

Cours de 2ème Année de Master en Pharmacie  
Préparation pharmaceutique en petites quantités  
Section des Sciences pharmaceutiques

# Introduction à la formulation pharmaceutique :

## Bases légales, Notions générales

Dr. Farshid Sadeghipour  
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne



**UNIVERSITÉ DE GENÈVE**



Ecole de Pharmacie  
**EPGL**  
Genève - Lausanne

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Introduction à la formulation pharmaceutique  
Bases légales, Notions générales

**LPTTh : Loi sur les produits thérapeutiques**  
Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux 15.12.2000

Cette loi vise à garantir :

- La mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces
- La fiabilité et l'indépendance du contrôle suisse des produits thérapeutiques
- La LPTTh s'applique aux opérations en rapport avec les produits thérapeutiques (médicaments et dispositifs médicaux), notamment à leur :
  - fabrication (toutes les étapes de la production des produits thérapeutiques, de l'acquisition des matériaux de base au conditionnement du produit fini en passant par la préparation, le stockage et la livraison, ainsi que les contrôles de qualité et la libération des lots et leur
  - mise sur le marché (la distribution et la remise de produits thérapeutiques)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Introduction à la formulation pharmaceutique  
Bases légales, Notions générales

**OAMed : Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments**

- **Fabrication des médicaments**
  - Fabrication à l'échelle industrielle
  - Fabrication selon des formules magistrales, propres ou officinales
    - ☒ Fabrication en grandes quantités (de série)
    - ☒ Fabrication en petites quantités (dispensée d'autorisation de mise sur le marché mais soumise aux BPF de médicaments en petites quantités)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### OAMed : Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments

- Existence d'un système opérationnel d'Assurance-qualité
- Nombre suffisant de collaborateurs qualifiés et compétents pour les tâches qui leur incombent, de manière à répondre aux impératifs d'Assurance-qualité
- Organisation appropriée de l'exploitation
- Conception, structure et entretien, ainsi que l'adaptation régulière aux progrès techniques de manière à garantir la fiabilité de la fabrication
- Locaux et équipements qualifiés
- Système de documentation
  - Instructions de travail
  - Descriptif des procédures
  - Principaux processus de la fabrication

---

---

---

---

---

---

---

---

### Différents types de médicaments fabriqués

- Formule magistrale
  - Ce sont des médicaments qui sont préparés sur ordonnance médicale par une officine publique ou une pharmacie d'hôpital, etc. et qui sont destinés à une personne ou à un cercle de personnes déterminées ou à un animal ou un cheptel déterminé.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Différents types de médicaments fabriqués

- Formule officinale
  - Ce sont des médicaments qui sont préparés en petites quantités par une officine publique ou une pharmacie d'hôpital, etc. conformément à une monographie spéciale de la Pharmacopée Helv. ou encore d'une autre pharmacopée ou d'un formulaire reconnu par l'institut, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différents types de médicaments fabriqués

### ■ Formule propre

- Ce sont des médicaments qui sont préparés en petites quantités par une officine publique ou une pharmacie d'hôpital, etc. d'après une formule propre à l'établissement dans les limites du droit de remise de la personne responsable de la fabrication; le détenteur de la formule peut charger un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication de fabriquer les médicaments destinés à ses propres clients.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différents types de médicaments fabriqués

### ■ Préparations hospitalières

- Révision de la LPTh :  
*Art. 14, al. 1, let. D*
  - L'institut prévoit des procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché pour certains médicaments, lorsque cela est compatible avec les exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, et qu'aucun intérêt de la Suisse ni aucun engagement international ne s'y opposent. Cette règle vaut notamment pour :
    - d. les médicaments qui sont fabriqués par une pharmacie d'hôpital ou par le service de radiopharmacie d'un hôpital et qui sont destinés aux besoins hospitaliers*

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différents types de médicaments fabriqués

### ■ Fabrication extemporanée (Ad-hoc)

- La fabrication de médicaments destinés à une remise immédiate

### ■ Fabrication par lots (Defektur)

- La fabrication de médicaments destinés à être stockés et à être remis ultérieurement
- Lot
  - Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nécessités de la préparation magistrale

- Absence sur le marché de la forme galénique prescrite
  - Rareté de l'utilisation
  - Nouvelle utilisation (off-label) :
    - Prescription pédiatrique
    - Prescription pour une nouvelle indication
  - Absence d'intérêt commercial
    - Peu d'utilisation
    - Prescription dans une région ou un pays particulier
    - PA et forme finale trop bon marché sans brevet
- Absence de spécialité pharmaceutique au dosage prescrit

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nécessités de la préparation magistrale

