



# Calculs pharmaceutiques

## La magistrale en pratique

La qualité de la préparation magistrale est l'un des fers de lance du « *Cadre pluriannuel pour le patient avec les pharmaciens d'officine* » signé en mars 2017 avec la ministre de la Santé. La création du *Programme de Qualité des Préparations* (PQP) en découle. Malheureusement, les problèmes de non-conformité régulièrement constatés lors des cycles d'analyses du PQP proviennent souvent d'erreurs de calcul. Un calcul correct est la base d'une préparation magistrale réussie. En outre, notre service de Documentation reçoit de nombreuses questions sur la manière d'effectuer certains calculs. Il vous propose donc ce cahier spécial qui aborde un certain nombre de calculs et d'exemples concrets.

# 1. Les préfixes du Système international d'unités et les facteurs de multiplication

Lors de la conversion de  $\mu\text{g}$  en  $\text{mg}$  ou lorsque les unités ne sont pas exprimées en décimales, il est important de ne pas commettre d'erreurs lors de la conversion.

$10^n$	Préfixe	Symbole	Nom	Equivalent décimal
$10^{12}$	téra	T	Billion (trillion*)	1 000 000 000 000
$10^9$	giga	G	Milliard (billion*)	1 000 000 000
$10^6$	méga	M	Million	1 000 000
$10^3$	kilo	K	Millier	1 000
$10^2$	hecto	H	Centaine	100
$10^1$	déca	Da	Dizaine	10
$10^0$			Unité	1
$10^{-1}$	déci	D	Dixième	0,1
$10^{-2}$	centi	C	Centième	0,01
$10^{-3}$	milli	M	Millième	0,001
$10^{-6}$	micro	$\mu$	Millionième	0,000 001
$10^{-9}$	nano	N	Milliardième	0,000 000 001
$10^{-12}$	pico	P	Billionième	0,000 000 000 001

\*En anglais

# 2. L'unité de volume ou de capacité

Le volume d'un objet est la grandeur de l'espace occupée par l'objet. En chimie, le volume représente habituellement une mesure de la capacité et s'exprime en litres (l) ou en millilitres (ml).

l (litre) ( $\text{dm}^3$ )	dL (décilitre)	cl (centilitre)	ml (millilitre) cc ( $\text{cm}^3$ , cm cube)
1 =	10 =	100 =	1000

# 3. L'unité de poids ou de masse

L'unité de masse internationale est le kilogramme (kg). Jusqu'au 20 mai 2019, le kilogramme était la masse du prototype international du kilogramme, un cylindre en alliage de platine et d'iridium. A cette date, le nouveau Système international d'unités (SI) est entré en vigueur. En comparant le cylindre aux copies identiques, on a remarqué que la masse du prototype du kilogramme, le « grand K », qui devait peser exactement 1 kg, n'était pas stable. La définition de 1 kg a été modifiée par une formule mathématique basée sur la constante de Planck, une constante naturelle qui ne change pas de valeur.

En chimie, le gramme (g) est utilisé comme unité de base.

kg (kilogramme)	g (gramme)	mg (milligramme)	$\mu\text{g}$ (microgramme)
1 =	1000 =	1 000 000 =	1 000 000 000
$10^3 \text{ g} =$	1 =	$10^{-3} \text{ g} =$	$10^{-6} \text{ g}$



## 4. La mole

La mole était la quantité de matière dont le nombre de particules est égal au nombre d'atomes contenus dans exactement 12 g de  $^{12}\text{C}$ . **Ce nombre est appelé le nombre d'Avogadro** et sa valeur est de  $6,0221376 \times 10^{23}$ . Depuis le 20 mai 2019, la définition a été ajustée à « la quantité de matière qui contient exactement  $6,0221376 \times 10^{23}$  particules ».  $1 \text{ mmol} = 1 \text{ mol}/1000$ .

## 5. La masse molaire/moléculaire

Il s'agit de la masse en grammes de 1 mol d'une substance exprimée en **g/mol ou mg/mmol**.

La masse moléculaire relative (Mw) est la somme des masses atomiques des atomes qui composent la molécule. On trouve ces masses dans le tableau de Mendeleïev. Elle peut donc être calculée à l'aide de la formule moléculaire. Ces valeurs et les formules moléculaires se trouvent aussi facilement sur la fiche de la substance via [www.phil.apb.be](http://www.phil.apb.be).

