

Contexte

Les **bonnes pratiques de préparation (BPP)** publiées en enquête publique en juillet 2019 donneraient la **possibilité de fabriquer des lots de 7 500 unités**. En anticipation de la mise en application des nouvelles BPP, nous avons réfléchi à un **nouveau procédé de fabrication** permettant d'**optimiser la gestion des lots** en passant de 300 à 1 500 gélules par lot. L'objectif de ce travail est d'évaluer la faisabilité d'un tel procédé à l'échelle d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) en le comparant au procédé utilisé jusqu'à maintenant.

Matériel et méthode

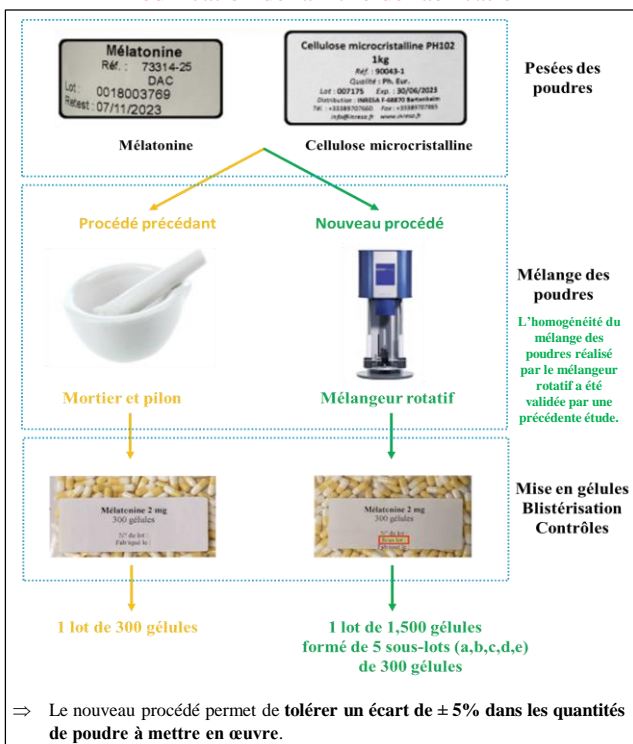
Pour réaliser ce travail, plusieurs éléments ont été nécessaires :

- L'édition 2019 des BPP (*).
- Le logiciel R® pour réaliser les tests statistiques (Student) et les représentations graphiques.
- Le logiciel Microsoft Excel® pour la création des tableaux.
- Le logiciel de gestion COPILOTE® pour analyser la consommation des gélules de mélatonine sur une période d'un an.

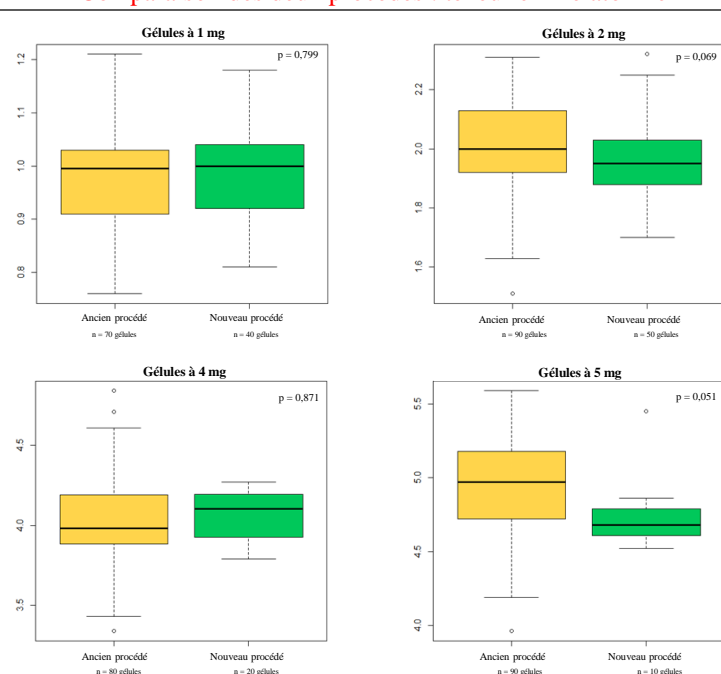
(*) : https://www.ansm.sante.fr/content/download/163971/2143491/version/3/file/BPP_Enquete-Publique_Juillet-2019.pdf

Résultats

Modification de la fiche de fabrication



Comparaison des deux procédés : teneur en mélatonine



⇒ **Pas de différence significative** ($\alpha = 0.05$) dans la teneur en mélatonine des gélules produites par les deux procédés.

Comparaison des deux procédés : temps et rendement

	Etape	Ancien procédé (300 gélules/lot)	Nouveau procédé (1 500 gélules/lot)
Temps estimé	Pesées des poudres	5 min	8 min
	Mélange des poudres	5 min	15 min
	Mise en gélules	15 min	80 min
	Blistérisation	15 min	23 min
	Contrôles	100 min	110 min
Rendement	Total	2,3 heures par lot 0,467 min par gélule	3,9 heures par lot 0,157 min par gélule
	Gélules → uniformité de teneur	10 à 20 gélules	10 à 20 gélules
	gélules → échantillonnage	20 gélules	20 gélules
	Rendement maximum	270 gélules par lot 90%	1470 gélules par lot 98%

Pour les contrôles :

- 20 gélules ont été utilisées pour réaliser l'essai d'uniformité de masse de la pharmacopée européenne (2.9.5 – 9e édition) pour chaque sous-lot (nouveau procédé) ou chaque lot (ancien procédé). Les sous-lots conformes ont été regroupés pour former 1 seul lot.
- 10 à 30 gélules ont été utilisées pour réaliser l'essai d'uniformité de teneur de la pharmacopée européenne (2.9.6 – 9e édition) pour chaque lot.

Analyse des consommations

Teneur en mélatonine	Gélules dispensées pour les patients hospitalisés	Nombre de lots en circulation
1 mg	2216	15
1,5 mg	257	3
2 mg	4436	25
4 mg	2507	14
5 mg	742	8
Total	10158	65

Consommation sur une période d'un an, du 30/04/2019 au 30/04/2020.

Les gélules livrées à d'autres hôpitaux ne sont pas incluses.

Discussion

Le nouveau procédé semble être réalisable au sein d'une PUI. Celui-ci a **simplifié l'étape de pesée** des poudres en **autorisant un écart de $\pm 5\%$ des quantités à mettre en œuvre**. Le mélange des poudres à l'aide d'un mélangeur rotatif a optimisé cette étape clé. Augmenter le nombre d'unités produites par lot permettrait de réduire le nombre de lots en circulation et ainsi d'**améliorer la gestion du produit**. L'augmentation de la taille de lot permet un gain de temps sur l'ensemble des étapes à nombre équivalent de gélules produites. **Produire 1 500 gélules serait presque 3 fois plus rapide avec le nouveau procédé**. Cependant, **une non-conformité sur un lot à 1500 gélules entraîne une perte plus importante**. Afin d'évaluer ce compromis, il pourrait être intéressant de **comparer le nombre de lots non conformes entre le nouveau et l'ancien procédé**. Ces essais nous ont permis de réfléchir à optimiser la fabrication, le contrôle, le conditionnement et la gestion des lots de mélatonine.