

Congélation des préparations injectables prêtes à l'emploi

12^{èmes} Journées du GERPAC, 7 - 9 octobre 2009

J.-D. HECQ
Pharmacien Hospitalier
Docteur en Sciences Pharmaceutiques
Chef de Département
Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne
Yvoir, Belgique

1. Introduction

Les pharmacies hospitalières ont progressivement
pris en charge la reconstitution des

- mélanges de nutrition parentérale
- cures de chimiothérapie anticancéreuse
- médicaments analgésiques et antibiotiques

Les mélanges de nutrition parentérale (NP/NPT)

- Fin des années 70, mise en place de la préparation de mélanges standardisés sous hotte à flux d'air laminaire horizontal (ou en isolateur)

→ apparition des solutés

- ┌ binaires (acides aminés + glucose)
- └ ternaires (acides aminés + glucose + lipides)

- **Éléments moteurs :**

- ↑ qualité microbiologique du produit fini
- ↑ qualité physico-chimique du produit fini
- Allègement de la charge de travail infirmier



Cures de chimiothérapie anticancéreuse intraveineuse

Sous hotte à flux d'air laminaire vertical (ou isolateur)

- **Éléments moteurs :**

- ⊞ - identiques aux 3 précédents
- ⊞ + protection du manipulateur (toxicité des produits manipulés)



1^{ère} étape :

cures de chimiothérapie des patients hospitalisés

2^{ème} étape :

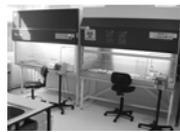
cures de chimiothérapie des patients ambulatoires

Prise en charge des "autres injectables"

- Les antibiotiques (20 à 25 % des IV)
- Les antiémétiques
- Les morphiniques

- **Éléments moteurs :**

- ⊞ identiques aux précédents
- ⊞ + aspect économique



Aspect économique

La préparation de série d'importance moyenne d'injectables de formule standardisée :

- ↯ est réalisée plus rapidement
- ↯ coûte moins cher en matériel utilisé pour la préparation
- ↯ coûte moins cher en main d'œuvre

(barème infirmier > barème assistant pharmaceutico-technique)

CIVAS

Centralized intravenous Additive services

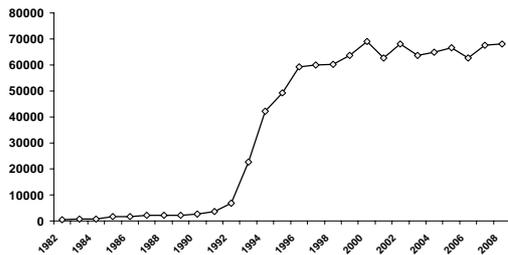
UCRI

Unités Centrales de Reconstitution
d'Injectables

Nom	Dosage	Perfusion	Volume	Stabilité
Cedocard	30 mg	NaCl 0,9 %	ad 50 ml	30 jrs
Cefacidal	1 g	Glucose 5 %	50 ml	14 jrs
Cefacidal	1 g	Glucose 5 %	100 ml	30 jrs
Cymevene				
Contramal	100 mg	Glucose 5 %	100 ml	60 jrs
Diprivan			250 ml	60 jrs
Dormicum	90 mg	NaCl 0,9 %	45 ml	60 jrs
Glazidime	2 g	Glucose 5 %	100 ml	10 jrs
Glazidime	6 g	Glucose 5 %	500 ml	10 jrs
Maxipime	2 g	Glucose 5 %	100 ml	10 jrs
Novaban	5 mg	NaCl 0,9 %	100 ml	60 jrs

