

BONNES PRATIQUES DE
FABRICATION
EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Sylvie Crauste-Manciet, CH Saint Germain-
en-Laye

Claudine Gard, Pharmacie Centrale des
Hôpitaux APHP

Introduction

Les Bonnes Pratiques de fabrication en Pharmacie Hospitalière s'intègrent dans un projet global de rédaction des Bonnes Pratiques en Pharmacie Hospitalière. Dans ce cadre plusieurs sous-commissions ont été constituées sous l'impulsion des autorités de tutelle, du Conseil de l'Ordre et des syndicats de pharmacie hospitalière. Les sous-commissions de rédaction ont pour objectif de rédiger les bonnes pratiques en matière de qualité, de locaux et matériel, de personnel, de préparation des dispositifs stériles, de stérilisation, de dispensation et dans le cas qui nous intéresse les bonnes pratiques de fabrication.

La sous-commission Bonnes Pratiques de fabrication est elle-même constituée de 4 sous-groupes :

- « Généralités »
- Formes liquides et pâteuses non nécessairement stériles
- Formes sèches
- Formes nécessairement stériles

L'état actuel des travaux de ce dernier sous-groupe dont des membres du GERPAC en font partie, fait l'objet de cette intervention.

La démarche générale du sous-groupe a été d'adopter un point de vue pragmatique en fonction des textes existants en matière de préparation stériles, en utilisant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) 1998 quand celles-ci pouvaient s'adapter à l'exercice hospitalier et quand ces dernières étaient inadaptées de rédiger de nouveaux textes spécifiques à l'exercice hospitalier.

Loin de présenter de façon exhaustive le texte rédigé toujours en discussion, cet exposé présente les grandes lignes directrices du texte retenu par l'ensemble de la sous-commission préparations hospitalières.

1- Les préparations injectables réalisées en pharmacie hospitalière

Le texte prévoit en dehors de préparations injectables de type industriel (préparation à partir d'une matière première et stérilisation dans le conditionnement final), la reconstitution de médicaments injectables à partir de spécialités pharmaceutiques.

La réalisation des préparations injectables de type industriel suit les lignes directrices des BPF98.

Pour la reconstitution, d'importantes notions sont introduites telles le transfert en système clos et les risques microbiologiques et/ou toxiques. Ces notions conditionnent le choix de l'installation et de son environnement.

Il n'est pas fait de différences entre les définitions des préparations, magistrales ou hospitalières, c'est la qualité injectable qui conditionne les règles de fabrication.

2- Définition des environnements contrôlés

Le grand principe retenu quelles que soient les modalités de préparation des injectables en pharmacie hospitalière est l'obligation de disposer d'un environnement contrôlé. Le type d'installation et son environnement immédiat est défini en fonction des niveaux de risques microbiologique et/ou toxique, comme nous le verrons dans la suite de cet exposé.

La définition générale des zones est basée sur les BPF98. Ces zones sont définies en fonction de leur niveau de contamination particulaire et microbiologique.

Le tableau I, présente les caractéristiques des différentes zones en fonction de leur contamination particulaire.

Tableau I : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (BPF98)

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

En règle générale, la classe A correspond à la zone de fabrication de l'injectable, les autres classes B, C, D aux environnements de cette classe en fonction du mode de préparation et de l'installation.

Un isolateur est en classe A, quel que soit l'environnement adjacent, dans la mesure où l'espace délimité est entièrement clos par une barrière physique étanche.

Le poste à flux d'air laminaire est également en classe A, mais uniquement si l'environnement immédiat du flux est placé en atmosphère contrôlée (Classe B ou C).

Les normes de contamination particulière au repos permettant de qualifier les différentes zones ont été retenues pour les Bonnes Pratiques Hospitalières. Les normes en activité sont également présentées dans le texte, mais seulement à titre indicatif. En effet, le suivi et le respect des normes en activité semblent peu applicables à l'hôpital compte tenu de la très grande diversité des préparations réalisées. Ces normes étant plutôt applicables à une production monoproduit sur un temps fixe.

La qualité microbiologique de ces zones est également définie, le suivi microbiologique présenté par les BPF98 a été retenu pour qualifier et suivre la qualité microbiologique de ces zones en pharmacie hospitalière. Les limites de contamination microbiologique des différentes zones sont présentées dans le tableau II.

Tableau II : Recommandations sur la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîte de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

3- Le transfert en système clos

Définition :Le prélèvement d'un produit stérile et le transfert d'un contenant stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile et/ou par une tubulure stérile. Le transfert du produit stérile exclusivement en phase liquide est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement.

Cette définition correspond à la reconstitution et/ou dilution des spécialités pharmaceutiques injectables dont la dose est adaptée au patient et présentée dans le contenant final d'administration. Le texte recommande l'utilisation de flacons plutôt que d'ampoules quand ceux-ci sont disponibles. Cependant, le prélèvement à partir d'une ampoule est inclus dans la définition du transfert en système clos dans la mesure où le geste de prélèvement est extemporané et que l'ampoule ouverte n'est pas conservée.

4- Notions de risques

Deux grands types de risques sont à prendre en compte lors de la fabrication des injectables :

- le risque microbiologique pour la préparation
- le risque toxique pour le manipulateur et l'environnement.