*Ex. : Calculer le nombre de moles d'acide sulfurique dans 196 g d' $\text{H}_2\text{SO}_4$ .*

*$M_w(\text{H}_2\text{SO}_4) = 2 \times 1 + 32 + 4 \times 16 = 98 \text{ g/mol}$ .*

*Donc 196 g contiennent  $196 \text{ g} : 98 \text{ g/mol} = 2 \text{ mol}$  d'acide sulfurique.*

Certaines matières premières existent sous forme libre, ou sous forme de sel ou d'ester. Si l'on souhaite utiliser un autre dérivé (sel/ester), on peut effectuer une conversion basée sur la règle de 3, en utilisant le poids moléculaire. Cependant, remplacer une base/un acide par le sel correspondant, ou un alcool/un acide par l'ester modifie presque toujours les propriétés biopharmaceutiques, pharmacocinétiques ou même pharmacodynamiques, qui peuvent être cliniquement pertinentes. Parfois ces propriétés sont souhaitées, parfois non. Avant d'effectuer de telles conversions, l'effet, la solubilité, le goût, l'absorption, les effets indésirables... doivent être pris en compte. En cas de doute sur l'équivalence, il est préférable de contacter le prescripteur.

Comme exemple, nous pouvons prendre les corticostéroïdes. Les esters sont généralement utilisés en dermatologie (en raison de leur meilleure pénétration à travers la peau) et les corticostéroïdes libres peuvent souvent être utilisés par voie orale. Par exemple, la triamcinolone n'est pas efficace par voie locale, il est nécessaire d'employer l'acétonide. La forme chimique peut également être importante pour les excipients : contrairement au dl- $\alpha$ -tocophérol, les esters acétate ou succinate n'ont aucun effet antioxydant.

*Ex. : La formule du sirop codéine BP V contient 0,5 g de codéine/250 ml sirop.*

*Pouvons-nous utiliser le phosphate de codéine ? Dans cette préparation, c'est possible.*

*Mw codéine : 317,38 g/mol. 0,5 g représente 0,001575 mol.*

*Mw phosphate de codéine : 397,36 g/mol. 0,001575 mol pèse 0,626 g.*



Certains produits peuvent également se présenter sous forme **anhydre** ou sous forme **hydratée**. Cela signifie qu'ils contiennent une certaine quantité d'eau de cristallisation. Ces produits peuvent être échangés, mais en tenant compte de la différence de poids. Ici aussi, la conversion se base sur la masse moléculaire (Mw). C'est, par exemple, le cas de l'hydrogénophosphate disodique. Il existe sous forme anhydre, dihydratée et dodécahydratée.

Ex.:  $Mw Na_2HPO_4 = 141,96 \text{ g/mol}$   
 $Mw Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O = 177,99 \text{ g/mol}$   
 $Mw Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O = 358 \text{ g/mol}$

Pour préparer la potion de Joulie FN V, on doit peser 6 g d'hydrogénophosphate dihydraté. Cela équivaut à 0,03370975 mol. Pour connaître le nombre de g de la forme anhydre ou dodécahydratée à peser, il faut multiplier le nombre de mol par la Mw. Ce qui donne 4,785 g de la forme anhydre ou 12,07 g de la forme dodécahydratée.

## 6. La concentration

La concentration est la mesure de la **force** d'une substance (en solution). Elle indique la quantité d'un composant (exprimée en masse (m) ou en volume (v)) présente dans une quantité totale (également exprimée en masse ou en volume). Le terme n'a pas d'unité fixe. Vous choisissez l'unité qui correspond le mieux à l'application.

### Solide

ppu	part per unit	partie par unité	1 g/1 g	
%	pourcent	partie par centaine	1 g/100 g	
‰	promille	partie par millier	1 g/1000 g	
ppm	part per million	partie par million	1 µg/1 g	$10^{-3} \text{ g/kg}$
ppb	part per billion	partie par milliard	1 ng/1 g	1 µg/kg

### Liquide

%	pourcent	m/v	1 g/100 ml	
		v/v	1 ml/100 ml	
‰	promille	m/v	1 g/l	1 mg/ml
		v/v	1 ml/l	
ppm	part per million	partie par million	1 mg/l	1 µl/l
La densité de l'eau est de 1 kg/l = $1 \times 10^6 \text{ mg/l}$ ; et 1 mg/l peut donc être vu comme 1 mg/ $10^6 \text{ ml}$ ou 1 partie par million				



Ex. : De ppm vers % : le nombre de ppm / 1 000 000 x 100

1 ppm	0,0001 %
10 ppm	0,001 %
100 ppm	0,01 %
1000 ppm	0,1 %
10 000 ppm	1 %

Ex. : Quelle quantité de NaCl devons-nous peser pour préparer 200 ml d'une solution contenant 1000 ppm d'ions chlorure ?

