froid, abri de la lumière).

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 des BPP et le cas échéant aux BPF pour les établissements pharmaceutiques. 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 Le sous-traitant des opérations de préparation rédige la totalité du dossier de préparation (Annexe II).

7.19 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 désigné comme responsable des préparations est envoyé au donneur d'ordre avec la préparation terminée.

7.20 Le sous-traitant peut refuser la réalisation d'une préparation pharmaceutique. Sa décision est motivée.

## LE CONTRAT

7.21 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. Pour les officines, l'autorisation de sous-traitance est annexée au contrat.

7.22 Les aspects techniques du contrat sont établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de BPP ou de BPF ; ces aspects peuvent être annexés au contrat.

7.23 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 articles de conditionnement ;
- la libération pharmaceutique du lot ;
- les conditions de conservation de la préparation ;
- les conditions de transport ;
- les conditions de rappel de lots et de la gestion des non-conformités ;
- la durée du contrat et la reconduction de celui-ci le cas échéant.

7.24 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.

7.25 Le contrat peut préciser des cas de refus de prestations qui seront à motiver.

## CAS DE LA SOUS-TRAITANCE DES OPÉRATIONS DE PRÉPARATION

7.26 La sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, y compris le conditionnement.

- 7.27 En cas de sous-traitance d'une préparation, 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.
- 7.28 Outre les points mentionnés au 7.23, 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 CONTRÔLES

- 7.29 Le recours à la sous-traitance pour les contrôles est justifié notamment 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 requièrent une compétence particulière.
- 7.30 Les responsabilités sont clairement définies notamment pour les MPUP et pour les préparations terminées pour :
- les contrôles physico-chimiques ;
  - les contrôles pharmacotechniques ;
  - les contrôles microbiologiques.
- 7.31 En cas de sous-traitance de la totalité des contrôles des MPUP 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.
- 7.32 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'analyse correspondant au lot contrôlé, daté et signé par le responsable.
- 7.33 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

- 7.34 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 charge<sup>22</sup> quand ils existent ;
  - les délais de recours.
- 7.35 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.
- 7.36 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

---

<sup>22</sup> 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.

manipulations nécessaires, liées à l'acheminement des préparations en-dehors du lieu de production. Le transport respecte les mesures d'hygiène en vigueur.

- 7.37 Le transport des préparations terminées se fait dans des conteneurs ou des paquets clos, scellés<sup>23</sup> ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité et comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire.
- 7.38 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 respectées. 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

- 7.39 Toute activité externalisée, couverte par le guide des BPP, 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.
- 7.40 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 postes à flux d'air unidirectionnel, 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 ;
  - le nettoyage et la désinfection des locaux et équipement.

---

<sup>23</sup> Art. R. 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 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

### 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 défectueuse.

### RÉCLAMATIONS

- 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 PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

- 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 convient de procéder sans délai au retrait de la préparation et à l'information de 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.

**Note :**

Dans le cas où une spécialité pharmaceutique entrant dans la composition d'une préparation fait l'objet d'un rappel de lot, il convient d'envisager le rappel de la préparation en fonction de l'alerte sanitaire.

- 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 comprenant notamment 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 (BPP) 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, la libération pharmaceutique, 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 préférentiellement 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 rédigés.

## 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.

<b>Analyse de risque</b>	L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. L'analyse de risque s'inscrit dans une démarche plus globale de gestion des risques (voir définition «gestion des risques »).
<b>Analyse pharmaceutique</b>	L'analyse pharmaceutique 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.
<b>Anomalie</b>	Ecart imprévu pendant une étape de préparation ou de contrôle.
<b>Appréciation du rapport bénéfice/risque</b>	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)
<b>Article de conditionnement</b>	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 externes selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.
<b>Assurance de la qualité</b>	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.
<b>Bilan comparatif</b>	Rapprochement des données collectées au début et à la fin d'un processus afin de les comparer et de valider une ou plusieurs opérations.
<b>Campagne</b>	Période de production programmée et limitée dans le temps, mettant en œuvre des mesures organisationnelles et techniques limitant la contamination croisée.
<b>Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP)</b>	<p>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.</p> <p>L'EDQM a établi un concept nommé Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP). Le fabricant d'une MPUP 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 Pharmacopée Européenne, l'EDQM accorde un CEP.</p>
<b>CIPH</b>	Code d'Identification d'une Préparation Hospitalière. Ce code, attribué par l'ANSM, permet d'identifier sans ambiguïté une préparation hospitalière spéciale et d'assurer sa traçabilité.
<b>CMR (substance)</b>	Substance Cancérogène, 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.
<b>Conditionnement</b>	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.

	On entend par conditionnement final la préparation terminée dans son conditionnement primaire et ses éventuels conditionnements externes.
<b>Conditionnement primaire</b>	Réceptacle ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.
<b>Contamination</b>	Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une MPUP, d'un intermédiaire, d'une préparation terminée pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.
<b>Contamination croisée</b>	Contamination d'un produit par un autre.  A ne pas confondre avec la contamination des environnements de préparation qui repose sur la présence indésirable (en quantité ou en qualité), dans l'environnement de préparation, de composés d'origine biologique (microorganismes, virus, spores...) ou de substances de nature chimique (par exemple médicaments cytotoxiques), minérale ou organique (par exemples, radionucléides, résidus de peroxyde, tensio actifs issus des produits de bionettoyage... ).
<b>Date de péremption</b>	Date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une MPUP, d'une préparation terminée ou d'un article de conditionnement stérile spécifiant la durée pendant laquelle ces derniers sont supposés rester à l'intérieur des spécifications établies pour leur durée de vie si ils sont stockés dans des conditions définies. Après cette date, ils ne sont plus utilisés.
<b>Date de re-contrôle</b>	Date à laquelle un lot de MPUP est 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.
<b>Date limite d'utilisation</b>	Date ou durée pendant laquelle un médicament peut être utilisé ou administré après la première ouverture du conditionnement primaire.
<b>Déconditionnement primaire</b>	Ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire.
<b>Dispensation</b>	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).
<b>Donneur d'ordre</b>	Le donneur d'ordre confie au 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.
<b>Dossier de lot</b>	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 MPUP 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.
<b>Dossier de préparation</b>	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.
<b>Durée de validité</b>	Durée pendant laquelle une MPUP, 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.

<b>Échantillonnage</b>	Prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de MPUP ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse complète.
<b>Échantillothèque</b>	Ensemble des échantillons de MPUP et de préparations terminées selon les dispositions du présent guide.
<b>Enregistrement</b>	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.
<b>Équipement</b>	Matériel qui nécessite des réglages, des qualifications et/ou des consommables pour son fonctionnement (voir définition « Matériel »).
<b>Équivalent thérapeutique</b>	Médicament ayant une indication identique ou analogue, une activité équivalente et une voie d'administration identique ou similaire.
<b>Étalonnage</b>	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.
<b>Évaluation du risque</b>	Identification des dangers potentiels, puis analyse et évaluation des risques associés à une exposition à ces dangers.
<b>Exception justifiée</b>	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 désigné comme responsable des préparations.
<b>Excipient à effet notoire</b>	Tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. (article R. 5121-1. 8)
<b>Faisabilité</b>	Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques.
<b>Fiche de poste</b>	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).
<b>Formulation</b>	Mise au point d'une formule appropriée 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.
<b>Gestion de la qualité</b>	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.
<b>Gestion des risques</b>	La gestion des risques est une démarche qualité séquentielle et itérative. Ses étapes sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'appréciation du risque (identification, analyse et évaluation) ;</li> <li>- la maîtrise (réduction et/ou acceptation) ;</li> <li>- la communication (partage des informations entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes) ;</li> <li>- la revue des risques.</li> </ul> <p>Elle s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.</p>

