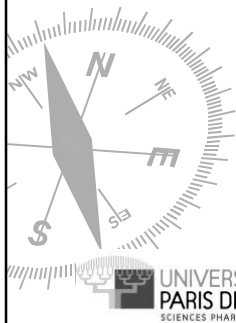


Bonnes Pratiques de Préparations Préparations stériles

D.Brossard

HOIPHARM
Mai 2008 Bordeaux



UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES



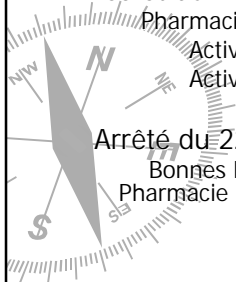
BPP Contexte Réglementaire

Loi du 8-12-1992
Définition des préparations
hospitalières

Loi du 1-07-1998
Déclaration des préparations

Décret du 26-12-2000
Pharmacie à usage intérieur
Activités obligatoires
Activités optionnelles

Arrêté du 22-06-2001
Bonnes Pratiques de
Pharmacie Hospitalière



**Bonnes Pratiques de
Préparation**
Initiées au siècle dernier
BPPrH BPPHO BPP

Consultations publiques :
Juillet 2002
Mai 2007
Signature novembre 2007



BPP Sommaire

- ▶ Préambule
- ▶ Glossaire
- ▶ Généralités :
 - Préparation
 - Contrôle
 - Gestion Qualité
 - Gestion anomalies...
 - Sous-traitance
- ▶ Lignes Directrices :
 - Produits stériles**
 - Produits à risque**
 - Recherche biomédicale
 - Radiopharmaceutiques
- ▶ Annexes

BPP Champ d'application

OUI

Hôpital et Officine
Préparations
officinales, magistrales
et hospitalières
Petites séries **<300
unités/lot**
(Autorisation préalable)

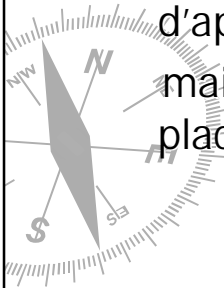
NON

Déconditionnement pour
aide à l'administration

Séries relevant d'une
échelle industrielle
(BPF Industrielles)

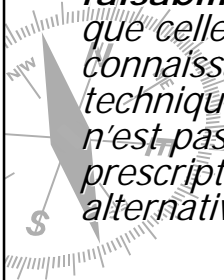
Application

- ▶ BPP : **Opposabilité** du document
- ▶ Pas de mesures transitoires d'application
mais calendriers usuels de mises en place par l'inspection



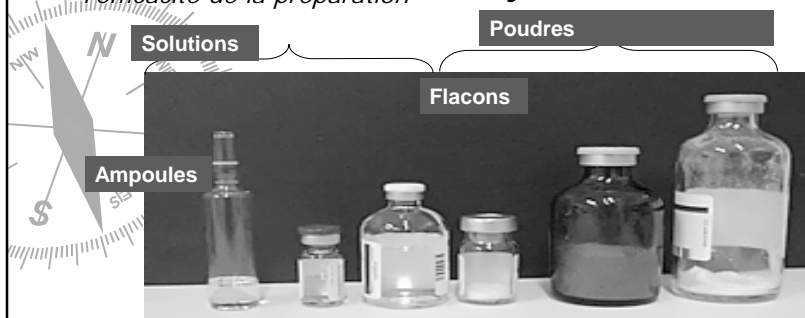
Préparation - Faisabilité

- ▶ *Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède **les moyens appropriés** pour la fabriquer et la contrôler.*
- ▶ *Le pharmacien a la **responsabilité de décision** de réalisation des préparations. **Il en apprécie la faisabilité.** Il refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.*



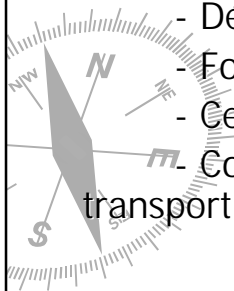
Spécialités comme matières premières

- ▶ **Le déconditionnement** d'une spécialité pharmaceutique ne doit être envisagé qu'après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de la préparation
- ▶ **Dans le cas de préparations injectables** (nutrition parentérale, médicaments cytotoxiques ou autres), il est préférable de réaliser les préparations à partir **des spécialités pharmaceutiques injectables**.