1000 ppm = 1000 mg/l = 1000 mg/1000 ml → 200 mg/200 ml = 0,2 g/200 ml

La Mw (masse moléculaire relative) du Cl<sup>-</sup> = 35,5 g/mol → dans 200 ml, il y a 0,2/35,5 = 0,00563 mol Cl<sup>-</sup>.

Compte tenu de la Mw du NaCl = 58,5 g/mol x 0,00563 mol = 0,3296 g NaCl.

Ex. : On demande de préparer 300 ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 1,5 %. Vous avez l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> standard 30 % (m/m) (Ph. Eur.)

A 1,5 % (m/m), la densité de l'eau oxygénée peut être comparée virtuellement à celle de l'eau, et nous pouvons assimiler 1,5 g/100 g à 1,5 g/100 ml.

Pour préparer 300 ml à 1,5 % d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nous avons besoin de 1,5/100 x 300 = 4,5 g d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

La solution à 30 % m/m d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> contient 30 g de produit concentré par 100 g.

Nous devons donc allonger 100/30 x 4,5 = 15 g de cette solution jusqu'à 300 ml. Nous pouvons convertir ce poids avec la masse volumique de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ρ = 1,11 g/ml) en 13,5 ml, qui seront dilués avec de l'eau jusqu'à 100 ml.

Pour info : si ces solutions sont conservées au réfrigérateur, il n'est pas nécessaire d'ajouter un stabilisateur.

## La molarité

La molarité est l'expression la plus courante de la concentration en chimie et est abrégée en M. Elle représente la concentration d'une substance, exprimée en un nombre de moles de particules dissoutes par litre de solution. L'unité est molaire = M = mol/l. Pour les calculs en pharmacie, mM (10<sup>-3</sup> mol/ml) se calcule plus facilement.

Ex. : Dans un bain de bouche, nous voulons ajouter 250 ml de bicarbonate sodique 1/6 M. Une solution de bicarbonate sodique 1/6 M est en effet une solution isotonique.

Mw NaHCO<sub>3</sub> = 84,01 g/mol.

1/6 M = 0,1666 mol/litre de solution, pour 250 ml, nous devons peser 0,1666 mol/litre x 0,250 litre = 0,04167 mol.

1 mol pèse 84,01 g. 0,04167 mol x 84,01 g/mol = 3,5 g

Nous devons donc peser 3,5 g de bicarbonate sodique.

Ex. : Nous voulons diluer 250 ml de NaOH 2M pour obtenir une solution 0,6 M. Combien d'eau devons-nous ajouter ?

En ajoutant de l'eau à une solution, le nombre de mol reste semblable, mais la concentration et le volume changent.

C<sub>1</sub>xV<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>xV<sub>2</sub> → [2 mmol/ml x 250 ml]/0,6 mmol/ml = 833 ml.

Nous devons ajouter 833-250 = 583 ml d'eau.

## Les milliéquivalents

Le milliéquivalent (mEq) est une ancienne unité utilisée pour exprimer la quantité d'électrolytes. **Millimoles et milliéquivalents sont des unités différentes !** Un équivalent est la mesure de la capacité d'une substance à se combiner avec une autre substance. La définition officielle est la masse en grammes d'une substance qui peut réagir avec  $6,022 \times 10^{23}$  électrons.

$$1 \text{ Eq} = 1000 \text{ mEq}$$
$$\text{mEq} = \text{mmol} \times \text{valence}$$

La valence est le nombre d'électrons qu'un ion perdra ou gagnera lors de sa réaction avec d'autres atomes.

Cations et anions	Exemples	Equivalents
Monovalent	$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{HCO}_3^-$	1 mmol = 1 mEq
Bivalent	$\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{SO}_4^{2-}$	1 mmol = 2 mEq
Trivalent	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ , $\text{PO}_4^{3-}$	1 mmol = 3 mEq



# 7 ■ La densité

La densité est une mesure de densité d'un mélange homogène. Nous l'utilisons pour indiquer la quantité de masse (g) d'un matériau présent dans un volume déterminé. La densité est indiquée par la lettre grecque rho  $\rho$  ou par la lettre  $d = m/V$ .