<b>Impureté</b>	Dans une substance pour usage pharmaceutique, tout composant autre que l'entité chimique définie comme étant la substance.
<b>Installation</b>	Ensemble de locaux et d'équipements destinés à une activité donnée.
<b>Instruction</b>	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.
<b>Libération</b>	Décision claire d'acceptation ou de refus d'une MPUP, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien désigné comme responsable des préparations ou le pharmacien qui a reçu délégation.
<b>Lot</b>	<p>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).</p> <p><u>Notes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'homogénéité est notamment évaluée en fonction du process de préparation (ex. gélules) : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Opération de pesée</li> <li>o Opération de mélange</li> <li>o Opération d'arasage</li> <li>o Opération de conditionnement</li> </ul> </li> <li>- 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.</li> <li>- 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 réalisation de préparations stériles) et si un risque existe d'une non-homogénéité des unités les unes par rapport aux autres alors : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation de sous-lots peut être envisagée afin d'échantillonner et de contrôler le lot de façon à confirmer son homogénéité.</li> <li>• Chaque préparation (unité) peut être considérée comme 1 lot.</li> </ul> </li> <li>- 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 le nombre de patients potentiellement traités ne dépasse pas 250 pour une durée de traitement de 28 jours.</li> </ul> <p><i>Exemples :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réalisation de gélules pour un traitement de 15 jours pour 100 patients avec comme posologie une gélule, 3 fois par jour.</li> </ul> <p><i>Calcul pour les formes en dose unitaire : posologie journalière usuelle <math>\times N \times n</math> avec <math>N</math> : nombre de jour(s) de traitement (<math>N \leq 28</math>) et <math>n</math> : nombre de patient(s) (avec <math>n \leq 250</math>)</i></p> <p><i>Pour ces gélules, la quantité produite est de : <math>3 \times 15 \times 100 = 4500</math> gélules</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réalisation d'un collyre flacon multidose ayant une date de péremption de 1 mois après préparation et une date limite d'utilisation de 7 jours après ouverture pour un traitement de 28 jours (soit 4 flacons pour 28 jours) pour 250 patients :</li> </ul> <p><i>Pour ces collyres, la quantité produite est de : <math>4 \times 250 = 1000</math> flacons de collyres</i></p>
<b>Maîtrise des risques</b>	Processus au cours duquel les décisions sont prises et les mesures visant à réduire les risques ou à les maintenir dans les limites spécifiées sont mises en place.

<b>Matériel</b>	Outil nécessaire à un procédé de production ou de contrôle. En général, du matériel peut être réutilisé, sauf mention contraire.
<b>Matière première à Usage Pharmaceutique (MPUP)</b>	Cf article L. 5138-2 du CSP.
<b>Mise sous forme appropriée</b>	Terme retenu pour les MTI-PP qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques. Il s'agit d'une ou plusieurs opérations (décongélation, lavage ou autres opérations décrites au point 16 de la partie IV des BPF) décrites dans le résumé des informations relatives au produit qui permettent l'utilisation ou l'administration du médicament. Lorsque qu'elle est réalisée en PUI, elle suit les règles appropriées des présentes BPP.
<b>Mode opératoire</b>	Voir « Instruction ».
<b>Numéro de lot</b>	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.
<b>Pharmacopée</b>	Ensemble des textes de la Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée Française (article L. 5112-1 du CSP).
<b>Préparation (acte de)</b>	Terme désignant toutes les opérations de préparation et de conditionnement (y compris étiquetage et ré-étiquetage)
<b>Préparation pharmaceutique ou Préparation</b> (les deux termes sont indifféremment utilisés dans le texte)	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 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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les préparations extemporanées, qui sont préparées individuellement pour un patient ou un groupe de patients spécifique et délivrées après leur préparation,</li> <li>• les préparations stockées, qui sont préparées à l'avance et conservées jusqu'à réception d'une demande de délivrance.</li> </ul> Le CSP décrit différents types de préparations : préparation magistrale, préparation hospitalière et préparation officinale (article L. 5121-1 du CSP).
<b>Préparation pharmaceutique terminée ou Préparation terminée</b> (les deux termes sont indifféremment utilisés dans le texte)	Médicament qui a subi tous les stades de la réalisation de la préparation y compris les étapes de conditionnement.
<b>Préparatoire</b>	Emplacement adapté, réservé et pouvant être séparé pour l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la PUI.
<b>Prestataire</b>	Etablissement en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par un donneur d'ordre.
<b>Procédure</b>	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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'objet et le domaine d'application d'une activité ;</li> <li>• ce qui doit être fait et qui doit le faire ;</li> <li>• quand, où et comment cela doit être fait ;</li> <li>• quels matériels, équipements et documents sont à utiliser ;</li> <li>• comment cela doit être maîtrisé et enregistré.</li> </ul> La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.

<b>Processus</b>	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.
<b>Produit intermédiaire</b>	Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de transformation avant de devenir une préparation terminée.
<b>Protocole</b>	Donne des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières.
<b>Qualification</b>	Opération destinée à démontrer qu'une installation, système et équipement fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour intégrer celui de qualification.  La qualification comprend 4 phases : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la qualification de conception (QC) : vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé.</li> <li>- la qualification d'installation (QI) : vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.</li> <li>- la qualification opérationnelle (QO) : vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées.</li> <li>- la qualification de performance (QP) : vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.</li> </ul>
<b>Quarantaine</b>	Situation des MPUP, 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.
<b>Rappel de lot</b>	Décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de préparations et procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision.
<b>Réattribution d'une préparation terminée</b>	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.
<b>Reconstitution</b>	Mise en forme pharmaceutique permettant l'utilisation ou l'administration d'un médicament. Ainsi il s'agit, par exemple, d'une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non. Pour les MTI il peut s'agir des étapes de décongélation, lavage ou des autres opérations décrites au point 16 de la partie IV des BPF.  Les médicaments sont reconstitués conformément aux instructions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice d'information du patient pour les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'autorité compétente, ou conformément aux instructions figurant dans le protocole de recherches impliquant la personne humaine pour les médicaments expérimentaux. Lorsque la reconstitution est réalisée en PUI ou en pharmacie d'officine, elle suit les règles appropriées des présentes BPP.
<b>Registre des matières premières</b>	Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux MPUP.
<b>Responsable assurance qualité</b>	Personne chargée de s'assurer de la mise en place et du bon fonctionnement du système qualité.

<b>Retour</b>	Renvoi d'une préparation à la pharmacie, que la préparation présente ou non un défaut de réalisation.
<b>Risque</b>	Le risque fait partie de toute activité humaine. Il est couramment admis que le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Cependant, il est difficile de développer une approche commune aux différentes parties prenantes dans la mesure où leur perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peut être différente. Dans ce texte relatif aux préparations, lorsqu'il est question de risque, la finalité est celle de la protection du patient.
<b>Sous-lot</b>	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 préparation en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisé par son homogénéité escomptée.
<b>Sous-traitance</b>	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.
<b>Spécification</b>	Exigences définies concernant les caractéristiques physiques, chimiques et éventuellement biologiques des MPUP, 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.
<b>Stérilisation de contact</b>	On entend par stérilisation de contact une biodécontamination 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 ».
<b>Stérilisation terminale</b>	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.
<b>Stérilité</b>	La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. L'état stérile d'un produit est maintenu grâce à un conditionnement étanche approprié. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée.
<b>Système informatique</b>	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.
<b>Système qualité</b>	Ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en oeuvre la gestion de la qualité.
<b>Traçabilité</b>	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).
<b>Validation</b>	Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de préparation que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, MPUP, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.
<b>Zone d'atmosphère contrôlée</b>	Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières de l'air sont maîtrisées.

# Annexe I

---

AIDE À L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET  
RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION D'UNE  
PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

# AIDE À L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION D'UNE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE (RECOMMANDATION)

A REMPLIR PAR LE PHARMACIEN QUI REÇOIT LA PRESCRIPTION<sup>24</sup>, CE DOCUMENT PERMET DE TRACER UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE.

Validité de la prescription<sup>25</sup> :  OUI  NON

## 1. LE PATIENT ET L'ORDONNANCE :

Nom : ..... Prénom : ..... Sexe :  Masculin  Féminin

Age : .....ans

Poids : .....Kg

Taille : .....cm

Surface corporelle : .....m<sup>2</sup>

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 : .....