- Inciter l'industrie à une nouvelle préparation, forme galénique (PA /s licence):
  - Exemple de Tacrolimus en pommade initié en officine et hôpital : Protopic®
  - Tacrolimus en solution/suspension buvable : aucune solution en spécialité
- Préserver un savoir-faire :
  - seul prestataire et interlocuteur possible pour les médecins/infirmiers

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparation magistrale : exemple hospitalier

- Préparations magistrales pédiatriques dans les hôpitaux en Europe
  - Peu de médicaments conçus, testés et fabriqués pour les enfants
  - Hôpital : utilisation off-label de médicament ou PA destinés aux adultes
    - 25% en pédiatrie générale
    - 40 % soins intensifs de pédiatrie
    - 80 % en soins intensifs de néonatalogie
  - Officine :
    - 11 % UK
    - 33 % France

Brion F, Nunn A.J, Reustorf A, Extemporaneous dispensing of medicines for children in Europe, 2001

---

---

---

---

---

---

---

---

Introduction à la formulation pharmaceutique  
Bases légales, Notions générales

**Préparation magistrale : exemple hospitalier**

- **Préparations magistrales pédiatriques dans les hôpitaux en Europe**
  - **Enquête dans 19 pays**
  - **Variabilité énorme dans la pratique entre pays**
    - **Liquides oraux** : 1-2% F, 74% Swe, 81% UK, 100% DK, **26% CH**
      - 19 PA, plus de 1,2 Mo ml, 12000 prescriptions
    - **Poudres** : 1% F, 9-10% D/E, 75 % I
      - 20 PA, 20'000 poudres, jusqu'à 14 diff. dosages pour le même PA
    - **Segments de comprimés** : uniq. en UK (19%)
    - **Capsules** : 0% UK, 20-30% D/Nor/Swe, 95% F, **74% CH**
      - 20 PA, 250'000 capsules, jusqu'à 50 diff. dosages pour le même PA

Brion F, Nunn A.J, Reutord A, Extemporaneous dispensing of medicines for children in Europe, 2001

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Introduction à la formulation pharmaceutique  
Bases légales, Notions générales

**Préparation magistrale : responsabilités et limites**

- **Une préparation magistrale : un médicament avec les mêmes obligations, conseils, précautions et informations pour le patient qu'une spécialité :**
  - Avec la grande différence que c'est le pharmacien qui l'a fait entièrement !!
  - Mais c'est une prescription du médecin : préserver le triangle de confiance Médecin-Pharmacien-Patient
- **La préparation magistrale est la plupart du temps considérée comme une préparation extemporanée et ne se prépare ni se stocke en avance**
  - Mais si usage courant et mêmes dosages fréquents?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Introduction à la formulation pharmaceutique  
Bases légales, Notions générales

**Préparation magistrale : responsabilités et limites**

- **Indication off-label d'un PA**
  - Demander des justifications
  - Vérifier les sources scientifiques
  - Juger de la pertinence de la prescription
  - Aucune obligation légale de préparer une prescription jugée dangereuse pour le patient
  - Informer le patient
- **Contrôle de la formulation prescrite**
  - Incompatibilités physiques et biologiques
  - Interactions médicamenteuses éventuelles entre les composants
  - Sensibilités et allergies du patient

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparation magistrale : responsabilités et limites

- **Contrôle du PA**
  - Retiré du marché pour raisons de sécurité par les autorités ou limité dans ses indications
- **Contrôle du dosage :**
  - Age et poids du patient (pédiatrie, gériatrie)
  - Doses usuelles
  - Dose maximale

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparation magistrale : responsabilités et limites

- **Qualité du PA utilisé**
  - le pharmacien est le seul garant de la qualité des MP et EP qu'il utilise et porte l'entière responsabilité, même une spécialité pharmaceutique une fois transformée devient une MP
- **Contrôle de la teneur et de l'homogénéité**
  - Obligation légales et prescriptions de la Pharmacopée
- **Stabilité de la préparation :**
  - Date d'expiration de l'emballage fermé
  - Date d'utilisation après ouverture
  - Conditions de conservation

---

---

---

---

---

---

---

---

## Spécialité de comptoir

- **Un besoin local**
- **Une prescription courante locale**
- **Une opération commerciale ou de marketing**
- **Un service**
  
- **Formulation correcte**
- **Présentation, Emballage, Etiquetage, Information au patient :**
  - Posologie, Indications, Effets secondaires, ...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dispositions générales

- **Teneur de PA  $\pm 10\%$  de la valeur déclarée**  
(Si aucune autre exigence de limite par la Ph. )
- **Déclaration des PA**
  - Dose du PA rapporté à la partie active (base, acide, esters, ...)
  - La forme chimique entière est déclarée qualitativement voire quantitativement :
    - P.ex. 10 mg Codéine base (13,55 mg Codéine Phosphate)
    - Le liquide cristallisation n'est jamais compté et la déclaration se réfère à la molécule anhydre.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Emballage et Etiquetage

