

Production de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur : exemple du bromure de pancuronium

R. Guillotel¹, S. Hyvert¹, A. Martelin¹, S. Filali¹, C. Merienne¹, F. Pirot¹, C. Pivot¹

¹Service Pharmaceutique, Plateforme FRIPHARM, Groupement Hospitalier Centre, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

COM20-62704



Hospices Civils de Lyon

GERPAC
GROUPE D'ÉVALUATION ET DE RECHERCHE SUR
LA PROTECTION EN ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE

Introduction



La **pandémie COVID** a profondément affecté l'efficacité des moyens de production et de distribution de médicaments.



La **hausse de consommation** → **tension d'approvisionnement** des Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeurs **dont les curares** utilisés en réanimation.



Possible pénurie : la COMEDIMS, la Direction et le Collèges de spécialités ont **sollicité l'unité pour la fabrication de préparations injectables de curares**.



Objectif

**Développer la production
d'une solution injectable de bromure
de pancuronium**

Matériels & Méthodes

Développement d'une
préparation
hospitalière de
bromure de
pancuronium
injectable

1 Analyse de
faisabilité

Etape de l'analyse

Réglementaire

Clinique

Pharmaceutique

Technique

Contrôles & Stabilité

Principales problématiques

Spécialité + contexte tension
d'approvisionnement

Posologie vu avec les
réanimateurs + volume non
extractible

Bromure de pancuronium
thermosensible

Toxicité de catégorie 3 du
Bromure de pancuronium

Pas de monographie
française ou européenne

Solutions et décision finale

Accords de production
ANSM

Flacons de 12mg / 6mL

Pas d'autoclavage possible
Production sous isolateur

Port de masque à cartouche
FFP3

Développement + Validation
des méthodes de dosage

Analyse de risque

2 AMDEC

Par période

Pré-production

Production

Post-production

Nombre d'étapes

6 étapes

10 étapes

9 étapes

Indice de criticité (IC)

24 à 180

12 à 324

12 à 324

IC total : 3144
IC moyen : 126
IC max : 324

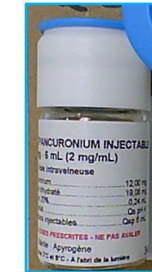
Discussion/ Conclusion



L'analyse de faisabilité & l'analyse de risque ont été favorables



Formulation développée → à partir d'une spécialité existante.



Les étapes de FAB → pesée sous hotte à flux laminaire, mélange en zone à atmosphère contrôlée de classe B, filtration en ZAC classe A et répartition/bouchage/sertissage sous isolateur. Le PF était miré, étiqueté, encartonné et stocké entre 2 et 8°C.

→ **Les lots** comprenaient 545 à 1090 flacons de 6 mL chacun.



CTRL physico-chimiques → aspect macroscopique, essai d'étanchéité des flacons, pH, osmolalité, comptage de particules invisibles, essai d'uniformité des préparations et de teneur par chromatographie liquide haute performance.

CTRL microbiologiques → endotoxines bactériennes, essai de stérilité et ensemencement de flacons Bact/alert.

→ Sur les **5000 unités** produites et contrôlées, **100 % des lots conformes**.

SOS → La production réalisée entre le 23 avril et le 14 mai 2020, constitution d'un stock préventif