<sup>24</sup> Joindre une copie de la ou des prescriptions

<sup>25</sup> Art. R.4235-48 et suivants du CSP

# Annexe II

---

## Exemple de dossier de préparation

Partie 1 : VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

Partie 2 : LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET SON PROCÉDÉ

Partie 3 : SPÉCIFICATIONS, CONTROLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

## **PARTIE 1**

# VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

A VALIDER PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES PRÉPARATIONS

## 1. RENSEIGNEMENTS SUR LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

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- 17 ans)       Adulte       Adulte > 65ans

d) Modalité d'administration<sup>26</sup> : .....

e) Classe thérapeutique (ATC<sup>27</sup>) de la (ou des) substance(s) active(s) :

.....

f) Réalisation de la préparation selon les textes réglementaires en vigueur<sup>28</sup>:

- 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 active :

- OUI                       NON                       NE SAIS PAS

<sup>26</sup> Ex : Ouverture de la gélule lors de l'administration

<sup>27</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>28</sup> Site [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) rubrique : Documents de référence/Bonnes pratiques/Bonnes pratiques de préparation

## 2. POSITIONNEMENT DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE (= INTÉRÊT)

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 AJOUTÉE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

OUI, justifier : .....  NON, justifier : .....

## 4. ÉVALUATION DU RISQUE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE<sup>29</sup>

Résultat de l'analyse de risque :

Catégorie 1  Catégorie 2  Catégorie 3

## 5. FAISABILITÉ 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

<sup>29</sup> Annexe III des BPP

b) Analyse de la formule de la préparation

- Matière(s) première(s) de qualité pharmaceutique disponible(s) :  
 OUI  NON
- Maîtrise du procédé de préparation<sup>30</sup> :  
 OUI,  NON
- Recherche de données d'incompatibilité :
  - entre les *Matières Premières à Usage Pharmaceutique* :  OUI  NON  
 PAS CONNU

Si oui, quelle action est réalisée : .....

- entre le *contenant et le contenu* :  OUI  NON  PAS CONNU

Si oui, quelle action est réalisée : .....

## 6. DÉCISION 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 : .....

<sup>30</sup> Eléments permettant de valider le procédé de préparation

## **Partie 2**

# LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET SON PROCÉDÉ

A VALIDER PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DE LA PRÉPARATION

## INFORMATION GÉNÉRALE

### **a) Statut de la préparation**

- Préparation magistrale
- Préparation hospitalière
- Préparation rendue nécessaire par les recherches impliquant la personne humaine
- Préparation radiopharmaceutique
- Catégorie de la préparation (voir annexe III : 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) (autorisé(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 résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour des spécialités pharmaceutiques
  - Conditions de conservation et lieu 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.

## PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

### a) Nombre d'unités par lot(s)

- Description du nombre d'unités par 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. Le nombre de patients potentiellement traités ne dépasse pas 250 pour une durée de traitement de 28 jours.<sup>31</sup>

### 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 / habillement / 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 PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

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

---

<sup>31</sup> Cf définition de « Lot » dans le glossaire.

**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 / habillement / formation...)

**c) Matériel et équipement à utiliser**

- Lister le matériel et 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, de qualifications et de nettoyage.

**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 / précautions particulières 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 sur les 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 articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP.
  - o Site ANSM<sup>32</sup>

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

---

<sup>32</sup> Site de l'ANSM : Documents de référence/Bonnes pratiques/Bonnes pratiques de préparation

## **PARTIE 3**

# SPÉCIFICATIONS, CONTRÔLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

*A VALIDER CONJOINTEMENT PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES CONTRÔLES ET PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES PRÉPARATIONS*

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

### CONTRÔLE DU PROCÉDÉ

#### **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, de la date de péremption, de la DLU des MPUP
- Vérifier que les calculs réalisés sont exacts (masses / 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.

### CONTRÔLE QUALITÉ

- 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 et physico-chimiques ;**

##### **a. Contrôles 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. Essai d'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.

#### **d. Autres contrôles**

- Indiquer ici les différents contrôles réalisés : identification, dosage...

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

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

#### **d) 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.

#### **e) Autre(s) contrôle(s)**

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

## **CONTRÔLE DE LA CONFORMITÉ DE L'ÉTIQUETAGE ET DU RESPECT DES PROCÉDURES D'ASSURANCE QUALITÉ**

#### **a) Contrôle de l'étiquetage**

- Vérifier la concordance de l'étiquetage avec la réglementation (articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP)
- 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 À LA LIBÉRATION DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

	CONFORME	NON CONFORME
<b>Contrôle des éléments disponibles, indispensables pour réaliser la préparation</b>		
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, de la date de péremption, de la DLU des MPUP utilisées		
Validation du recours à des conditionnements intermédiaires		
<b>Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation</b>		
Enregistrement des contrôles réalisés en cours de procédé (comme les "doubles contrôles") et conformité aux spécifications		
Présence des éléments de traçabilité requis (comme les enregistrements d'indication de masse)		
Concordance entre le nombre d'unité(s) préparée(s) et le nombre d'unité(s) souhaitée(s)		
Nombre d'unités présentées aux contrôles : .....		
Nombre d'unités manquantes : .....		
Cause : .....		
<b>Contrôles pharmacotechniques et physico-chimiques</b>		
Contrôles organoleptiques		
Essai d'uniformité de masse		
Essai d'uniformité de teneur		
Autres contrôles		
<b>Contrôles microbiologiques</b>		
Nombre d'ufc : ....., autres résultats de contrôles correspondants aux valeurs attendues		
<b>Autres contrôles</b>		
<b>Contrôle de l'étiquetage</b>		
Concordance DLU MPUP et DLU de la préparation		
Conformité réglementaire		
<b>Contrôle du respect des procédures d'assurance qualité</b>		
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'échantillothèque sont réalisées		
<b>Enregistrement de la décision de libération de la préparation</b>		
visa du pharmacien : ..... date de la libération : .....	<b>ACCEPTATION</b>	<b>REFUS</b>

**Le cas échéant, enregistrement de la déviation : .....**

# Annexe III

---

CATÉGORIES DE PRÉPARATIONS  
PHARMACEUTIQUES :  
EXEMPLE DE DÉMARCHE D'ÉVALUATION 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 préparation de suppositoires ou de gélules.
- La catégorie 3 : des formes pharmaceutiques stériles et/ou contenant des substances actives reconnues CMR, des 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 est 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.

## Catégories de préparations pharmaceutiques

Catégories de préparations pharmaceutiques				
<b>RISQUES</b>		<b>Catégorie 1 : risque faible</b>	<b>Catégorie 2 : risque moyen</b>	<b>Catégorie 3 : risque élevé</b>
<b>Substance active</b>	<b>Référentiel Qualité</b>	Spécialité autorisée	Substance inscrite à la Pharmacopée	Substance non inscrite à la Pharmacopée
	<b>Toxicité</b>	ni en catégorie 2 - ni en catégorie 3	produits allergisants, produits irritants	Cancérogène - Mutagène - Reprotoxique
	<b>Stockage</b>	Pas de condition particulière de stockage	Condition particulière de stockage	Non applicable
	<b>Inscrite sur la liste des substances vénéneuses</b>	NON OUI : voie cutanée uniquement	OUI: Liste II, enfant > 12 ans hors voie cutanée	OUI : Liste I, stupéfiant et toute substance vénéneuse destinée aux enfants < 12 ans hors voie cutanée
<b>Voies d'administration</b>	<b>Cutanée</b>	Préparation semi-solide, préparation liquide, préparation solide (poudre)	Non applicable	Préparation stérile semi-solide, liquide, solide
	<b>Buccale</b>	Préparation liquide (gargarisme, bain de bouche...), pâte	Non applicable	Non applicable
	<b>Orale</b>	Préparation liquide, préparation solide (poudre orale)	Suspension buvable, émulsion, gélule	Non applicable
	<b>Nasale</b>	Préparation liquide	Préparation semi-solide	Non applicable
	<b>Auriculaire</b>	Préparation liquide	Préparation semi-solide (pommade, crème)	Nécessitant une stérilité
	<b>Vaginale</b>	Préparation liquide	Ovule	Non applicable
	<b>Rectale</b>	Préparation liquide	Suppositoire, mousse, émulsion	Non applicable
	<b>Ophthalmique</b>	Non applicable	Non applicable	Préparation stérile liquide, semi-solide
	<b>Parentérale</b>	Non applicable	Non applicable	Préparation injectable (solution, émulsion, suspension) et préparation pour perfusion (solution et émulsion)
<b>Opérations pharmaceutiques</b>	<b>Mesure ou pesée des MPUP</b>	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)
	<b>Broyage</b>	Non applicable	Mortier pilon	Autre(s) équipement(s)
	<b>Stérilisation</b>	Non applicable	Non applicable	toutes opérations
<b>Nombre de patient destinataire d'un lot de préparation</b>		lot destiné à 1 patient	lot destiné à plusieurs patients	lot destiné à plusieurs patients