Nom	Dosage	Perfusion	Volume	Stabilité
Rocephine	2 g	Glucose 5 %	100 ml	10 jrs
Sufentanyl +	0,5 mg +	NaCl 0,9 %	500 ml	70 jrs
Levobupi.	625 mg			
Targocid	400 mg	Glucose 5 %	100 ml	6 jrs
Tazocin	4 g	Glucose 5 %	100 ml	35 jrs
Vancocin	500 mg	Glucose 5 %	100 ml	60 jrs
Vancocin	1 g	Glucose 5 %	250 ml	60 jrs
Zantac	50 mg	Glucose 5 %	50 ml	60 jrs
Zantac	50 mg	NaCl 0,9 %	50 ml	60 jrs
Zinacef	1,5 g	Glucose 5 %	100 ml	14 jrs
Zofran	8 mg	NaCl 0,9 %	100 ml	60 jrs
Zovirax	500 mg	NaCl 0,9 %	100 ml	30 jrs
Zovirax	1 g	NaCl 0,9 %	250 ml	30 jrs

**Production totale d'injectables prêts à l'emploi
1982 - 2008**



Parmi les critères de sélection des molécules prises en charge par une UCRI figure la stabilité à long terme des mélanges reconstitués.

La congélation

- Améliore la durée de stabilité de certaines solutions de molécules
- Permet la production de plus grandes séries de poches stériles prêtes à l'emploi
- Pèche par une durée importante de temps de décongélation

L'utilisation de la technique micro-ondes

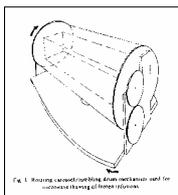
- réduit de façon significative le temps de décongélation
- mais peut influencer l'intégrité de la substance active

Review of the literature

- 44 drugs
- 27 papers (1980 - 1999)
- 16/27 papers by 5 authors (with 2 to 6 publications)
 - κ Am. J. Hosp. Pharm. : 5
 - κ Am. J. Intr. Ther. Clin. Nutr. : 1
 - κ Aust. J. Hosp. Pharm. : 1
 - κ Br. J. Parenter. Ther. : 1
 - κ Can. J. Hosp. Pharm. : 1
 - κ DICP : 1
 - κ Eur. J. Hosp. Pharm. : 1
 - κ Hosp. Pharm. : 1
 - κ Int. J. Pharm. : 1
 - κ J. Clin. Hosp. Pharm. : 1
 - κ J. Clin. Pharm. Ther. : 4
 - κ J. Pharm. Belg. : 1
 - κ J. Pharm. Clin. : 1
 - κ J. Pharm. Sci. : 1
 - κ Pharm. J. : 2
 - κ Pharm. Weekblad Sci. Ed. : 2

Review of the literature

- 44 drugs
 - κ 31 anti-infectious : (ATC J)
 - κ 6 cytotoxic : (ATC L)
 - κ 5 from alimentary tract system : (ATC A)
 - κ 1 from hormonal system : (ATC H)
 - κ 1 various : (ATC V)
- 4 types of containers :
 - κ Glass, syringe, pvc, polyolefin
- 4 types of oven :
 - κ fixed shelf, turning shelf, carousel, tumbling drum mechanism



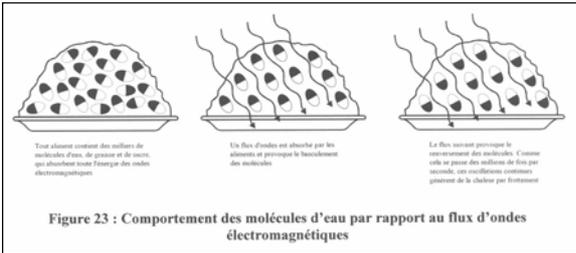


Figure 23 : Comportement des molécules d'eau par rapport au flux d'ondes électromagnétiques

Hecq JD, 2006

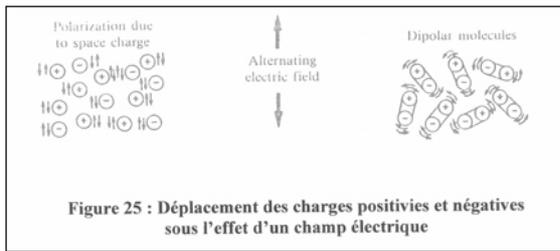


Figure 25 : Déplacement des charges positives et négatives sous l'effet d'un champ électrique

