Préparations Stériles Cytotoxiques

Bonnes Pratiques de Préparation
Quels sont les principaux problèmes de mise en oeuvre ?

S. Crauste-Manciet– Y Huon- A. Pannatier

Référentiels Internationaux

Préparation des médicaments stériles à l'hôpital

- Europe

PIC/S
PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS

© PIC/S April 2008

ANNEX 1
GUIDELINES ON THE STANDARDS REQUIRED FOR THE STERILE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS

- USA

Revision Bulletin
⟨797⟩ PHARMACEUTICAL COMPOUNDING— STERILE PREPARATIONS
2008 The United States Pharmacopeial Convention

Bonnes Pratiques

Référentiels Nationaux

France

LD particulières communes PUI/officine

- *Chapitre 6: Préparations stériles*
- *Chapitre 7: Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement*

Bonnes Pratiques

Référentiels Nationaux

Suisse

Bonnes Pratiques

Référentiels Nationaux

20 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments

20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités ... 139
20.1.A Introduction ... 139
20.1.B Glossaire ... 139
20.1.1 Gestion de la qualité ... 141
20.1.2 Personnel ... 142
20.1.3 Locaux et équipements ... 143
20.1.4 Documents ... 144
20.1.5 Production ... 147
20.1.6 Contrôle de la qualité ... 148
20.1.7 Fabrication en sous-traitance ... 149
20.1.8 Réclamations et retraits de produits ... 150
20.1.9 Auto-inspection ... 150
20.2 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments cytostatiques en petites quantités (Annexe cytostatiques) ... 151
20.2.A Introduction ... 151
20.2.B Glossaire ... 151
20.2.1 Système d'assurance qualité ... 152
20.2.2 Personnel ... 152
20.2.3 Locaux et équipements ... 153
20.2.4 Documentation ... 155
20.2.5 Production ... 155
20.2.6 Contrôle de la qualité ... 156
20.2.7 Fabrication en sous-traitance ... 157
20.2.8 Réclamations ... 157
20.2.9 Auto-inspection ... 158

Bonnes Pratiques

Référentiels Nationaux

21 Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments

Le chapitre suivant est publié à titre d'information

21.1. Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités ... 161
Contexte et établissement des Règles ... 161
21.1.A Introduction ... 162
21.1.B Glossaire ... 163
21.1.1 Gestion de la qualité ... 164
21.1.2 Personnel ... 165
21.1.3 Locaux et équipements ... 166
21.1.4 Documents ... 167
21.1.5 Production ... 168
21.1.6 Contrôle de la qualité ... 170
21.1.7 Fabrication en sous-traitance ... 171
21.1.8 Réclamations et retraits de produits ... 171
21.1.9 Auto-inspection ... 172
21.1.10 Exemple de plan d'hygiène pour une fabrication non stérile (Annexe 1 aux Commentaires concernant les Règles BPF en petites quantités) ... 173
21.1.11 Exemple de compte rendu de préparation galénique et de conditionnement (Annexe 2 aux Commentaires concernant les Règles BPF en petites quantités) ... 175
21.2 Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments cytostatiques en petites quantités ... 177
21.2.A Introduction ... 177
21.2.B Glossaire ... 177
21.2.2 Personnel ... 178
21.2.3 Locaux et équipements ... 179
21.2.4 Documentation ... 180
21.2.5 Production ... 180

BP- Problèmes de mise en oeuvre ?

- Locaux / Equipements
  - Conception – Qualifications
  - Contrôles
- Procédés
  - Contaminations croisées
  - Validations
- Personnels
  - Formation / Qualification
- Lot
  - Libération pharmaceutique

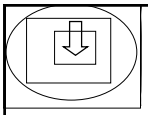
Locaux / Equipements Conception

- Préparation des cytotoxiques = préparation aseptique

Classe A	ISO 5

PIC/S

⟨797⟩

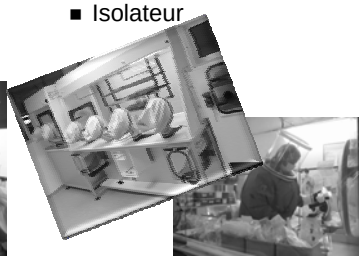


Locaux / Equipements Conception

Classe A

- Flux d'air unidirectionnel

- Isolateur



Equipements de fabrication
Isolateur (s)

PIC/S

25. Pharmaceutical Isolator

A containment device which utilises barrier technology to provide an enclosed, controlled workspace.