# Annexe IV

---

POINTS DE VIGILANCE AUTOUR DE L'UTILISATION DE  
SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES  
DÉCONDITIONNÉES (LISTE NON EXHAUSTIVE)

# POINTS DE VIGILANCE AUTOUR DE L'UTILISATION DE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES DÉCONDITIONNÉES (LISTE NON EXHAUSTIVE)

## 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 À LIBÉRATION MODIFIÉE

Quelles que soient les formes à libération modifiée, elles ne sont pas utilisées comme MPUP 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.

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 DISPERSÉES

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 SPÉCIALITÉ SOUS FORME D'UN COMPRIMÉ 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 PARENTÉRALE 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 gastro-intestinal et de biodisponibilité. Cette étude peut-être documentée le cas échéant et doit prendre en compte la stabilité de la substance active dans cette nouvelle voie d'administration.

## TOUTES FORMES NON PARENTÉRALES VERS UNE FORME PARENTÉRALE

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

### FORMES CONTENANT DES MICROPARTICULES : MINIGRANULES, MICRO ET NANOCAPSULES, MICRO ET NANOSPÈRES, ... 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

---

COMMUNES PUI ET OFFICINES

## LD1 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS STÉRILES

Cette ligne directrice (LD) précise des règles supplémentaires applicables aux préparations des médicaments stériles.

L'ensemble des dispositions des chapitres 1 à 9 des présentes bonnes pratiques est applicable aux préparations pré-citées.

Certaines préparations sont concernées par plusieurs LD des présentes bonnes pratiques qui s'appliquent alors simultanément (par exemple la préparation des chimiothérapies cytotoxiques injectables suit les chapitres généraux, la LD1 et la LD2).

### 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 et équipements, 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 à usage pharmaceutique (MPUP) 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.

### GÉNÉRALITÉS

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) 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 MPUP 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. La nature et les caractéristiques du filtre stérilisant sont précisés. 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 physico-chimique 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. Des actions adaptées sont mises en oeuvre.

### **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 (ZAC).
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 ou rendues stériles.
20. Les MPUP 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.
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 pouvant être 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 associée à une filtration stérilisante (filtre stérilisant à 0,22 µm) sauf exception justifiée.

#### 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 Cancérogène 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 composés en tout ou partie d'Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) y compris lorsqu'ils sont des 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. Si 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. Si 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 fait l'objet d'une analyse spécifique et adaptée.

## **LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS**

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 locaux annexes (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 particulaire des ZAC

36. Les ZAC 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. Les ZAC 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 m<sup>3</sup>. 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.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , 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

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

38. 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.
39. 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

40. 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.
41. 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 et leur surveillance et leur contrôle sont identiques à celui des ZAC.
42. 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.
43. 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.
44. Dans les ZAC, 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A et B.
49. Une cascade de pression positive est maintenue en toute circonstance afin d'obtenir la classe de propreté la plus adaptée 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.

50. Une zone est prévue pour le décartonnage. En effet, pour la réalisation de préparations stériles, les produits sont déconditionnés de leurs conditionnements externes en dehors de la zone de préparation.
51. 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 locaux adjacents relevant de classes différentes sont compris entre 10 et 15 pascals.
52. L'alimentation en air filtré est munie d'un système d'alarme détectant et enregistrant toute déficience. Le pharmacien désigné comme responsable des préparations est informé dans les meilleurs délais de toute déficience.
53. 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 façon adaptée.

54. Le pharmacien désigné comme responsable des préparations dispose du schéma aéraulique de la zone de préparation et des zones contrôlées attenantes.
55. L'accès aux locaux techniques contenant notamment les Centrales de Traitement d'Air (CTA) ne se fait pas à partir des zones classées.
56. 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 à air à haute efficacité (HEPA).
57. 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 :

58. Pour ces produits, le système de traitement d'air est conçu dans le respect des normes environnementales et de sécurité du personnel.
59. 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.
60. Les zones de stockage et de dé-cartonnage permettent un confinement. Un gradient de pression négatif par rapport aux locaux adjacents est un moyen d'y parvenir.

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

Note :

Les paramètres fonctionnels d'une zone de préparation d'une ZAC pour la préparation de médicaments stériles sont les suivants :

- le local de préparation est maintenu en pression positive par rapport au sas et aux autres espaces environnants sauf exception justifiée, par exemple 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 des 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 10 et 20
ISO 7	Entre 20 et 40
ISO 5	≥ 100*

\* destiné à un local équipé d'un plafond ou d'un mur soufflant.

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

*Poste à flux d'air unidirectionnel*

61. 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.
62. Un local contenant le ou les postes à flux d'air unidirectionnel répond à une classe d'atmosphère contrôlée de grade B ou C en fonction du procédé.
63. Les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur du flux d'air unidirectionnel 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.
64. Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances.
65. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.
66. 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 :

67. Dans ce cas, seuls les postes de sécurité microbiologique de types II ou III peuvent être utilisés avec un rejet à l'extérieur du bâtiment de l'air extrait. Pendant la préparation, l'alimentation en air filtré est maintenue en toutes circonstances.
68. Le schéma aéraulique tient compte du risque pour l'opérateur et pour l'environnement.

*Isolateur*

69. 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 les surfaces intérieures subissent régulièrement une stérilisation de contact, selon un procédé et une fréquence validés. Tout objet (matériel, médicament, dispositif médical...) introduit dans l'isolateur subit un cycle de stérilisation de contact lors de son introduction dans l'enceinte.
70. 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.
71. Une surveillance régulière est effectuée et comprend notamment des essais d'étanchéité de l'isolateur, de ses annexes et des gants de manipulation.
72. Les gants de l'isolateur ne sont pas réutilisables et sont remplacés selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

- 76. La mise en œuvre du procédé de stérilisation de contact des surfaces à l'intérieur de l'isolateur garantissant la décontamination 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.
- 77. 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.
- 78. 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 :

- 79. 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 fait l'objet d'une analyse spécifique et adaptée.

- 80. 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.
- 81. La ZAC contenant un isolateur en dépression est toujours de classe C.
- 82. Le schéma aéraulique est disponible pour le pharmacien désigné comme responsable des préparations et tient compte du risque pour l'opérateur et pour l'environnement.

*NETTOYAGE-DÉSINFECTION DES ZAC*

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

- 83. Le nettoyage, la désinfection des ZAC sont essentiels. Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée.
- 84. Le choix de la solution désinfectante et de son système de diffusion ou de dispersion est validé.
- 85. Une surveillance microbiologique régulière des ZAC est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.
- 86. Les fréquences de nettoyage / désinfection décrites dans le tableau 2 sont données à titre de recommandations :

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

<b>Surface à nettoyer / désinfecter</b>	<b>Fréquence minimum</b>
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).

87. 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 préparations stériles.

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

88. Les surfaces internes de l'équipement de classe A sont régulièrement nettoyées, désinfectées et prélevées pour garantir la propreté microbiologique de l'enceinte. L'utilisation d'une solution détergente permet le nettoyage. Elle doit être associée à une solution de désinfection. Les fréquences de nettoyage /désinfection décrites dans le tableau 3 sont données à titre de recommandations.