Hecq JD, 2006

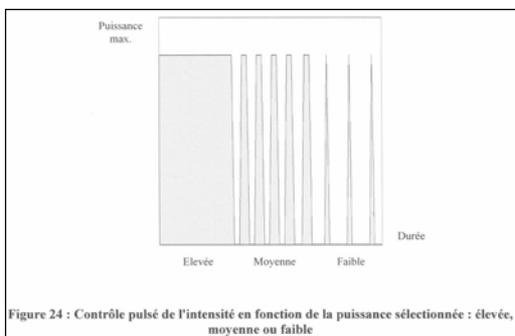


Figure 24 : Contrôle pulsé de l'intensité en fonction de la puissance sélectionnée : élevée, moyenne ou faible

Hecq JD, 2006

Etapes

- Mettre au point et vérifier les conditions optimales de congélation et évaluer l'impact des cinétiques de congélation sur les propriétés physico-chimiques des principes actifs
- Mettre au point un (ou plusieurs) cycles appropriés de décongélation par four à micro-ondes
- Vérifier, par méthode analytique validée, la stabilité physico-chimique après production, stockage au congélateur, décongélation au four à micro-ondes et stockage final au frigo à 4°C
- Vérifier l'impact économique au sein d'une Institution hospitalière, tant au niveau charge de travail que consommation en matériel

II. Partie expérimentale

A. Mise au point et vérification des conditions optimales de congélation

Table 6 - Survie des micro-organismes

Micro-organismes	NTOV par poche de NaCl 0.9 %			NTOV par poche de glucose 5 %		
	Initial	1 sem.	1 mois	initial	1 sem.	1 mois
E coli	1.635	0	0	1.775	35	24
S aureus	4.500	388	254	4.815	396	445
Ps aeruginosa	6.620	23	0	6.555	798	563

NTOV = Nombre total d'organismes vivants (Tidy et al, 1988)

Tilly et al, 1988

B. Mise au point de cycles appropriés de décongélation par four à micro-ondes

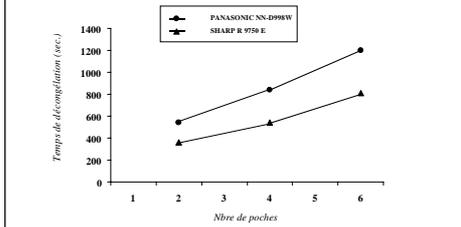
Cycles de congélation utilisés pour des poches de

- 50 ml
- 100 ml
- 125 ml
- 250 ml
- 500 ml

Cycles de congélation

- 20 sec full power
- 1 min
- 1,5 min
- 2 min
- 2 x 2 min
- 2,5 min full power (875 w)
- 2,5 min full power pour 1 x 100 ml + 1 min par poche supplémentaire
- 7 x 60 sec
- Position 6,9 min pour 6 poches

Quantité	Temps (sec.)	
	PANASONIC	SHARP
2	540	360
4	840	540
6	1200	810



Situation actuelle (Cycle doux, minutes)

Nbre de poches	Panasonic 270 w	Sharp 195 w
2	5,00 + 3,00	4,0 + 2,30
4	9,00 + 5,00	6,00 + 4,00
6	12,00 + 7,00	8,30 + 6,00

Cycle plus rapide (cycle "dur", minutes)

Nombre de poches	Panasonic 800 w
2	
4	
6	5,00

C. Etudes analytiques

Canevas des études

- Analyse de la consommation des injectables
- Revue de la littérature scientifique concernant les études de stabilité physico-chimique
- Essai et vérification de la méthode
 - κ HPLC
 - κ Méthodes de dégradation
- Agenda
- Dosages
- Recueil des données
- Analyse statistique
- Conclusions et décision

Quelques médicaments largement utilisés dans les Institutions Hospitalières

- cefepime,
- ceftriaxone
- cefuroxime,
- ketorolac,
- piperacilline + tazobactam,
- sufentanil + levobupivacaine
- tramadol
- vancomycine