4.1 Le risque microbiologique

Trois niveaux de risque microbiologique ont été définis en fonction du mode de préparation et de la durée de conservation de la préparation avant administration.

Le risque de niveau I, ou risque faible de contamination, correspond à la reconstitution du produit en système clos telle que définie dans le paragraphe précédent, associée à une administration immédiate au patient. L'absence d'environnement contrôlé pour ce type de préparation est tolérée dans la mesure où les préparations ne sont pas réalisées à l'avance. Ceci permet de prendre en compte la préparation de la majorité des injectables dans les services de soins. Cette définition exclue par la même la préparation à l'avance des injectables dans les services de soins.

Le risque de niveau II, ou risque moyen de contamination, correspond à une répartition aseptique en système clos associée à un délai avant administration au patient. La notion de délai entre la fabrication et l'administration implique une préparation en pharmacie hospitalière en zone à atmosphère contrôlée. Le type de zone et son environnement immédiat est lié au mode de répartition en système clos. Le tableau suivant présente les différentes installations pouvant être utilisées pour ce type de préparations.

Tableau III : environnement de fabrication en fonction de l'installation et du risque microbiologique de niveau II (répartition aseptique en système clos)

Lieu de Fabrication : Classe A	I solateur en surpression	I solateur en dépression	Flux d'air laminaire
-----------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------------

Environnement du lieu de fabrication	Non classé	Classe C	Classe C
--------------------------------------	------------	----------	----------

Le risque de niveau III, ou risque élevé de contamination, correspond à une répartition aseptique du produit en système ouvert lors au moins une étape du procédé de fabrication. La répartition en système ouvert associée ou non à un délai entre la fabrication et l'administration au patient implique une préparation en pharmacie hospitalière en zone à atmosphère contrôlée. Le tableau suivant présente les installations ainsi que leur environnement immédiat pouvant être utilisés pour ce type de préparations.

Tableau IV : environnement de fabrication en fonction de l'installation et du risque microbiologique de niveau III (répartition aseptique en système ouvert)

Lieu de Fabrication : Classe A	I solateur en surpression	I solateur en dépression	Flux d'air laminaire
Environnement du lieu de fabrication	Classe D	Classe B	Classe B

Il est important de noter que l'ensemble de ces dispositions exclut l'utilisation d'un flux d'air laminaire sans environnement contrôlé pour la réalisation des préparations injectables en pharmacie hospitalière.

4.2 Le risque toxique

Ce risque est à prendre en compte lors de la préparation des injectables d'anticancéreux ou d'autres produits toxiques mutagènes, cancérigènes et/ou tératogènes.

Trois niveaux de risques sont définis en fonction du mode de répartition et de l'état physique du produit à manipuler. Ainsi, le risque est faible lors de la manipulation de solutions en système clos. Ce risque devient moyen lors de la répartition de liquides en système ouvert. Il est élevé lors de la manipulation de produits pulvérulents.

Le tableau suivant résume les différents niveaux de risques toxiques pouvant être rencontrés.

Tableau V : Risques Toxiques

Risque faible	Injection dans un contenant clos Dissolution dans un contenant clos Aspiration dans un contenant clos. Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants Filtration en ligne dans un récipient clos
Risque Moyen	Ouverture des ampoules ** Injection dans un contenant ouvert Dissolution dans un contenant ouvert. Filtration dans un contenant ouvert.
Risque Elevé	Opérations utilisant des poudres en système ouvert telles que : pesée, pulvérisation, division.

** La manipulation des ampoules peut être assimilée à un transfert en système clos, dans la mesure où les gestes sont extemporanés et que l'élimination de l'ampoule dans un conteneur approprié est immédiate après prélèvement.

La présence d'un risque toxique pour la manipulation d'un produit suppose la prise en charge par une pharmacie hospitalière afin de garantir la protection du personnel et de l'environnement.

Le choix de l'installation a été orienté dans le texte en faveur de l'isotechnie dans la mesure où l'isolateur constitue une barrière physique entre le produit et le manipulateur et l'environnement. Cependant le texte n'exclut pas l'utilisation d'un flux d'air laminaire en zone d'atmosphère contrôlée.

Concernant le type d'isolateur en surpression (souple) ou en dépression (rigide), le texte n'impose pas un choix formel comme en témoigne l'extrait du texte suivant :

.....Les isolateurs en surpression ou en dépression sont appropriés pour la protection du personnel à condition :

- que toutes les mesures soient prises afin d'éviter tout contact entre l'intérieur de l'isolateur et l'environnement lors des étapes critiques d'entrées (matériel et produits) et de sorties (produits finis et déchets) de cette zone.
- qu'ils soient placés dans un environnement adapté

Cependant l'utilisation de la dépression impose la maîtrise de l'environnement autour de l'isolateur lors d'une répartition aseptique en système clos (& 3.1), environnement non imposé dans le cas de l'utilisation d'un isolateur en surpression.

Conclusion

Le texte vise à apporter des grandes règles pour la préparation des injectables adaptées à la pharmacie hospitalière en définissant des niveaux de qualité satisfaisants.