*Tableau 3. Fréquence minimale de nettoyage et de désinfection des environnements de classe A (postes à flux d'air unidirectionnel ou isolateurs, robots, ...) par le personnel les utilisant :*

Surfaces	Fréquence
Surfaces internes de l'enceinte (plan de travail, parois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En début de chaque session de travail</li> <li>• Immédiatement lorsqu'une contamination (éclaboussures) est suspectée ou avérée</li> <li>• A la fin d'une session de travail</li> </ul>
Bac de rétention sous plan de travail pour les hottes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hebdomadaire</li> <li>• Immédiatement lors d'un déversement</li> </ul>

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

89. Les opérations de nettoyage / désinfection de l'équipement de classe A sont effectuées par le personnel réalisant les opérations de préparation.
90. Les opérations de stérilisation par contact décrit dans ce chapitre ne remplacent pas la nécessité de réaliser un nettoyage / désinfection.

*QUALIFICATION<sup>33</sup> ET MAINTENANCE*

91. L'ensemble des équipements, locaux 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).
92. L'ensemble des équipements, locaux et zones composant la ZAC est qualifié selon les textes, normes et référentiels en vigueur.
93. A l'issue de la qualification de l'ensemble des équipements, locaux 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.
94. Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétablis. Les interventions n'affectent pas le fonctionnement des ZAC.
95. 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.
96. Les tests à effectuer lors des qualifications/requalifications des ZAC et équipements sont décrits dans

<sup>33</sup> Les normes ISO14644-2 et 3 fournissent les informations sur les essais à réaliser pour démontrer la conformité des classes particulières.

le tableau 4 et des fréquences minimales sont données à titre de recommandations :

Tableau 4. Tests de qualification et recommandations de fréquences minimales de requalification

<b>Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones / locaux et équipements de la ZAC au repos</b>	
Particulaire (cf. tableau 1)	1 fois / an
Microbiologique (cf. tableau 9)	1 fois / an
<b>Vérification des paramètres du système de traitement d'air</b>	
Intégrité des filtres	1 fois / an
Taux de brassage horaire	1 fois / an
Taux de renouvellement d'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
<b>Vérification de l'état fonctionnel</b>	
Portes de sas (étanchéité, asservissement, déblocage d'urgence)	1 fois / an
Déclenchement des alarmes	1 fois / an
<b>Vérification du procédé de préparation (aseptique)</b>	
Test de répartition aseptique	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
<b>Pour les isolateurs</b>	
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
<b>Pour les postes à flux d'air unidirectionnel</b>	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Laminarité du flux	1 fois / an
Absence de fuites hors du poste de travail	1 fois / an
Particulaire	1 fois / an
Microbiologique	1 fois / an

## MATÉRIEL

97. 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 ZAC.
98. Lorsque l'entretien des matériels est effectué au sein de la ZAC, et s'il apparaît que les conditions de propreté n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone est nettoyée, désinfectée jusqu'à obtention d'un niveau de propreté microbiologique adapté avant toute nouvelle utilisation.

### CAMÉRA ET MATÉRIEL INFORMATIQUE

99. 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 libres », 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 de contact.

100. Le cablage nécessaire au fonctionnement des appareils est conçu pour faciliter le nettoyage.

#### SYSTÈME DE COMMUNICATION

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

#### PERSONNEL

102. Le pharmacien désigné comme responsable des préparations stériles a pour mission d'élaborer, d'organiser et de surveiller l'ensemble des activités liées à la préparation de produits stériles. Il possède un niveau de connaissance adéquat pour avoir cette responsabilité.
103. Le personnel encadrant (pharmacien et cadre) l'activité de préparation stérile possède une connaissance approfondie du fonctionnement de la ZAC (cascade de pression, CTA, position des filtres HEPA,...) et du type de poste de travail (isolateur, poste à flux d'air unidirectionnel, ...).
104. Le personnel travaillant dans des ZAC est pleinement conscient des conséquences potentielles de toute déviation aux procédures validées, pour l'intégrité de la préparation et donc pour la sécurité et du personnel.
105. 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.
106. Toutes les personnes amenées à entrer dans ces zones reçoivent une formation initiale appropriée et sont régulièrement réévaluées. Cette formation comporte des éléments relatifs à la connaissance des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).
107. 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.
108. 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.
109. Les fréquences de formations et d'évaluations pour la réalisation de préparations aseptiques décrites dans le Tableau 5 sont données à titre de recommandations :

**Tableau 5. Fréquence de formation et évaluation du personnel pour la réalisation de préparations aseptiques**

Objet	Fréquence
Formation théorique « préparation aseptique » et son évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant toute réalisation de sa première préparation pour les patients.</li> <li>A renouveler si le personnel n'a pas réalisé de préparation stérile pendant plus de 6 mois</li> </ul>
Formation pratique (incluant la formation à l'habillage) et son évaluation (incluant un test de remplissage aseptique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant toute réalisation de sa première préparation</li> <li>A renouveler au changement de mode opératoire, d'équipement, de ZAC</li> <li>A renouveler en cas de dérive observée sur les pratiques (observée pendant la formation continue par exemple)</li> </ul>
Programme de formation continue permettant de s'assurer que les connaissances et les pratiques sont à jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>En continu pour permettre de suivre l'évolution des compétences du personnel et d'adapter pour chacun la fréquence de renouvellement des formations</li> </ul>

110. 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.
111. 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.
112. Le type d'habillement est approprié au procédé de production et au niveau de propreté de la zone de travail. Des vêtements et équipements de protection sont portés afin de protéger le produit de toute contamination issue des opérateurs. Ainsi, les vêtements personnels ne sont pas amenés dans les sas personnels menant aux zones de classe C ou de classe B.
113. 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 types de vêtements et d'équipements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :
- Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur 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 ZAC ;
  - 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 pratiquement 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 pratiquement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.
114. Les étapes d'habillement 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.
115. La fréquence de changement des gants stériles est définie en fonction de l'activité et du type de MPUP manipulée.
116. Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex : personnel de sociétés d'entretien, de construction ou de nettoyage) est informé des procédures applicables dans la ZAC et les respecte.
117. 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 116 et 117 ces exigences sont à contractualiser en interne ou en externe. Le pharmacien désigné comme responsable des préparations est associé à la rédaction des cahiers des charges et une attention particulière est portée dans le choix des prestataires.

## PRÉPARATION ET CONDITIONNEMENT

### CRITÈRES DE CHOIX DE LA ZONE D'ATMOSPHÈRE CONTROLÉE ET DE L'ÉQUIPEMENT

118. 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.
119. Tableau 6 : Avec stérilisation terminale dans leur récipient final et avec un risque potentiel de contamination microbiologique

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

120. 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

121. Tableau 8 : Si préparation aseptique

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

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

### OPÉRATION DE PRÉPARATION ET DE CONDITIONNEMENT

123. Les préparations stériles sont réalisées dans des ZAC 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 MPUP et des préparations terminées.
124. Les MPUP utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont de préférence des spécialités pharmaceutiques stériles. A défaut, les MPUP utilisées répondent aux spécifications de la Pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes.

125. Dans le cas de préparations réalisées à partir de MPUP non stériles, le niveau de contamination initiale des MPUP est évalué et doit être minimal.
126. Des précautions sont prises aux différents stades de la préparation pour maîtriser et limiter les risques de contamination microbiologique.
127. Les articles de conditionnement sont adaptés à leur usage. Les articles de conditionnement primaire utilisés pour la réalisation des préparations sont stériles et apyrogènes.
128. 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.
129. Le nombre d'opérateurs présents en zone est limité au strict minimum nécessaire à l'activité dans les ZAC, 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.
130. L'entreposage est limité au strict minimum dans les ZAC de classes A et B. Dans les ZAC de classes C et D les stockages y sont limités.
131. 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.
132. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des particules ne sont pas introduits dans les ZAC.
133. 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 de la 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.
134. 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.
135. L'intervalle de temps entre le nettoyage, 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.
136. Après leur nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être re-contaminés.
137. L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution, sa filtration et sa stérilisation est le plus bref possible.
138. 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 utilisé.
139. Il convient de veiller à ce que les opérations de validation n'entraînent aucun risque pour les préparations.

## CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

### CONTRÔLE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE TERMINÉE ET STRATÉGIE LIBÉRATOIRE

140. 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 MPUP et des articles de conditionnement, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel.
141. L'essai de stérilité<sup>34</sup> 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.
142. 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.
143. 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 est représentatif du moment de production étudié et prend 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.

144. 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.
145. 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).
146. Il convient de porter une attention particulière aux résultats de la surveillance des ZAC lors de la libération des préparations terminées.

### SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT

147. 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.
148. 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**

149. Les opérations aseptiques sont systématiquement surveillées en activité par des contrôles microbiologiques adaptés afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.
150. Un plan d'échantillonnage est défini et comprend l'analyse d'échantillons volumétriques d'air et des

---

<sup>34</sup> Chapitre 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne

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.

151. Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité n'interfèrent avec la protection des zones.
152. Le procédé de stérilisation de contact ne modifie pas la qualité des milieux de culture utilisés.
153. Une surveillance microbiologique<sup>35</sup> 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.
154. Les limites concernant la surveillance microbiologique des ZAC décrites dans le tableau 9 sont données à titre de recommandations :

Tableau 9. Surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée durant la production

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	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

155. Les fréquences minimum de surveillance microbiologique décrites dans le tableau 10 sont données à titre de recommandations :

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 (une gélose par session de 4 heures maximum)	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant opérateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement 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 (aérobicollecteur)	Mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si classe B : mensuel</li> <li>• Si classe C : trimestriel</li> <li>• Si classe D : semestriel</li> </ul>

<sup>35</sup> La norme NF EN 17141 fournit des informations sur le maitrise de la contamination microbiologique.

Remarque : les fréquences et le nombre de prélèvements sont à adapter en fonction de l'analyse de tendances. Le programme de prélèvement par écouvillonnage peut être mis en place si justifié.

### Surveillance de routine

- 156. 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.
- 157. 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 enregistrement au minimum quotidien.
- 158. 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.
- 159. Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulière correspondant aux différentes classes.
- 160. Une liste non exhaustive d'éléments à surveiller décrits dans le Tableau 11 est donnée à titre de recommandations :

Tableau 11. Surveillance « de routine »

<b>Surveillance des locaux et des équipements</b>	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée et aussi souvent que nécessaire
<b>Pour les isolateurs</b>	
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
<b>Pour les postes à flux d'air unidirectionnel</b>	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire

## LD2 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES POUVANT PRÉSENTER UN RISQUE POUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT

Cette ligne directrice (LD) précise des règles supplémentaires applicables aux préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement.

L'ensemble des dispositions des chapitres 1 à 9 des présentes bonnes pratiques est applicable aux préparations pré-citées.

Certaines préparations sont concernées par plusieurs LD des présentes bonnes pratiques qui s'appliquent alors simultanément (par exemple la préparation des chimiothérapies cytotoxiques injectables suit les chapitres généraux, la LD1 et la LD2).

### PRINCIPES

Certaines substances et préparations peuvent présenter un risque pour la santé du personnel et pour l'environnement. Ces substances sont de nature biologique ou chimique et sont classées en plusieurs catégories<sup>36</sup> selon la nature du risque d'intoxication. Elles suivent les règles générales du présent guide.

Les organismes génétiquement modifiés (OGM) rentrent dans les prescriptions de cette LD.

Le risque lié à la réalisation de ce type de préparation dépend de la toxicité intrinsèque du produit et augmente avec :

- la capacité de dispersion du produit (émission de poussières, aérosolisation, émission de vapeurs, émission d'éléments biologiques) ;
- la quantité de produit en contact direct avec le personnel ou l'environnement ;
- le temps d'exposition ;
- la fréquence d'exposition ;
- les conditions de mise en œuvre (procédé, température).

Une analyse du risque est nécessaire afin de s'assurer que les substances sont manipulées dans des conditions adaptées. Ce risque s'évalue notamment en appréciant :

- le danger ou la toxicité intrinsèque de la substance ;
- l'exposition du personnel (contact direct, ingestion, inhalation, effraction, ...) ou de l'environnement à cette substance.

Les résultats de cette évaluation permettent de déterminer si des mesures de réduction des risques sont à appliquer. Ces résultats peuvent être classés selon 3 éventualités :

- la préparation peut être réalisée dans les conditions retenues ou envisagées au moment de la réalisation de l'analyse de risque ;
- la préparation peut être réalisée, sous réserve de la mise en place de moyens de protection ;
- la préparation ne peut pas être réalisée dans les conditions retenues ou envisagées au moment de la réalisation de l'analyse de risque.

Afin de protéger le personnel exposé et l'environnement, le niveau d'exposition aux substances peut être diminué par la mise en place de mesures de protection. Ces mesures peuvent porter sur :

- les locaux ;
- l'utilisation d'équipements de protection collective (EPC) et individuelle (EPI) ;
- la formation et l'information du personnel ;

---

<sup>36</sup> Articles L. 1342-2 et R. 1342-1 du CSP et publications de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) pour la protection du travailleur

- la maîtrise des procédés de préparation ;
- la gestion des déchets et de leur évacuation ;
- l'organisation du travail (limitation du nombre de personnes exposées, limitation des quantités stockées, signalisation, étiquetage, rédaction de notices d'information, ...).

Note :

Il est attendu de l'employeur la rédaction d'un Document Unique d'Evaluation des Risques (DUER). Le recensement des substances utilisées et le niveau d'exposition sont pris en compte dans le DUER.

## DÉTERMINATION DU DANGER INTRINSÈQUE DE LA SUBSTANCE

1. Des bases de données bibliographiques comme l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ou le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) peuvent être consultées<sup>37</sup>. Pour les reconstitutions de MTI des données sont disponibles auprès de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail dans la réglementation<sup>38</sup> et dans l'autorisation de mise sur le marché du MTI.

### *CAS DES MPUP QUI NE SONT PAS DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES*

2. Dans ce cas, la détermination du danger intrinsèque se fait à l'aide des mentions de « danger » codifié par le règlement européen CLP<sup>39</sup> (Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures). Il apparaît sur l'étiquetage des MPUP ou dans les fiches de données de sécurité.
3. Les fiches de données de sécurité ou des documents équivalents sont mis à la disposition du personnel.
4. Les mentions de « danger » sont codifiées à l'aide d'un code alphanumérique composé d'une lettre et de trois chiffres :
  - La lettre « H » (pour « mention de danger ») ;
  - Un chiffre désignant le type de danger, par exemple « 3 » pour les dangers d'exposition ;
  - Deux chiffres correspondant à la numérotation des dangers tels que « toxicité aigüe ».

Note :

Un code définit un type de danger par type d'exposition (respiratoire, cutané, oculaire...). Une substance peut donc avoir plusieurs codes de mention de danger. En cas de codes multiples, il convient d'évaluer séparément chaque type de danger et d'envisager la possibilité que les différents risques puissent être cumulatifs.

### *CAS DES MPUP QUI SONT DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES*

5. Dans ce cas, la mention de « danger » peut ne pas être disponible. Le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP)<sup>40</sup> est étudié pour recueillir les informations utiles (effet pharmacologique et effets indésirables, dose usuelle, toxicité aigüe, toxicité chronique, mutagénicité).

## DÉTERMINATION DE L'EXPOSITION À LA SUBSTANCE ET NIVEAU D'EXPOSITION

6. Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont utilisées lorsqu'elles sont connues.

<sup>37</sup> <https://www.iarc.fr/> ; <https://www.lecrat.fr/> ; <http://www.inrs.fr/>

<sup>38</sup> Législation et réglementation transposant la Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil, (JO L 106, 17.4.2001, p. 1.)

