

La troisième édition du [FTM](#) comporte, dans sa partie *Règles de préparation* (A5), certaines obligations en matière de surdosage et de trituration. Ces mesures visent à garantir la qualité des préparations. L'obligation de surdoser dépend de la teneur unitaire en substance active tandis que l'obligation de recourir à une trituration dépend de la quantité totale de matière première à peser. Vu le risque de confusion et d'erreurs de calcul lié à ce sujet, nous vous en proposons un récapitulatif.

1. Surdosage des préparations unidoses faiblement dosées

Pour les préparations en unités de prise dont la **dose unitaire en principe actif est inférieure ou égale à 10 mg**, il est nécessaire de **surdoser celle-ci de 5 %**.

Cette obligation de surdosage a pour but de compenser la perte en principe actif pendant la préparation, de manière à garantir une préparation finale dont la teneur en actif répond aux normes comprises entre 90% et 110%.

Le surdosage est repris dans le mode opératoire des préparations FTM concernées mais cette mesure est également d'application pour les préparations qui ne sont pas reprises dans le formulaire.

- ➔ Les préparations unidoses sont les préparations pour lesquelles la quantité de principe actif est répartie en doses unitaires, c'est-à-dire les gélules et les suppositoires. Les sirops, crèmes et pommades ne sont donc pas concernés.
- ➔ Le surdosage est d'application pour le principe actif mais pas pour les excipients.
- ➔ Cette mesure n'est pas d'application si le principe actif est incorporé sous la forme d'une spécialité. En effet, dans ce cas, l'actif est déjà mélangé à de nombreux excipients ce qui rend le risque de perte considérablement plus faible.
- ➔ La surdosage doit être mentionné sur la [fiche de pesée](#) (magistrale) ou le [rapport de préparation](#) (officinale) mais pas sur l'étiquette de la préparation.

Exemple simple:

R/ Cétirizine dichlorhydrate 10 mg

Dt. 30 gélules

Cette préparation contient 10 mg de principe actif (cétirizine dichlorhydrate) par dose unitaire (gélule). Il convient donc de peser 5 % de dichlorhydrate de cétirizine en plus. Il y a deux façons de calculer la quantité totale de principe actif à peser:

- *Surdosage sur le poids total: $(30 \times 10 \text{ mg}) + [(30 \times 10 \text{ mg}) \times 5\%] = 300 \text{ mg} + 15 \text{ mg} = 315 \text{ mg}$*
- *OU surdosage par gélule: $[10 \text{ mg} + (10 \text{ mg} \times 5\%)] \times 30 = 10.5 \text{ mg} \times 30 = 315 \text{ mg}$*

Le FTM prévoit aussi un surdosage pour l'acide folique (pour compenser la haute teneur en eau de la matière première), l'érythromycine et le dithranol (pour compenser les pertes par dégradation). Ces surdosages sont indépendants de ceux qui s'appliquent aux préparations unidoses faiblement dosées.

2. Triturations

Une pharmacie doit être équipée d'une [balance](#) permettant une pesée précise à partir de 100 mg. Une pesée précise ne peut dès lors pas être garantie pour les **préparations renfermant moins de 100 mg de substance active au total**. Dans ce cas, il faut recourir à une **trituration**.

Une trituration est la dilution d'une substance active dans un diluant approprié. Les triturations sont de préférence préparées à l'aide de l'excipient diluant FTM A (lactose) ou B (mannitol). Toutes celles qui sont utilisées à la pharmacie doivent contenir au minimum 95 % et au maximum 105 % de la quantité déclarée de la substance active.

Le recours à une trituration assure de plus une meilleure uniformité de teneur pour les préparations renfermant une faible quantité d'actif.

- Pour la préparation de gélules contenant moins de 0,1 mg de substance active, le FTM recommande d'utiliser une trituration à 1:500 ou à 1:1000. Le traceur coloré recommandé est la riboflavine, à une concentration de 0,1 %.
- Pour la préparation de gélules renfermant entre 0,1 mg et 5 mg de substance active, on peut utiliser une trituration à 1:50 ou à 1:100. Le traceur coloré recommandé est l'oxyde de fer rouge, à une concentration de 0,1 %.
- Pour les préparations semi-solides à usage externe, on utilise une trituration à 1:10. Ces triturations ne sont pas additionnées d'un traceur coloré afin d'éviter toute coloration de la peau ou du cuir chevelu.
- Pour les préparations liquides, le FTM recommande d'avoir recours à une solution concentrée.

- ➔ Ce n'est pas la dose unitaire qui détermine s'il est nécessaire d'utiliser une trituration mais bien la quantité totale de principe actif à peser.
- ➔ L'obligation d'avoir recours à une trituration est surtout d'application pour les substances actives. Cela semble avoir moins d'importance pour les excipients.
- ➔ La préparation d'une trituration doit être documentée dans un [rapport de préparation](#). Le manuel de qualité [MyQA](#) décrit un protocole pour les triturations reprenant, entre autres, un *in process* contrôle et un contrôle du produit fini.