- **Matériels d'emballage et récipients**
  - « Les matériels d'emballage doivent être compatibles avec les préparations pharmaceutiques et ne doivent pas influencer sa stabilité de façon défavorable »
  - « Les récipients et particulièrement leur fermeture, doivent protéger efficacement le contenu contre les influences extérieures néfastes (p.ex. humidité, lumière, poussière, contamination microbienne) »

---

---

---

---

---

---

---

---

## Emballage et Etiquetage

- **Matériels d'emballage et récipients**
  - Assure par son matériau et par son intégrité la protection physique de la stabilité du médicament
    - Humidité
    - Lumière
    - Type de verre :
      - Résistance hydrolytique
        - Verre et solutions de citrate
    - Type de polymères
      - Adsorption de PA ou adjuvants pharm.
      - Relargage de monomère ou additifs de polymérisation
        - Phtalates

---

---

---

---

---

---

---

---

## Emballage et Etiquetage

### ■ Matériels d'emballage et récipients

- Assure également la protection microbiologique du médicament
  - Médicaments stériles
  - Polymères :
    - Perméabilité à la vapeur de l'eau : stérilisation à l'autoclave
    - Perméabilité aux gaz : Oxydation du contenu d'un flacon, d'une poche

---

---

---

---

---

---

---

---

## Emballage et Etiquetage

### ■ Etiquetage pour professionnels

- Nom ou dénomination du produit
- Nom du fournisseur
- Numéro du lot

Mais selon le cas également :

- Autres critères de qualité (stérilité, isotonicité, ..)
- Date de péremption + Durée de validité après l'ouverture du récipient
- Avertissement ou remarque sur le stockage
- Présence d'additifs
- Données sur l'utilisation

---

---

---

---

---

---

---

---

## Emballage et Etiquetage

### ■ Etiquetage pour patients

- Dénomination
- Nom du responsable de l'entreprise
- Nom des PA et des adjuvants à déclarer obligatoirement
- Posologie

Mais selon le cas également :

- Numéro du lot
- Mode d'emploi et posologie
- Limitation d'utilisation :
  - Ne pas avaler, Agiter avant l'emploi, ....
- Déclaration de la teneur en éthanol des préparations à usage oral dont la teneur en éthanol est supérieure à 0,7 % (V/V)

---

---

---

---

---

---

---

---



## Ph. Helv. 10.1 Chapitre 17.1

		Formule magistrale	Formule officinale	Formule propre
1	Désignation	Oui	Oui	Oui
2	Indication de la provenance de la composition	Oui, si prescription standard	Oui	Couvert par l'indication du point de remise
3	Forme galénique	Oui	Oui	Oui
4	Indication quantitative du contenu	Oui	Oui	Oui
5	Déclaration qualitative et quantitative des principes actifs	Oui	Oui	Oui
6	Déclaration des excipients à déclaration obligatoire selon l'OEEMéd	Si nécessaire	Oui	Oui
7	Déclaration de la teneur en éthanol pour les préparations à usage oral dont la teneur en éthanol est supérieure à 0,7 % (v/v)	Oui	Oui, avec mise en garde	Oui, avec mise en garde
8	Conditions de conservation	Oui	Oui	Oui
9	Identification du point de remise	Oui	Oui	Oui
10	Numéro de lot	Oui	Oui	Oui
11	Date de péremption	Oui	Oui	Oui
12	Délai d'utilisation après première ouverture du récipient	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire
13	Mode d'emploi / posologie	Oui	Oui	Oui
14	Autres indications importantes	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ph. Helv. 10.1 Chapitre 17.1

- La forme chimique ou physico-chimique de la partie active du principe actif (sel, ester, complexe, chélate, résine échangeuse d'ions, hydrate) doit faire l'objet d'une déclaration quantitative claire. Les principes actifs associés à un liquide de cristallisation doivent quant à eux être déclarés comme substances anhydres ou exempts de solvant.
- Exemples :
  - Codéine : 13,55 mg de phosphate de codéine, corresp. à 10 mg de codéine base liée à une résine échangeuse de cations
  - Calcium : 368 mg de dihydrate de chlorure de calcium par 1000 ml, corresp. à 2,5 mmol/l de calcium  
1,375 g Calcii glubionas corresp. à 90 mg de calcium  
296 mg Calcii lactobionas corresp. à 15 mg de calcium
  - Glucose : 125 mg Glucose anhydricum ut Glucosum monohydricum

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---