<sup>39</sup> <https://clp-info.ineris.fr/> ; <https://www.echa.europa.eu/fr/>

<sup>40</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

7. L'exposition est fonction des caractéristiques physico-chimiques, de la quantité manipulée, de la fréquence, de la durée de manipulation de la substance ainsi que des conditions de sa mise en œuvre.
8. L'exposition varie en fonction notamment de l'utilisation :
  - d'EPC permettant un confinement ;
  - d'EPI adaptés à la substance manipulée.
9. L'évaluation du danger lié à l'exposition prend en compte tous les éléments définis aux points 6 à 8.
10. Le niveau d'exposition au danger est défini et réévalué annuellement pour chaque groupe de personnel ayant la même exposition (personnel chargé de la préparation, personnel chargé de l'entretien, personnel chargé du contrôle de qualité). Le niveau d'exposition permet, le cas échéant, de définir des mesures de protection supplémentaires à mettre en œuvre afin de pouvoir manipuler les substances étudiées ou de décider de l'arrêt de la préparation.
11. En cas de recherche de substances dangereuses ou de leurs métabolites sur le personnel intervenant dans la réalisation des préparations, l'interprétation des résultats se fait par la médecine du travail et le cas échéant, avec des spécialistes en toxicologie.

## PERSONNEL

12. L'employeur est responsable de la sécurité du personnel travaillant dans les zones de préparation. Il associe à l'analyse de risque le pharmacien désigné comme responsable des préparations.
13. Le personnel manipulant des substances pouvant présenter un risque pour la santé est qualifié et reçoit une formation complémentaire, accompagnée d'une évaluation. Elle aborde notamment une information sur :
  - la nature des produits manipulés ;
  - l'identification et la compréhension des risques notamment grâce à la connaissance de l'étiquetage ;
  - les dispositifs de protection collective et individuelle à utiliser ;
  - la conduite à tenir en cas d'incident et l'utilisation des kits de décontamination et de(s) trousse(s) d'urgence ;
  - le dispositif existant de déclaration des accidents d'exposition.
14. Une formation spécifique s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, à l'évacuation des déchets et à la maintenance. Dans le cas où ces prestations sont sous-traitées, le prestataire est informé de ces spécificités afin qu'il forme le personnel affecté à ses missions.

Note :  
Pour le point 14, ces exigences sont à contractualiser en interne ou en externe. Le pharmacien désigné comme responsable des préparations est associé à la rédaction des cahiers des charges et une attention particulière est portée au choix des prestataires.
15. L'habillement et les équipements de protection sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru, y compris au cours des opérations de nettoyage ou de maintenance réalisées à l'intérieur de la zone de préparation. Les mêmes dispositions sont prises lors du changement de matériel.
16. Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place. Un suivi des accidents du travail et des pathologies professionnelles est réalisé en lien avec la médecine du travail.
17. La protection des femmes enceintes ou allaitantes est assurée dans les conditions prévues par le droit du travail<sup>41</sup>.

---

<sup>41</sup> Article R.231-56-12 du Code du travail

18. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence établis après avis du médecin du travail sont disponibles sur place.

## LOCAUX

19. Des locaux différents avec un niveau de confinement adapté correspondant à l'activité la plus à risque sont dédiés notamment pour l'activité de :

- Préparations non stériles contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement. Dans le cas où l'organisation des locaux de préparation ne permet pas d'avoir un local dédié à la réalisation des préparations non stériles contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement, l'utilisation de zones dédiées peut être envisagée en fonction du risque. Dans ce cas, les zones garantissent un niveau de confinement adapté au risque d'exposition.
- Préparations stériles contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement avec deux types de locaux :
  - un local pour les préparations contenant des substances chimiques pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement,
  - un local pour les préparations contenant des substances biologiques (par exemple la reconstitution des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI)<sup>42</sup> ou la mise sous forme appropriée des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP)<sup>43</sup> et chimique (non CMR). Les équipements utilisés sont différents pour les préparations biologiques et les préparations chimiques. A défaut un même équipement peut être utilisé en fonction de l'analyse de risque.

Il n'est pas possible de réaliser des préparations non stériles dans les mêmes locaux que les préparations stériles.

20. Pour la reconstitution des MTI de thérapie génique et la mise sous forme appropriée des MTI-PP de thérapie génique :

- dans le cadre d'un essai clinique, le promoteur informe le pharmacien désigné comme responsable des préparations à la PUI, de la déclaration d'utilisation confinée qu'il a réalisée et du récépissé délivré par l'ANSM qui mentionne les préconisations à mettre en place ;

- en dehors des essais cliniques, les préconisations de reconstitution ou de mise sous forme appropriée figurent dans le RCP de l'AMM, dans l'autorisation délivrée par l'ANSM au titre de l'article L. 5121-1 17° du Code de la santé publique ou dans les autorisations de mise sur le marché d'OGM délivrées par l'ANSM, le cas échéant.

21. Les manipulations des médicaments qui comportent des risques potentiels de dispersion d'OGM identifiés à partir de l'analyse de risque spécifique sont effectuées sous des postes à flux d'air unidirectionnel de type II ou des isolateurs. Ainsi, la décongélation hors d'une poste à flux d'air unidirectionnel de type II ou des isolateurs est possible pour les médicaments OGM de classe de confinement C1 si les contenants ne nécessitent pas d'être ouverts.

---

<sup>42</sup> Règlement n°1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante

<sup>43</sup> Article L. 5121-1 du CSP - alinéa 17

22. Pour éviter les contaminations croisées, le principe de production « par campagne » dans les mêmes locaux ou zones partagés peut être accepté en fonction de la classe de risque à condition d'appliquer des procédures validées de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux ou zones, des équipements et des matériels utilisés.
23. Les locaux ou zones dans lesquels des substances CMR sont stockées et utilisées sont toujours identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions, risques, ...). Le symbole international du danger biologique est placé sur la porte d'accès aux locaux dans lesquels sont manipulés des agents biologiques des groupes 2, 3 ou 4.
24. L'organisation de l'espace doit tenir compte des substances manipulées ; il est important que les locaux permettent un contact audio/visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident.
25. Le local de stockage des MPUP et articles de conditionnement permet de réduire le nombre de ces derniers dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et de limiter les risques de bris ou de confusion.
26. Dans le cas où les substances sont dangereuses pour l'environnement, un système approprié d'évacuation de l'eau et des fluides liquides contaminés est mis en place selon la réglementation en vigueur.
27. Le système de ventilation des locaux permet un renouvellement d'air suffisant pour limiter l'accumulation de produits toxiques et assurer un confinement adéquat.
28. La conception des locaux permet d'éviter les contaminations croisées et la contamination de l'environnement. Une attention est portée sur l'extraction de l'air afin de limiter la contamination de l'environnement.
29. Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.

Notes concernant le stockage :

- Les produits volatils cytotoxiques, les autres matières dangereuses volatiles, et les produits inflammables sont stockés selon la réglementation en vigueur ;
- Les produits chimiques incompatibles sont stockés et éliminés séparément.

## MATÉRIELS ET ÉQUIPEMENTS

30. Selon les produits et la nature des opérations effectuées, les matériels et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus (risque de contaminations croisées, risque de biocontamination, risque de contact cytotoxique...). Le risque dépend également de la méthode de travail retenue.
31. Les matériels de préparation réutilisables utilisés pour la réalisation de préparations contenant des produits à risque sont dédiés à cette activité. Ils sont identifiés et faciles à nettoyer pour limiter la contamination chimique et biologique.

### *ÉQUIPEMENTS DE PROTECTION COLLECTIVE (EPC)*

32. Des EPC adaptés aux substances manipulées sont installés dans les locaux ou zones.

Note :

En fonction des substances manipulées et des opérations effectuées, l'utilisation de plusieurs EPC peut être envisagée.

33. Pour les préparations pulvérulentes non stériles (comme la réalisation de gélules), l'utilisation d'enceintes ventilées aspirantes ou d'isolateurs (ou boîtes à gants) est adaptée. L'environnement immédiat à cet équipement peut être non classé.
34. Les EPC contenant des filtres sont conçus pour que les filtres soient remplacés et que la maintenance soit assurée en limitant la contamination.
35. Les filtres sont adaptés à la protection attendue (comme l'utilisation de filtres à charbon pour l'épuration des vapeurs, ou de filtres HEPA pour assurer une filtration mécanique des particules solides et des agents biologiques). Lors de l'utilisation des filtres une attention particulière est portée sur leur suivi et leur maintenance.

**Note :**

L'extraction de l'air des équipements de confinement situés dans le local de préparation est possible dans le local si les filtres utilisés sont adaptés à ce qui est manipulé.