«Dispositif de confinement qui utilise la technologie barrière pour fournir un environnement de travail contrôlé et fermé»

- Compounding Aseptic Containment Isolator (CACI)

⟨797⟩

Compounding Aseptic Containment Isolator (CACI)—A compounding aseptic isolator (CAI) designed to provide worker protection from expo... capable of containing air... the physical size and stat... pounded. Where volatile ... pared, the exhaust air fro... appropriately removed by ... ing ventilation.

- *Conception telle qu'elle permet à la fois de protéger le personnel et de maintenir un environnement aseptique durant les phases de préparation et transfert de matériel.*
- *Echange d'air (entrant sortant) uniquement sur filtre HEPA minimum.*

6.4.3. Isolateur

6.4.3.1. Définition

L'isolateur est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement.

Equipements de fabrication
Postes de Sécurité Biologique

⟨797⟩

- *Caractéristiques dans la NIOSH Alert 2004*

PIC/S

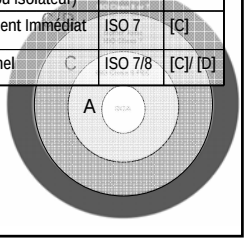
Laminar Flow Cabinets (LFCs) are not suitable for the preparation of hazardous drugs. Biohazard safety cabinets (BSCs) should be used instead, with a vertical downward air flow exhausting vertically from the cabinet and not towards the operator

Environnements de fabrication

⟨797⟩

- Préparations stériles classe ISO 5

Zone de préparation (Flux/PSB ou Isolateur)	ISO 5	[A]
Environnement Immédiat	ISO 7	[C]
Sas personnel	ISO 7/8	[C]/ [D]



PIC/S

- Préparation aseptique

	Working environment	Background environment
LFC/BSC	Grade A	Grade B
Isolators	Grade A	Grade D

Environnements de fabrication

Risque de contamination microbiologique	Classe de la zone à atmosphère contrôlée environnant le PSB*	Classe de la zone à atmosphère contrôlée environnant l'isolateur
Elevé	B	minimum D
Moyen	C	minimum D
Bas	D	minimum D

* Poste de Sécurité Biologique

Environnements de fabrication

- Préparation aseptique de produits toxiques

⇩	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur dépression	A	C
Isolateur surpression*	A	D
Flux d'air unidirectionnel en ZAC	A	B (risque microbiologique elevé)
		C (risque microbiologique faible)

* ***Utilisation possible si systèmes de transfert étanches***

Locaux / Equipements Conception

- Procédé à *«risque microbiologique faible»*

- Procédé « système clos »

PIC/S

Closed Procedure

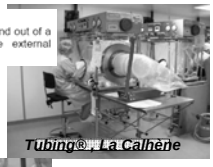
A procedure whereby a sterile pharmaceutical product is prepared by transferring sterile ingredients or solutions to a pre-sterilised sealed container, either directly or using a sterile transfer device, without exposing the solution to the external environment.

Systèmes de transfert étanches

PIC/S

Transfer Device

A fixed or removable device, which allows material to be transferred into and out of a container or a pharmaceutical isolator, without exposing it to the external environment.



Tubing®, La Calhène

Systèmes double portes

- Confinement des produits finis et des déchets
- Maintien de la stérilité

Biosafe®, IDC

Béta Bag®, La Calhène

ISO 14644-7 : Minienvironnements isolateurs

Environnements de fabrication

La zone est en dépression sauf en cas d'utilisation de système de transfert étanche à l'intérieur de la ZAC en surpression.

Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques.

Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.

Environnements de fabrication *Dérogations aux exigences d'environnement*

PIC/S

⟨797⟩

- Préparation aseptique
  - quelque soit le procédé : classe A
- Possibilité donnée d'avoir un environnement immédiat de moins bonne qualité sous réserve d'une validation par analyse de risques :
  - Délai entre la préparation et l'administration
  - Utilisation d'un système clos

- Préparations stériles classe ISO 5

- Préparations à risque faible
- Destinées à un patient
- Administrée dans les 12 heures après préparation
- A l'exclusion des médicaments toxiques

7. Closed Procedure

A procedure whereby a sterile pharmaceutical product is prepared by transferring sterile ingredients or solutions to a pre-sterilised sealed container, either directly or using a sterile transfer device, without exposing the solution to the external environment.