Exemple:

R/ Lopéramide chlorhydrate 2 mg

Dt. 30 gélules

(1) Comme discuté au point 1, un surdosage de 5 % est nécessaire (≤ 10 mg de substance active). Au total, 63 mg (60 mg + 3 mg OU 2,1 mg x 30) de chlorhydrate de lopéramide devra être incorporé dans les gélules.

(2) La quantité totale étant inférieure à 100 mg, le recours à une trituration est nécessaire.

Le FTM propose une trituration à 1:50 trituration (= trituration à 2%).

Trituration à 2%:

Lopéramide chlorhydrate 1.00 g

Oxyde de fer rouge 50 mg

Diluant ad 50,0 g

Après calcul, il ressort que pour obtenir 63 mg de chlorhydrate de lopéramide, il faut peser 3,15 g de cette trituration à 2% pour préparer les 30 gélules.

3. Surdosage des triturations de corticostéroïdes

En 2016, un test réalisé auprès de pharmaciens volontaires a montré que les triturations de corticostéroïdes étaient plus difficiles à préparer (perte de principe actif, plus grande variabilité entre les différents résultats et davantage de résultats non conformes). C'est pour cette raison que les **triturations de corticostéroïdes** doivent voir leur **teneur en substance active surdosée de 5 %** et ce, indépendamment de leur usage.

A l'heure actuelle (septembre 2018), ce surdosage n'est pas encore systématiquement repris dans les modes opératoires du FTM mais il devrait l'être lors de la prochaine mise à jour. Cette obligation est d'application pour toutes les préparations, y compris celles qui ne sont pas reprises dans le FTM.

- ➔ Cette obligation est cumulable avec celle de surdoser de 5 % les préparations unidoses faiblement dosées (≤ 10 mg de substance active).
- ➔ Le surdosage des triturations de corticostéroïdes doit être mentionné dans le [rapport de préparation](#). Il n'est par contre pas indiqué sur l'étiquette de la préparation finale.

Exemple:

R/ Fludrocortisone acétate 0,1 mg

Dt. 30 gélules

- (1) Il s'agit d'une préparation unidose contenant ≤ 10 mg par gélule. L'acétate de fludrocortisone doit donc être surdosé de 5%, ce qui amène à un total de 3,15 mg (3 mg + 0,15 mg OU 0,105 mg x 30) de principe actif à peser.*
- (2) La quantité totale à peser est inférieure à 100 mg. Il faut donc utiliser une trituration. Le FTM propose une trituration à 1:500 (= trituration à 0,2%).*
- (3) Lors de la préparation de cette trituration de corticostéroïde un surdosage de 5% de la teneur en acétate de fludrocortisone est nécessaire.*

Trituration à 0,2%:

<i>Fludrocortisone acétate</i>	<i>105 mg (en ce compris le surdosage de 5% appliqué aux corticostéroïdes)</i>
<i>Riboflavine</i>	<i>50 mg</i>
<i>Diluant</i>	<i>ad 50,0 g</i>

Après calcul, il ressort que pour obtenir 3,15 mg d'acétate de fludrocortisone, il faut peser 1,575 g de cette trituration à 0,2% pour préparer ces 30 gélules.

Pour cette préparation, un surdosage de 5 % est donc appliqué deux fois.

Deuxième exemple:

R/ Triamcinolone acétonide, Crème hydrophile à 0,1% FTM

Dt. 30 g

- (1) Une crème n'est pas une préparation unidose.*
- (2) Il faut peser un total de 30 mg d'acétonide de triamcinolone. Cette quantité est inférieure à 100 mg, il faut donc avoir recours à une trituration. Le FTM propose une trituration à 1:10 (= trituration à 10 %) dans du mannitol ou du lactose. Aucun traceur coloré n'est ajouté.*
- (3) Pour préparer cette trituration de corticostéroïde, un surdosage de 5% de la teneur en acétonide de triamcinolone est nécessaire.*

Trituration à 10 % :

<i>Triamcinolone acétonide</i>	<i>1,05 g (en ce compris le surdosage de 5% appliqué aux corticostéroïdes)</i>
<i>Diluant</i>	<i>ad 10 g</i>

Après calcul, il ressort que pour obtenir 30 mg d'acétonide de triamcinolone, il faut peser 300 mg de cette trituration à 10%.

4. En résumé

Dose unitaire ≤ 10 mg \rightarrow Surdosage de 5% du principe actif

Quantité totale de principe actif à peser < 100 mg \rightarrow Utilisation d'une trituration

Trituration d'un corticostéroïde \rightarrow Surdosage de 5% de la teneur en corticostéroïde