Standardisation des Reconstitutions & Administration

Molécule	Dose	Diluant	Volume	Conteneur
Cefepime	2 g	glucose 5 %	100 ml	pvc
Ceftriaxone	2 g	glucose 5 %	100 ml	polyolefine
Cefuroxime	1,5 g	glucose 5 %	100 ml	pvc
Ketorolac	20 mg	glucose 5 %	100 ml	polyolefine
Piperacilline + tazobactam	4 g	glucose 5 %	100 ml	pvc
Tramadol	100 mg	glucose 5 %	100 ml	pvc
Vancomycine	500 mg	glucose 5 %	100 ml	polyolefine

Stabilités : ouvrages de références

- Allwood M - Wright P.
The Cytotoxic Handbook - 4e édition
- Bing C.M.
Extended stability for parenteral drugs
ASHP, 4th ed. 2009
- Catania P.N.
King Guide to parenteral admixtures
King Guide Publications 2009
- Hecq J.-D.
Stabilité des médicaments injectables en perfusion.
ABPH-BVZA - Baxter 2009

Stabilités : ouvrage de références

- Morris N.
Australian Handbook injectable drugs - 2e édition
Society of Hospital Pharmacist of Australia 1997
- Needle R. - Sizer T.
The Civas Handbook.
Pharmaceutical Press, 1998
- Trissel L.A.
Handbook on injectable drugs, 15th Edition
ASHP 2009
- Turco S.J.
Parenteral admixtures and incompatibilities
Sterile dosage forms. Their preparation and clinical
application, 4th Edition, 1994
- Vigneron J.
Stabilis



Molécules : 400

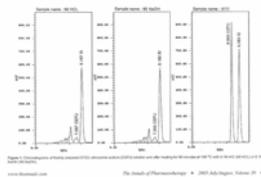
Renseignements : 45.100

Références : 2.562

Essai et vérification de la méthode HPLC

Dosages

Recueil des données, analyse, conclusion et décision



Molécule	Dosage/ 100 ml	Poche	Stockage à - 20°C	Conditions	Cycle	Stockage à 4°C
Cefepime	2 g	pvc	30 jrs	Optimales	270 W	11 jrs
Ceftriaxone	2 g	polyolefine	98 jrs	Optimales	270 W	44 jrs
Ceftriaxone	2 g	polyolefine	98 jrs	Optimales	800 W	56 jrs
Cefuroxime	1,5 g	pvc	90 jrs	Optimales	270 W	15 jrs
Cefuroxime	1,5 g	polyolefine	98 jrs	Optimales	800 W	21 jrs
Cefuroxime	1,5 g	polyolefine	98 jrs	Optimales	270 W	23 jrs
Cefuroxime	1,5 g	polyolefine	98 jrs	Minimales	270 W	21 jrs
Cefuroxime	1,5 g	polyolefine	98 jrs	Minimales	800 W	18 jrs
Fluorouracile	800 mg/100 ml NaCl 0,9 %	pvc	79 jrs	Optimales	270 W	28 jrs
Folinate Sodique	800 mg/250 ml	polyolefine	90 jrs	Optimales	270 W	30 jrs

Molécule	Dosage/ 100 ml	Poche	Stockage à -20°C	Conditions	Cycle	Stockage à 4°C
Ketorolac	10 mg	polyolefine	15 jrs	Optimales	270 W	35 jrs au moins
Ketorolac	10 mg	polyolefine	15 jrs	Optimales	800 W	35 jrs au moins
Ketorolac	20 mg	polyolefine	90 jrs	Optimales	270 W	60 jrs
Ketorolac	30 mg	polyolefine	15 jrs	Optimales	270 W	35 jrs au moins
Ketorolac	30 mg	polyolefine	15 jrs	Optimales	800 W	35 jrs au moins
Levofolinate Calcique	400 mg/250 ml	polyolefine	95 jrs	Optimales	270 W	30 jrs
Piperacilline + Tazobactam	4 g	pvc	90 jrs	Optimales	270 W	35 jrs
Sufentanil + levobupivacaine	0,6 mg + 625 mg/ 500 ml NaCl 0,9 %	pvc	120 jrs	Optimales	270 W	70 jrs
Tramadol	100 mg	pvc	120 jrs	Optimales	270 W	60 jrs
Vancomycine	500 mg	polyolefine	105 jrs	Optimales	270 W	56 jrs