Dans le Système international d'unité (SI), celle-ci est exprimée en  $\text{kg/m}^3$ , mais dans la pratique on utilise plus souvent le  $\text{g/cm}^3$  ou le  $\text{g/ml}$ .  $1 \text{ ml} = 1 \text{ cm}^3$ . La densité peut varier en fonction de la température et de la pression. Le terme « poids spécifique » est ancien et n'est pas équivalent à la densité. Dans la table ci-dessous, vous trouverez la densité des quelques liquides parmi les plus utilisés en officine.

	Densité à 1 atm et à 20°C [ $\text{g/cm}^3$ ou $\text{g/ml}$ ]
Acétone	0,79
Alcool 96 %	0,80
Alcool 90 %	0,83
Alcool 70 %	0,89
Ammoniaque fort (28,5 %)	0,9
Collodion officinal	0,71
Eau	1,00
Eau oxygénée 30 %	1,11
Ether	0,71
Formol	1,08
Glycérine	1,26
Huile d'amande douce	0,92
Huile de foie de morue	0,92
Huile de ricin	0,96
Isopropanol	0,79
Propylène glycol	1,04
Sirop simple	1,32 [100 g de sirop = 75 ml]

**1 ml = 1 cm<sup>3</sup> → Attention : 1 ml = 1 g est uniquement valable pour l'eau.**

## 8. Les unités internationales

Les unités internationales (I.U. ou U.I. ou I.E.) sont utilisées pour indiquer la force des matières premières si cela n'est pas possible avec les unités de masse ; c'est une unité de mesure pour une quantité de matière, basée sur la mesure d'une activité ou d'un effet biologique. Cette unité est utilisée pour les vitamines, les hormones, les antibiotiques et les autres substances actives biologiquement. Lorsqu'une substance doit être pesée en unités internationales, la quantité doit être calculée à l'aide du facteur de conversion qui est mentionné sur le certificat d'analyse. Pour les vitamines A et D, la quantité d'U.I. par g est standardisée. Le terme U.I. ne doit pas être confondu avec le terme « unité enzymatique » qui est aussi connu sous le nom « unité internationale d'activité enzymatique » et qui est abrégé en U. La table ci-dessous donne un aperçu de certaines substances exprimées en U.I.

Substance	1 U.I. =	Remarque
Héparine	0,0057 mg	Valeur théorique
Sulfate de néomycines Ph Eur	Voir certificat d'analyse	La valeur s'applique à la matière sèche*
Nystatine	Voir certificat d'analyse	La valeur s'applique à la matière sèche*
Polymixine B	0,1 µg	Valeur théorique
Sulfate de polymixine B	0,12 µg	Valeur théorique
Sulfate de polymixine B Ph Eur	Voir certificat d'analyse	La valeur s'applique à la matière sèche* La Ph. Eur. n'exprime plus cette substance en U.I.
Vitamine A / Rétinol	0,3 µg	Valeur théorique
Vitamine A/ Acétate de rétinol	Voir certificat d'analyse	Variation suite à la venue sur le marché de vitamine A sous forme de poudre, d'huile ou de solubilisé.
Vitamine A/ Palmitate de rétinol		
Vitamine A/ Propionate de rétinol		
Cholécalciférol Ph Eur	25 µg	(1 mg = 40000 U.I.) Valeur théorique
Vitamine E/ d-a-tocophérol	0,67 mg	
Vitamine E/ dl-a-tocophérol	0,91 mg	
Vitamine E/ d-a-acétate de tocophérol	0,74 mg	
Vitamine E/ dl-a-acétate de tocophérol	1 mg	Forme huileuse
Vitamine E/ dl-a- acétate de tocophérol CWS	1 mg	Attention, cette forme se présente sous forme de trituration à environ 50 % afin d'être soluble et absorbable. Le pourcentage de dilution exact doit être vérifié sur le certificat d'analyse pour calculer la quantité à peser.

