

## Monographie Préparation magistrale Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP de Clarithromycine

Arrière-plan technologique et référentiels réglementaires

- ◆ Ph. Eur. en vigueur
- ◆ Bonnes Pratiques de Préparation, ANSM, 2023
- ◆ Décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques

### CLARITHROMYCINE 250 et 500 mg, gélules

Classe pharmacothérapeutique : Macrolides

Code ATC : J01FA09

La fabrication de ces gélules est proposée dans le contexte de tension d'approvisionnement en spécialités enfant et adulte à base de clarithromycine, où tous les comprimés et tous les dosages de ce médicament d'intérêt thérapeutique majeur sont concernés.

### DEFINITIONS

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

NA : Non applicable

Gélule de clarithromycine : Ne contient pas moins de 90,0 % et pas plus de 110,0 % de la quantité attendue de clarithromycine.

### FORMULE ET DENOMINATION

#### MONOGRAPHIE DE LA CLARITHROMYCINE

Ph. Eur. en vigueur : 01/2024:1651

«Clarithormycin» : DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M17990\\_05\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M17990_05_01)

#### MONOGRAPHIE DES GELULES DE CLARITHROMYCINE

Ph. Eur. en vigueur : inexistante

«Clarithormycin tablets» DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M17995\\_01\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M17995_01_01)

Préparation magistrale

Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisée à partir de MPUP de Clarithromycine 14/10/2024 – version 1

## FABRICATION

### MATIERES PREMIERES

Matières premières	N° CAS	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Clarithromycine	[81103-11-9]	Clarithromycine (1651)
Gélules vides en gélatine	NA	Capsules - Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016)

### FORMULATION

#### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

##### GELULES DE CLARITHROMYCINE 250 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Clarithromycine	250 mg
Gélules vides opaques en gélatine - Taille 2	NA

##### GELULES DE CLARITHROMYCINE 500 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Clarithromycine	500 mg
Gélules vides opaques en gélatine - Taille 00	NA

### ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Une vigilance particulière doit être portée sur le conditionnement cité dans le tableau ci-dessus afin de maintenir la qualité des préparations.

Articles de conditionnement	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Pilulier cristal PEHD 65 ml sans dessicant ou verre ou autre article de conditionnement adapté étanche à l'humidité et ambré ou opaque	Ph. Eur. en vigueur : 3.2.2 Récipients et fermetures en plastique pour usage pharmaceutique (30202)
Capsule d'inviolabilité pour pilulier PEHD ou autre article de conditionnement adapté	

## PRODUCTION

### ENVIRONNEMENT PROPOSE SELON LES ETAPES

Étapes	Local et équipement de protection minimum requis
Pesée des matières premières	Environnement non classé
Trituration si besoin	
Remplissage et fermeture des gélules	
Contrôle de l'uniformité de masse	
Conditionnement et étiquetage	

### PROTECTION DU PERSONNEL

EDQM – Fiche de données de sécurité :

[EDQM\\_201600209\\_2.0\\_SDS\\_FR.pdf](#)

### CLASSIFICATION SELON LA REGLEMENT (CE) N° 1272/2008 (CLP)

H302 : Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4

H400 : Dangereux pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1

H410 : Dangereux pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1

### PICTOGRAMME :

:



GHS07

GHS09

### CONSEILS DE PRUDENCE (CLP) :

P264 : Se laver les mains, les avant-bras et le visage soigneusement après manipulation.

P270 : Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.

P273 : Éviter le rejet dans l'environnement.

P301+P312 - EN CAS D'INGESTION: Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

P330 : Rincer la bouche.

P391 : Recueillir le produit répandu.

P501 : Éliminer le contenu/récipient dans un centre de collecte de déchets dangereux ou spéciaux, conformément à la réglementation locale, régionale, nationale et/ou internationale.

### EQUIPEMENTS DE PROTECTION

Il appartient à chaque officine de réaliser une analyse de risque concernant les équipements de protection individuel et collectif.

Port de charlotte, blouse et sur-chaussures.

Masque, protection oculaire et gants adaptés au risque.

Préparation magistrale

Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP de Clarithromycine 14/10/2024 – version 1

La préparation des gélules de clarithromycine doit être réalisée à distance de la production des gélules d'amoxicilline afin de limiter le risque de contamination croisée. Des locaux spécifiques, équipement dédié (mortier, pilon...) sont à utiliser préférentiellement.

## MODE OPERATOIRE

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées consécutivement et de préférence par le même opérateur.

Les étapes sont les suivantes :

1. Respecter les règles d'habillage, d'hygiène et de protection
2. Préparer le poste de travail, en tenant compte du matériel à utiliser
3. Vérifier la propreté du matériel et le désinfecter avec un produit prévu à cet effet
4. Définir le nombre de gélules à réaliser
5. Monter le gélulier et disposer les gélules vides
6. Peser la clarithromycine sur une balance adaptée et qualifiée dans un contenant approprié
7. Refermer le conditionnement de la MPUP immédiatement après usage.
8. Remplir les gélules par arasage. La poudre remplit uniformément les gélules. Fermer les gélules
9. Vérifier le nombre, la propreté et l'homogénéité des gélules
10. Contrôler l'uniformité de masse selon un essai adapté de la Pharmacopée Européenne en vigueur
11. Procéder au conditionnement extérieur de la préparation dans un contenant adapté
12. Etiqueter le conditionnement

L'ensemble de ces étapes est effectué dans le respect des règles générales d'hygiène, de qualité et de traçabilité applicables au préparatoire en accord avec les BPP en vigueur.

## CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Aspect de la poudre de clarithromycine : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

## CONSERVATION

Les gélules de Clarithromycine 250 et 500 mg (préparation terminée) sont stockées à température ambiante (15°C à 25°C) et dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. La durée de conservation des gélules de Clarithromycine 250 et 500 mg est de 1 mois (cf. chapitre 1 – Préparation, alinéa 1.5.2 des BPP en vigueur).

## ETIQUETAGE

Se référer au décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, ainsi qu'au A12 du logigramme A présenté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>).

Exemple d'étiquettes :

<b>Gélule de Clarithromycine 250 mg</b>  <b>Gélule – Voie orale</b>  Clarithromycine ..... 250 mg  <u>Boite de 14 gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
Fermer le flacon immédiatement après utilisation A stocker dans un endroit sec		
A conserver à température ambiante		
<b>RESPECTER LES DOSES PRESCRITES</b>		
<b>Uniquement sur ordonnance</b>		

<b>Gélule de Clarithromycine 500 mg</b>  <b>Gélule – Voie orale</b>  Clarithromycine ..... 500 mg  <u>Boite de 14 gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
Fermer le flacon immédiatement après utilisation A Stocker dans un endroit sec		
A conserver à température ambiante		
<b>RESPECTER LES DOSES PRESCRITES</b>		
<b>Uniquement sur ordonnance</b>		

En cas de sous-traitance, rajouter le numéro d'ordonnancier et le nom de la pharmacie sous-traitante.

## ESSAIS

Les essais sont décrits dans la monographie Capsules – Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016) de la Pharmacopée européenne.

L'essai d'uniformité de masse est effectué pour chaque lot fabriqué.

Pour chaque lot utilisé pour le contrôle qualité externe, un essai d'uniformité de masse des préparations unidoses et des dosages unitaires sur 10 unités sont à réaliser.

### Essai d'uniformité de masse des préparations unidoses

Selon la Ph. Eur. en vigueur (Ph. Eur. 2.9.5 Uniformité de masse des préparations unidoses) :

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne.

Pour les gélules de Clarithromycine 250 mg:

Préparation magistrale

Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP de Clarithromycine 14/10/2024 – version 1

- au maximum 2 masses individuelles présentent par rapport à la masse moyenne un écart supérieur à 10 %
- aucune ne présente un écart supérieur à 20%.

Pour les gélules de Clarithromycine 500 mg :

- au maximum 2 masses individuelles présentent par rapport à la masse moyenne un écart supérieur au pourcentage à 7,5 %
- aucune ne présente un écart supérieur 15%.

Préparation magistrale

Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP de Clarithromycine 14/10/2024 – version 1

6

## ANNEXE 1 : Méthode de dosage et substances apparentées pour l'étude de stabilité

Chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29)

*Solution à examiner.* Dissolvez 75,0 mg de clarithromycine dans 25 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Concentration cible : 1500 µg/mL en clarithromycine.

*Solution témoin.* Dissolvez 75,0 mg de clarithromycine SCR dans 25 mL d'acétonitrile R1 et complétez à 50,0 mL avec de l'eau R.

Concentration cible : 1500 µg/mL en clarithromycine.

*Gamme d'étalonnage :* à partir d'une des solutions témoin, réaliser la gamme d'étalonnage avec 3 points dont les concentrations sont comprises entre 1050 µg/mL et 1950 µg/mL. Agiter pendant 5 minutes à l'aide d'un barreau magnétique.

*Colonne :*

- *dimensions :*  $l = 0.10$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm
- *phase stationnaire :* gel de silice octadécylsilylé (3,5 µm)
- *température :* 40°C

*Phase mobile :*

- *phase mobile A :* solution à 4,76 g/L de phosphate monopotassique R ajustée à pH 4,4 avec de l'acide phosphorique dilué R ou une solution à 45 g/L d'hydroxyde de potassium R, filtrée à travers un kit de filtration C18.
- *phase mobile B :* acétonitrile R1.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60

*Débit :* 1,1 mL/min

*Détection :* spectrophotomètre à 205 nm

*Quantification :* spectrophotomètre à 254 nm

*Injection :* 10 µL de solution à examiner et de solution témoin.

*Enregistrement :* 3 fois le temps de rétention du pic de clarithromycine qui est de environ 11 min.

Conformité du système :

- *répétabilité d'injection:* CV %  $\leq 1,0$  % des surfaces du pic de clarithromycine de 6 injections d'une solution témoin
- *gamme d'étalonnage :* Coefficient de détermination :  $r^2 > 0,99$
- *temps de rétention :*  $11 \pm 0.5$  min
- *recouvrement (%) :* le recouvrement entre les 2 préparations témoins est compris entre 98,0 et 102,0 %

Préparation magistrale

Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP de Clarithromycine 14/10/2024 – version 1

Calculer la teneur en mg de clarithromycine par gélule à partir de la surface du pic de clarithromycine par comparaison avec la gamme d'étalonnage.

## REMERCIEMENTS

 <p>CHU GRENOBLE ALPES</p> <p><b>Pref+</b> Pharmaciens des Préparatoires de France Acteurs d'une prescription sur mesure</p> <p><b>SN2P</b> SYNDICAT NATIONAL DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE</p>	<p>Élaboration de monographie Mise au point de la formulation</p>
---	---