**Cefuroxime 1,5 g/100 ml dextrose 5 %
en poches de polyolefine**

Stockage -30°C	Conditions de congélation	Cycle de décongélation	Stockage 4°C
98 jours	Optimales	270 W	23 jours
98 jours	Optimales	800 W	21 jours
98 jours	Minimales	270 W	21 jours
98 jours	Minimales	800 W	18 jours

**Ketorolac 10 mg/100 ml dextrose 5 %
en poches de polyolefine**

Stockage -30°C	Conditions de congélation	Cycle de décongélation	Stockage 4°C
15 jours	Optimales	270 W	35 jours au moins
15 jours	Optimales	800 W	35 jours au moins

**Ketorolac 30 mg/100 ml dextrose 5 %
en poches de polyolefine**

Stockage -30°C	Conditions de congélation	Cycle de décongélation	Stockage 4°C
15 jours	Optimales	270 W	35 jours au moins
15 jours	Optimales	800 W	35 jours au moins

**Médications congelées/ décongelées par
micro-ondes**

- Ann Pharmacother : 3
- Ann Pharm Fr : 1
- Can J Hosp Pharm : 2
- Eur J Hosp Pharm : 5
- Int J Pharm Compound : 2
- J Clin Pharm Ther : 1

30/07/2009

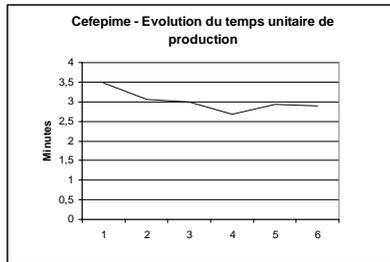
D. Optimisation dans une UCRI

**Avantages de ce système
congélation/décongélation**

- 1. Augmentation de la durée de conservation
30 à 120 jours de plus
Caractéristiques d'une bonne candidate
 - Suffisamment stable à t° ambiante
au frigo
 - Procédé de congélation maîtrisé
 - κ 6 poches / tiroir
 - κ congélateur de congélation
 - κ congélateur de stockage
 - Procédé de décongélation adapté
 - κ 270 w
 - κ 800 w

Avantages de ce système congélation/décongélation

■ 2. Réduction des temps de production



Avantages de ce système congélation/décongélation

■ 3. Avantages économiques

CEFEPIME			
2000	Pharmacie	Infirmier	Différence
Moyenne/production	33,72		
Temps de préparation	3,48	5,51	
Coût (minute)	0,408	0,533	
Coût personnel	1,420	2,937	
Coût matériel	0,502	0,233	
Coût total	1,922	3,170	1,248

Comparaison temps et quantités produite en 2000 et 2005

	2000		2005	
	Tps moyen	Qté produite	Tps moyen	Qté produite
Cefepime	3,48	33,72	3,89	55,83
Ceftazidime	3,28	45,67	3,83	53,25
Cefuroxime	3,54	33,72	3,58	55,83
Piperacilline + Tazobactam	3,60	40,13	3,99	52,64
Vancomycine	3,09	24,60	3,48	52,75

Comparaison euros-pharmacie vs infirmier

2005			
	Tps moyen	Qté produite	Différence Phcie/ Infirmier
Cefepime	3,89	55,83	- 1,282
Ceftazidime	3,83	53,25	- 1,295
Cefuroxime	3,58	55,83	- 1,408
Piperacilline + Tazobactam	3,99	52,64	- 1,224
Vancomycine	3,48	52,75	- 1,432
Coût infirmier/minute	0,533 euros		
Coût préparateur/minute	0,408 euros		