Caractéristiques des locaux
Contamination particulaire

PIC/S

=BPP ⟨797⟩

Classe	Au repos Nombre maximal autorisé de particules /m³ de taille supérieure ou égale à		En activité	
	0,5 µm	5µm	0,5 µm	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Caractéristiques des locaux
Contamination particulaire

PIC/S

=BPP ⟨797⟩

Classe		Nbre max de particules de taille ≥0.5 µm	
ISO	US FD 209E	ISO (/m³)	US FS 209E (/pied³)
3	Classe 1	35.2	1
4	Classe 10	352	10
5	Classe 100	3520	100
6	Classe 1000	35 200	1000
7	Classe 10 000	352 000	10 000
8	Classe 100 000	3 520 000	100 000

Caractéristiques des locaux
Autres Paramètres Physiques

Valeurs minimales

PIC/S

Grade	Air changes (number per hour)	Air-flow velocity (m/s +- 20%)	Pressure differential to adjacent low-class room (Pa)
A	N/A	0.45 HLF 0.30 VLF	N/A LFC >15 Isolator
B	>20	N/A	>10
C	>20	N/A	>10
D	>10	N/A	>10

Taux de renouvellement d'air
> 50 volumes/h zone critique
40-50 classe B
30 volumes/h classe C
20 volumes/h classe D

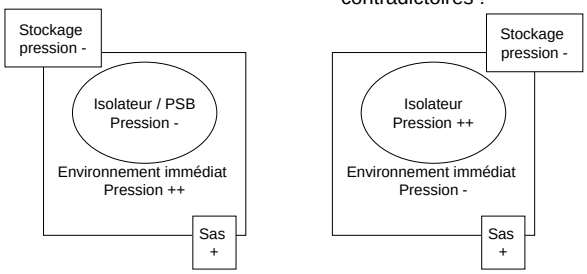
⟨797⟩

	Taux renouvellement d'air (vol/h)
ISO 7	>30

Cas particulier *Préparations toxiques*	Taux renouvellement d'air (vol/h)	P°différentielle (Pa)
Isolateur (CACI)/BSC		Mini - 2,5
Dans ISO 7	>30	
Hors ZAC	>12	

Différenciels de Pression / conception(s)

- Médicament stérile et toxique
- Répondre à 2 objectifs contradictoires !



Particularités des Locaux cytotoxiques

- Sas
- Communication visuelle/audio
- Transferts entrée / sortie maîtrisés
- Local de stockage séparé de la zone de préparation avec un transfert sécurisé vers la zone de préparation

- Surfaces inertes lisse permettant éviter l'adsorption des contaminants chimiques
- Evacuation d'eau indépendantes
- Evacuation d'air indépendante et CTA autonome
- Renouvellement air suffisant

Caractéristiques *microbiologique* *PIC/S (= BPP), USP <1116>*

Classe		Echantillon d'air ufc/m^3	Boites de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4h	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant	Vêtements ufc/ plaque
ISO 5	A	**<1** (<3)	**<1** (ND)	**<1** (3 + 3 sol)	**<1** (3)	**ND** (5)
ISO 5	B	**10** (ND)	**5** (ND)	**5** (ND)	**5** (ND)	**ND** (ND)
ISO 7	C	**100** (<20)	**50** (ND)	**25** (5 + 10sol)	**ND** (10)	**ND** (20)
ISO 8	D	**200** (<100)	**100** (ND)	**50** (ND)	**ND** (ND)	**ND** (ND)

ufc : unité formant colonie

Niveaux d'Action – contamination microbiologique

⟨797⟩

- Prélèvements actifs d'air

Microbial Contamination
[1](cfu per cubic meter [1000 liters] of air per plate)

Classification	Air Sample[1]
ISO Class 5	> 1
ISO Class 7	> 10
ISO Class 8 or worse	> 100

[1]Guidance for Industry--Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice-US HHS, FDA September 2004

- Prélèvements surfaces

Microbial Contamination*

Classification	Fingertip Sample	Surface Sample (Contact Plate) (cfu per plate)
ISO Class 5	> 3	> 3
ISO Class 7	N/A	> 5
ISO Class 8 or worse	N/A	> 100

- Réévaluation du personnel
  - Méthodes de préparation
  - Méthodes de nettoyage
  - Méthodes d'habillage
- Réévaluation de l'efficacité de la filtration de l'air
  - HVAC
  - Intégrité filtre HEPA

Contrôle physiques de (re)qualification

PIC/S

Comptage particulaire

Taux de renouvellement d'air

Vitesse de l'air

Intégrité filtres HEPA

Test des alarmes fonctionnelles

Etanchéité

Intégrité filtre HEPA

Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs):	
Particle counts	Yearly
Room air changes per hour	Yearly
Air velocities on workstations	Yearly
HEPA filter integrity checks	Yearly
Isolators:	
Isolator alarm functional tests	Yearly
Isolator leak test	Yearly
HEPA filter integrity checks	Yearly