36. Une comparaison de différents EPC pouvant être utilisés pour réduire le niveau d'exposition lors de la réalisation de préparations non stériles est décrite dans le tableau 12 :

**Tableau 12. Comparaison de différents EPC pouvant être utilisés pour réduire le niveau d'exposition lors de la réalisation de préparations non stériles**

	"Bras d'aspiration orientable**", aspiration ponctuelle	Enceinte ventilée de type Sorbonne (sans filtre)	Enceinte ventilée aspirante <sup>44</sup> (avec filtre)	Enceinte ventilée aspirante avec protection du produit <sup>45</sup>	Isolateur ou boîte à gant
Protection de l'opérateur	+/-	++	++	++	+++
Protection de l'environnement	Dépend si filtre	-	+++	+++	+++
Protection de la préparation	-	-	-	+++	+++
Facilité de nettoyage	-	++	++	+	-
Facilité d'utilisation	+++	++	++	+	-

\* Si les bras d'aspiration orientable (BOA) ne sont pas correctement installés et positionnés, ils n'assurent pas la protection de l'opérateur (d'où le "+" ou "-" en terme de protection de l'opérateur).

**Notes :**

**Concernant les préparations non stériles :**

Le choix des EPC fait l'objet d'une analyse de risque en fonction notamment des substances manipulées et du niveau d'exposition défini aux points 6 à 11.

Pour éliminer les risques de contact, la séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier.

Le poste de travail est choisi en fonction du risque et du niveau d'exposition. L'utilisation d'une enceinte ventilée aspirante ou d'un isolateur est adapté à la manipulation des substances liquides, volatiles ou sous forme de poudre pouvant présenter un risque.

<sup>44</sup> Il assure la protection de l'opérateur par la création d'un flux d'air entrant dans l'enceinte. L'évacuation du flux d'air hors de l'enceinte se fait à travers un filtre. Il n'assure pas la protection du produit.

<sup>45</sup> Il assure la protection de l'opérateur par une aspiration créée au bord avant du plan de travail constituant "une barrière immatérielle" entre l'opérateur et la manipulation La protection du produit contre la contamination est obtenu par un flux d'air unidirectionnel vertical.

### **Concernant les préparations stériles :**

Le choix des EPC est également en accord avec les exigences de la LD 1 du présent guide.

Pour éviter les contaminations croisées, il convient d'avoir plusieurs équipements en fonction du risque identifié.

Les risques biologique et chimique font l'objet d'une analyse de risque spécifique afin d'adapter les modalités de confinement et d'éviter tout risque de dissémination pour l'environnement. L'EPC utilisé pour manipuler ces substances est adapté aux risques identifiés.

Pour les substances chimiques, l'air traité provenant des postes à flux d'air unidirectionnel ou des isolateurs est rejeté à l'extérieur du bâtiment après passage dans un filtre HEPA.

### *ÉQUIPEMENT DE PROTECTION INDIVIDUELLE (EPI)*

37. Pour réduire le niveau d'exposition aux substances à risque, des EPI adaptés sont utilisés. Leur temps d'utilisation doit être adapté et permettre de travailler dans des conditions n'affectant pas ni la santé de l'opérateur ni la qualité de la préparation.
38. L'utilisation des EPI est fonction de la protection souhaitée. L'utilisation de plusieurs EPI est souvent nécessaire.
39. Si des substances CMR sont manipulées en dehors d'une enceinte ventilée de type isolateur ou boîtes à gants, l'utilisation d'une sur-blouse, de manchons pour avant-bras et de gants est obligatoire.
40. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale pour le risque de contact cutané. La fréquence de changement des gants est déterminée en fonction de l'analyse des risques. Lorsque le type de danger est « danger cutané », le choix du type de gants est obligatoirement adapté au produit manipulé, en fonction de leur épaisseur et de leur perméabilité.
41. Lorsque le type de danger est « danger respiratoire », l'utilisation de masques adaptés est nécessaire (masque FFP2, FFP3, ou appareil respiratoire isolant).
42. Lorsque le type de danger est « danger oculaire » (éclaboussure ou de contact oculaire), le port de lunettes de protection ou d'une protection faciale (type écran facial) est obligatoire.

### **PRÉPARATION**

43. La méthode de préparation est maîtrisée et validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés.
44. Les mouvements d'entrée et de sortie des MPUP, des articles de conditionnement, des produits, du matériel et du personnel se font sans remettre en cause l'efficacité du dispositif de protection.
45. Une trousse d'urgence est disponible à proximité de la zone de préparation. Une douche oculaire ou un dispositif de rince-œil est installé.

#### **Note :**

Pour les préparations de médicaments stériles, un conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou équipés de dispositifs de transfert est préféré aux ampoules dès lors que celui-ci est disponible.

## CONDITIONNEMENT

46. L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible.
47. Le conditionnement externe assure la protection de la préparation dans son conditionnement primaire. Les caractéristiques du conditionnement externe sont déterminées en fonction des risques de détérioration du conditionnement primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.
48. La fermeture de chaque conditionnement est contrôlée.

## CONTRÔLE ET LIBÉRATION

49. La stratégie libératoire est la même que celle présentée dans le chapitre 6. Chaque lot de préparation fait l'objet d'une libération pharmaceutique sur la base des informations disponibles dans le dossier de lot.
50. Les mêmes précautions que celles définies pour la réalisation de la préparation conduisent à l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et les contrôles de MPUP, ainsi que les préparations terminées.

## TRANSPORT DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES SUBSTANCES POUVANT PRESENTER UN RISQUE POUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT

51. Les préparations sont transportées dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, protection contre la lumière si nécessaire...). Le transport est effectué selon la réglementation en vigueur.

## REJETS ET DÉCHETS

52. L'élimination des déchets toxiques est conforme à la réglementation en vigueur.
53. Tous les déchets contaminés par une substance CMR sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés par la filière adaptée.
54. Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de préparation selon la réglementation en vigueur. Pour la reconstitution des MTI et la mise sous forme appropriée des MTI-PP composés en tout ou partie d'OGM, les mesures de décontamination préconisées par le fabricant sont mises en place.
55. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaires à une utilisation multiple. Un dispositif fermé est prévu pour stocker les vêtements contaminés qui sont nettoyés s'ils ne sont pas à usage unique.
56. La durée de stockage des déchets et leur volume sont limités dans le temps selon la réglementation en vigueur.

## DOCUMENTS

57. En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre 4, certaines procédures sont mises en œuvre :
  - Les mesures de protection et de sécurité ;
  - La conduite à tenir en cas d'incident notamment en cas de bris ou de déversement accidentel en cours de préparation, de conditionnement, de transport et de délivrance ; les éléments devant

être transmis au médecin du travail y sont décrits.

- La conduite à tenir en cas d'incident ou de défaillance d'un dispositif, d'un équipement etc. ;
- Le nettoyage des surfaces qui le cas échéant peut suivre les recommandations validées du fabricant ou du promoteur ;
- L'élimination des déchets ;
- La conduite à tenir en cas de réception d'emballages endommagés ;
- La destruction des produits ou substances ou préparations périmés et/ou non administrés.

58. Les interventions du personnel extérieur au service, et notamment celles des services d'entretien et de maintenance, sont connues du pharmacien désigné comme responsable des préparations et enregistrées.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CIPH	Code d'identification d'une préparation hospitalière
CEP	Certificat de conformité à la pharmacopée européenne
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMR	Substance cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CSP	Code de la santé publique
CTA	Centrale de traitement d'air
DLU	Date limite d'utilisation
EPC	Équipement de protection collective
EPI	Équipement de protection individuelle
FDS	Fiche de données de sécurité
HEPA	Filtre à air à haute efficacité
ICH	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments humains
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
ISO	Organisation internationale de normalisation
LD	Ligne directrice
MPUP	Matière première à usage pharmaceutique
MTI	Médicament de thérapie innovante

<b>MTI-PP</b>	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
<b>OGM</b>	Organisme génétiquement modifié
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>ZAC</b>	Zone d'atmosphère contrôlée