Matériel

Hotte à flux d'air laminaire vertical 2 mètres	12.576,74	2	25.153,48
Hotte à flux d'air laminaire vertical : extracteur	1.295,00	2	2.590,00
Hotte à flux d'air laminaire vertical : gaine pour extracteur		4	0,00
Congélateur 520 litres pr UCRI	1.298,97	3	3.896,91
Frigo 500 litres UCRI	793,26	4	3.173,04
Four à micro-ondes	744,20	4	2.976,80
Thermosoudeuse HB 65	5.925,54	3	17.776,62
PC pour Zebra	1.308,00	1	1.308,00
Imprimante d'étiquettes Zebra	1.859,20	1	1.859,20
Pompe péristaltique Baxa	5.697,56	3	17.092,68
Frigo-Box 25 litres	38,42	20	768,40

Rentabilité

("Charges indirectes pharmacie"/Surface en pharmacie) x surface de l'UCRI = charges indirectes de l'UCRI :

Charges indirectes de l'UCRI/nbre de doses produits = coût par dose produite

- 2,41 €par dose si la production annuelle totalise 20.000 doses
- 1,60 €pour une production de 30.000 doses
- 1,20 €pour 40.000 doses produites
- 1,02 €pour 47.000 doses

Dans ce dernier cas de figure, gain de 0,22 à 0,41 €par dose produite

Inconvénients et contraintes de ce système congélation/décongélation

- 1. Matériel : congélateur(s), frigo(s), four(s), ...
- 2. Espace
- 3. Contrôles réguliers des températures de stockage
- 4. Matériel d'analyse
- 5. Documentation
- 6. Formation du personnel
- 7. Dispensation aux unités de soins (frigo-box)
- 8. Toxicité des substances manipulées (?)

IV. Conclusion

Dans une UCRI en fonctionnement, l'augmentation des activités de production nécessite de trouver des solutions permettant d'allonger les durées de validité des doses intraveineuses prêtes à l'emploi.

La congélation apparaît comme une méthode plus simple que la modification de la composition galénique pour arriver à ce but.

Un grand nombre de molécules présente une stabilité physico-chimique appréciable durant la période de congélation.

L'on peut dire que la congélation fige la solution, la maintenant dans un état totalement inerte durant la période de stockage, pour autant que les conditions de stockage aient été optimisées :

- congélateur de congélation,
- congélateurs de stockage,
- quantités réduites par tiroir de congélateur

...

La décongélation par four à micro-ondes, bien maîtrisée, permet de lever un obstacle majeur de cette technique, à savoir le temps de décongélation.

Les micro-ondes agissent par réchauffement de la glace.

Vu leur longueur (12,2 cms), elles n'interfèrent pas avec la structure moléculaire du principe actif

La puissance de réchauffement utilisée ne doit pas dégrader le principe actif

Les 14 molécules testées ont conservé

- plus de 90 % de leur concentration initiale le jour de la décongélation par four à micro-ondes
- cette valeur un certain nombre de jours à 4°C

Toutes les analyses ont été réalisées par HPLC

La technique congélation / décongélation par micro-ondes

- permet la production de lots plus importants
- rend bénéficiaire cette technique
 - en main d'oeuvre
 - et main d'œuvre et en matériel au delà d'un certain nombre produit
- Les résultats décrits incitent à vérifier les possibilités de prises en charge d'autres molécules régulièrement utilisées dans les Institutions Hospitalières.

Il faut cependant

- se doter de congélateurs (congélation, stockage)
- acquérir un ou plusieurs fours à micro-ondes
- valider un cycle de décongélation par volume de poche à décongeler
- monitorer les températures des congélateurs et frigos
- faire vérifier régulièrement le bon fonctionnement des HFL
- réaliser le contrôle microbiologique des productions.