- Comptage particulaire minimum tous les 6 mois

⟨797⟩

Contrôles physiques de routine

PIC/S

- Fréquence

Δ pression pièces

Δ pression poste de travail

Comptage particulaire

Δ pression poste de travail

Intégrité des gants

Maintien pression

Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs):	
Pressure differentials between rooms	Before beginning of work, usually daily
Pressure differentials across HEPA filters (workstation)	Before beginning of work, usually daily
Particle counts	Quarterly in the operational state
Isolators:	
Pressure differentials across HEPA filters	Before beginning of work, usually daily
Isolator glove integrity	Visual checks every session
Isolator pressure hold test (with gloves attached)	Weekly

Contrôles physiques de routine

Contrôles de l'environnement physique	Fréquence des mesures
Postes à sécurité biologique	
Mesure de la différence de pression entre les locaux	Avant le début du travail, en général quotidien
Comptage de particules dans l'air (PSB et locaux)	Annuelle
Mesure du taux de renouvellement d'air des locaux (par heure)	Annuelle
Mesure de la vitesse du flux d'air à l'intérieur des postes à sécurité biologique	Annuelle
Contrôles des filtres HEPA quant à leur intégrité (pas de fuite)	Annuelle
Isolateurs	
Contrôle de l'isolateur pour le maintien de la pression (test de maintien de la pression avec les gants montés)	Avant le début du travail, en général quotidien
Requalification des isolateurs (y compris contrôle de l'étanchéité, intégrité des filtres, alarmes, etc.)	Annuelle

Contrôles microbiologiques des ZAC

PIC/S

	Direct working environment (Grade A zone)	Background environment
Air [Géloses (sédimentation)]	Every working session	Weekly
Surfaces [empreintes gants]	At the end of each working session	At the end of each working session
Surfaces [géloses (contact) ou écouvillon]	Weekly	Monthly
Air [Actif (impaction)]	Quarterly	Quarterly

- Fréquence des contrôles microbiologiques

Contrôles microbiologiques des ZAC

Contrôles microbiologiques de l'environnement	Fréquence des mesures
Plaques de sédimentation	Contrôle régulier recommandé lors de la production de cytostatiques
Contrôles des surfaces	Contrôle régulier recommandé lors de la production de cytostatiques
Mesures de l'aéro-biocontamination	Contrôle régulier recommandé lors de la production de cytostatiques
Empreintes des gants qui ont été portés	Contrôle régulier recommandé lors de la production de cytostatiques

Entretien des ZAC

⟨797⟩

Table 3. Minimum Frequency of Cleaning and Disinfecting Compounding Areas

Site	Minimum Frequency
ISO Class 5 (see *Table 1*) Primary Engineering Control (e.g., LAFW, BSC, CAI, CACI)	At the beginning of each shift, before each batch, not longer utes follou ous surface when ongo ing activiti ring, after when surfa tion is kno suspected
Counters and easily cleanable work surfaces	Daily
Floors	Daily
Walls	Monthly
Ceilings	Monthly
Storage shelving	Monthly

- Fréquence minimale nettoyage/désinfection des ZAC

Poste de travail ISO 5 (Flux/Isolateur)

- Début de production, début de chaque lot
- Toutes les 30 minutes en cas de process continu
- Chaque fois que la surface est souillée, contaminée…

Documentation utile

Organisation internationale de normalisation

Normes EN ISO Série 14644

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés

- NF EN ISO 14644-1:1999
- NF EN ISO 14644-2:2000
- NF EN ISO 14644-3:2006
- NF EN ISO 14644-4:2001
- NF EN ISO 14644-5:2004
- NF EN ISO 14644-6:2007
- NF EN ISO 14644-7:2004
- NF EN ISO 14644-8:2006

- ***Partie 1 : classification de la propreté de l'air.***
- ***Partie 2: Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1***
- ***Partie 3 : méthodes d'essai***
- ***Partie 4 : conception, construction et mise en fonctionnement***
- ***Partie 5 : exploitation***
- ***Partie 6 : vocabulaire***
- ***Partie 7 : dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements)***
- ***Partie 8 : classification de la contamination moléculaire aéroportée***

- Définitions, méthodes d'essais

Contaminations croisées

- La prévention de la contamination croisée impose des équipements et installations dédiées en cas de risque toxique.
- Dans des cas exceptionnels, le principe de campagnes de production peut être utilisé si des précautions spécifiques ont été prises et qu'une analyse des risques réalisée.

PIC/S

22. In order to minimise the risk of cross-contamination, facilities should be dedicated. Rooms should be provided for hazardous products e.g. cytostatics, penicillins, biologicals, radiopharmaceuticals and blood products. In exceptional cases the principle of campaign working may be acceptable, provided that specific precautions are taken and the necessary risk assessments have been performed.