\*Voir point 9 « matières premières » ci-dessous

**Ex. : Il faut préparer 60 gélules à 2000 U.I. de cholécalciférol.  $60 \times 2000 \text{ UI} = 120\,000 \text{ UI}$  pour 60 gélules. On sait que 1 mg est standardisé à 40 000 UI. Il faut donc peser  $1 \text{ mg} / 40\,000 \text{ UI} \times 120\,000 \text{ UI} = 3 \text{ mg}$  de cholécalciférol pour cette préparation.**

Soulignons à nouveau que cette préparation exige un surdosage de 5 % [préparation à dose unitaire avec une teneur en substance active  $\leq 10 \text{ mg}$ ] et que l'emploi d'une trituration est obligatoire. Si la trituration est réalisée à 1 : 1000, il faudra peser 3,15 g.

Vous trouverez plus d'informations sur le surdosage et les triturations sur notre site web (<https://bit.ly/2DSJsrx>).

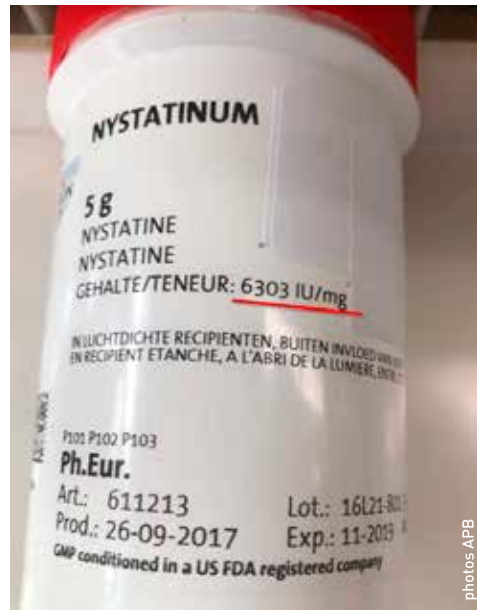
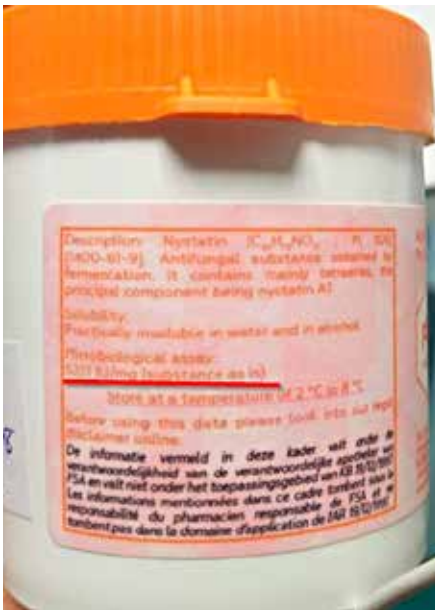




# 9

## Les matières premières

Les matières premières pour les préparations doivent répondre à des exigences de qualité, qui sont la plupart du temps celles de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.). Pour respecter l'arrêté royal du 19/12/1997, les fabricants sont tenus d'indiquer sur l'emballage la valeur comme elle est exprimée dans la Ph. Eur. Dans celle-ci, la teneur est toujours exprimée sur la substance sèche (« perte par dessiccation »), ou sur la substance anhydre (« teneur en eau »). Il est dès lors toujours important de consulter le certificat d'analyse afin de calculer la teneur réelle de la substance, car c'est la teneur réelle qui est nécessaire au pharmacien et non la teneur citée dans la Ph. Eur. La teneur réelle s'appelle « *substance as is* » ou « *substance as such* ». Certains fabricants ont demandé une dérogation concernant l'indication sur l'emballage et mentionnent la « *teneur as such* ». Voir les photos ci-dessous.



2 emballages différents de nystatine : sur le pot de gauche, on peut lire une teneur « as is », sur le pot de droite on peut lire la teneur sur la matière sèche, comme dans la Ph. Eur.

**Ex. : Calculer la teneur en nystatine IU/mg as such, lorsque ce n'est pas mentionné explicitement sur l'emballage, en utilisant les données présentes sur le certificat d'analyse.**

Pour le 2<sup>e</sup> emballage de nystatine (voir photo), nous devons effectuer un calcul supplémentaire. Sur le certificat d'analyse, on peut lire 6303 IU/mg (mat. sèche) et une perte de poids à la dessiccation de 2,1 %.