Contamination croisées

- Les locaux sont dédiés

- Cas des anticorps monoclonaux …..

Pour ces préparations contenant des substances dangereuses, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises en termes de validations préalables et d'application des procédures de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et des matériels utilisés.

Contamination croisées

- Quelles solutions ?
  - Analyser le risque
  - Une enceinte confinée dédiée

Validation du procédé aseptique

55. Process validation of aseptic procedures should be performed by using broth or a similar nutrient media to simulate the aseptic procedure (media fills) and should be performed initially as well as subsequently on a regular basis, according to the risk, and whenever significant modifications have been made to the equipment or to the process. The process simulation test should imitate as closely as possible routine aseptic procedures (i.e. manipulations that are normally conducted) and include the nutrient medium should be selectivity, clarity, concentration medium.

PIC/S

- Validation initiale du procédé
- Requalification périodique
- Chaque fois que modification de l'équipement ou du procédé

Formation Personnel

- Personnel de production
- Personnel de nettoyage
- Personnel de manutention

- Formation spécifique
  - Nature des produits toxiques
  - Risques
  - Moyens de protection
- Habillage adapté à la protection

Formation du personnel Evaluation

PIC/S

- Personnel Responsable et de supervision
  - Compétences théoriques et pratiques fabrication des médicaments stériles
  - Microbiologie
  - Préparations aseptiques compétences techniques :
    - Conception
    - CTA (HVAC)
    - Equipements…/…
- Personnel de production
- Formation spécifique préparations stériles
  - Bonnes Pratiques
  - Microbiologie
- Formationspécifique
  - Préparation aseptique
  - Evaluation *Media Fill Test: (fréquence à documenter)*

Formation Personnel Evaluation

⟨797⟩

- Le personnel doit être formé et compétent.
- Non seulement sur la fabrication des médicaments stériles mais également sur la qualité chimique, les contrôles…/…

- La formation et l'évaluation du personnel à la préparation des médicaments stériles est obligatoire
  - Evaluation par examen écrit + *media fill test*
  - En cas d'échec, le personnel est immédiatement reformé et réévalué pour correction des défaillances

Evaluation du personnel

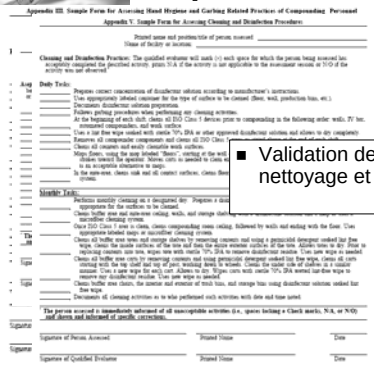
- Media Fill Test *(test de remplissage aseptique)*

⟨797⟩

Conditions

- Chaque manipulateur
  - Validation Initiale
  - Revalidation périodique
    - 6 mois (risque élevé)
    - 1 an (risques faibles et moyen)
- Procédure décrite pour chaque niveau de risque

Support écrit de validation du personnel- outils



- Validation des techniques de nettoyage et désinfection

⟨797⟩

Formation Personnel (cytotoxiques)

⟨797⟩

- Full training for all personnel compounding hazardous drugs
  - Storage
  - Handling
  - Disposal of the drug
- Training verification
  - prior compounding
  - Tested at least annually
  - Documented
- Overview of hazardous drugs (mutagenic teratogenic carcinogenic properties)

- Contents
  - Safe aseptic manipulation practice
  - Negative pressure technique when utilizing BSC or CACI
  - Correct use of Close system transfer devices
  - Containment Cleanup, disposal procedure and procedures for breakage and spill
  - Treatment of personnel contact and inhalation exposure

Evaluation

⟨797⟩

contamination chimique de surface

- Fréquence:
  - Initiale
  - Au moins tous les 6 mois

Localisation
- *surfaces de travail (PSB ou Isolateur)*
- *paillasses (preparation terminée)*
- *Zones adjacentes (sol)*
- *Zones d'administration aux patient*

Si contamination détectée
- Recherche d'identification de la cause
  - Documenter
  - Confiner
- Reformation
  - nettoyage (savo
  - Améliorer les éq

Amélioration des équipements:
- Evacuation air à 100% à l'extérieur
- Utiliser des systèmes clos
- Réévaluaer les équipements (PSB ou Isolateur)

Libération pharmaceutique du lot

- Mise en oeuvre

Lot	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple : une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commencée consécutivement un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.
Libération	Décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.
Dossier de lot	Élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en œuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.

- *Les résultats des contrôles d'environnement sont pris en compte dans la libération du lot*
- *Interne en pharmacie ?*