La teneur « as such » peut être calculée ainsi :  $6303 \times [1 - (2,1/100)] = 6170,6 \text{ IU/mg}$

**Ex. : Calculer la teneur en acide folique pur anhydre contenue dans un pot d'acide folique au moyen du certificat d'analyse. Celui-ci mentionne la teneur réelle (teneur comprise entre 96 et 102 %) et la teneur en eau.**

Supposons une teneur en eau de 6 % : 6 g/100 g de matière première sont de l'eau. 1 g de matière première contient donc  $1 - (1 \times 6/100) = 0,94$  g d'acide folique. En tenant compte d'une pureté de 98 % :  $0,94 \text{ g} \times 98/100 = 0,92 \text{ g}$ .

1 g de matière première dans le pot correspond donc à 0,921 g d'acide folique pur anhydre. Pour obtenir 1 g d'acide folique anhydre pur, il faut peser  $1/0,921 = 1,086 \text{ g}$ .

# 10. Autres mesures

- 1 ml d'eau équivaut à 20 gouttes d'un compte-gouttes officinal.
- 1 cuillère à café équivaut à environ 5 ml
- 1 cuillère à dessert équivaut à environ 10 ml
- 1 cuillère à soupe équivaut à environ 15 ml
- Liste des abréviations les plus employées sur une ordonnance

Abréviation	Latin	Français	Néerlandais
Aa, ana, â	Ana partes	En parties égales	Gelijke delen
A.c.	Ante cibos	Avant le repas	Voor het eten
Ad	Ad	Jusqu'à	Tot
Ad lib.	Ad libitum	Comme souhaité	Zoveel als gewenst
Adde	Adde	Jusqu'à	Voeg toe
Aq. Dest.	Aqua destillata	Eau distillée	Gedistilleerd water
Cave	Cave	Attention	Opgelet
Collyr.	Collyrium	Collyre	Oogbad
Da	Da	Donnez	Geef
d.t.	Da tales, Dentur tales	Donnez un nombre	Geef een aantal
Ext	Extractum	Extrait	Extract
f.l.a, f.s.a	Fac lege/secundum artis	Faire selon l'art pharmaceutique	Maak volgens de regels van de kunst
Flav.	Flavus	Jaune	Geel
Gtt	Guttae	Gouttes	Druppels
p.c.	Post cibos	Après le repas	Na het eten
Pulv.	Pulvis, pulveres	Poudre(s)	Poeder(s)
q.i.d	Quater in die	Quatre fois par jour	Vier keer per dag
q.s.	Quantum Satis	Autant qu'il en faut	Zoveel als nodig (Z.A.N)
R/	Recipe	Prenez	Neem
S/	Scribere	Etiquetez (souvent avant la posologie)	Vermelden (vaak gevolgd door dosering)
Sic(c).	Siccum	Sec	Droog
S.c(h)	Sine conditione/charta	Sans la notice	Zonder bijsluiter
Sir.	Sirupus	Sirop	Siroop
Supp.	Suppositoria	Suppositoire	Suppo/Zetpil
T.i.d	Ter in die	Trois fois par jour	Drie keer per dag
Tinct.	Tinctura	Teinture	Tinctuur
Trit.	Tritura	Trituration	Verdun
u.d.	Ut dictum	Comme prescrit	Zoals voorgeschreven
U.E.	Usus externus	Usage externe	Uitwendig gebruik
U.I.	Usus internus	Usage interne	Inwendig gebruik
Ung.	Unguentum	Onguent	Zalf





## 11. ■ Des informations utiles sur le site de l'APB ?

De façon régulière, nous essayons de publier des articles sur les questions fréquemment posées concernant les magistrales. Les problèmes de calculs sont aussi souvent discutés.

Vous pouvez trouver ces articles sur notre site web : *MyAPB > Préparation magistrale > Articles spécifiques concernant les magistrales.*

## 12. ■ Références

- *Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen. Bouwman-Boer et al, KNMP 2009*
- Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 9<sup>e</sup> édition
- Préparation de gélules à base de vitamines D et/ou E : attention aux erreurs ! CDSP, APB 2018 (<https://bit.ly/33X8sIX>)
- Formules de préparations magistrales à base de phosphore. CDSP, APB, 2018 (<https://bit.ly/31MofYw>)
- Surdosages et triturations. CDSP, APB, 2018 (<https://bit.ly/2E0nZwU>)
- Préparations à base de vitamine A. CDSP, APB, 2017 (<https://bit.ly/30QFngH>)



# Calculs pharmaceutiques

## La magistrale en pratique