Sous-traitance

- ▶ Préparations, Contrôles, Transport
- ▶ Contrat de sous-traitance :
 - Rôles du prestataire et du bénéficiaire
 - Annexe technique
 - Délais
 - Formes pharmaceutiques
 - Certificat d'analyse
 - Coordonnées du prestataire réalisant le transport



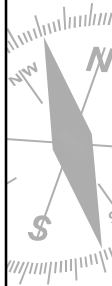
Lignes Directrices particulières

MEDICAMENTS STERILES

- 1-Principes
- 2-Procédés de fabrication
- 3-Niveaux de risques
- 4- Locaux et équipements
- 5-Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement
- 6-Personnel
- 7-Préparation
- 8-Contrôle de qualité

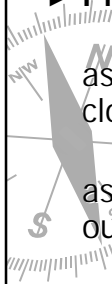
MEDICAMENTS TOXIQUES

- 1-Principes
- 2-Personnel
- 3-Locaux
- 4-Matériel
- 5-Préparation
- 6-Conditionnement
- 7-Etiquetage
- 8-Contrôle
- 9-Transport
- 10-Rejets et déchets
- 11-Gestion des anomalies et des réclamations
- 12-Documents



Procédés de fabrication

- ▶ **Stérilisation terminale**
 - ▶ **Filtration stérilisante**
 - ▶ **Préparation aseptique:**
 - Préparation aseptique en système clos.
 - Préparation aseptique en système ouvert.
- ▶ Méthode de choix
 - ▶ Conformité du lot de filtre garantie par le fournisseur
 - ▶ Définition des procédés



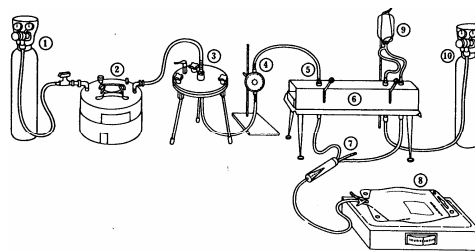
Définition de la préparation aseptique en système clos

« **Procédé de répartition aseptique** permettant le prélèvement et le transfert d'un produit 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, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement. »



Définition de la préparation aseptique en système ouvert

- ▶ Dès lors qu'une des étapes de préparation n'est pas réalisée en système clos
- ▶ Filtration stérilisante
- ▶ Contenants intermédiaires :
 - qualité microbiologique
 - absence d'endotoxines bactériennes



Niveaux de risques

- ▶ **RISQUE MICROBIOLOGIQUE** (filtration stérilisante et préparation aseptique) :

Risque pour la préparation et pour le patient
Ligne directrice Produits stériles

Risque faible : préparation en système clos

Risque élevé : préparation en système ouvert

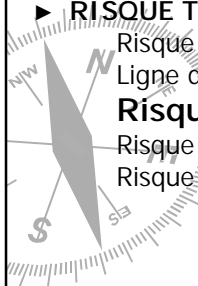
- ▶ **RISQUE TOXIQUE :**

Risque pour le manipulateur et pour l'environnement
Ligne directrice Produits à risque

Risque faible : formes liquides en système clos

Risque modéré : formes liquides en système ouvert

Risque élevé : formes pulvérulentes



Locaux et équipements : Définition des Z.A.C.

- ▶ Caractéristiques particulières des différentes ZAC :

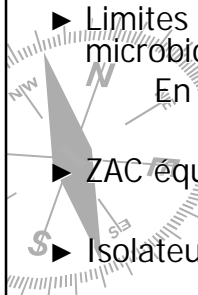
Au repos et en activité

- ▶ Limites recommandées de contamination microbiologique:


En activité

- ▶ ZAC équipée d'un flux d'air laminaire

- ▶ Isolateur

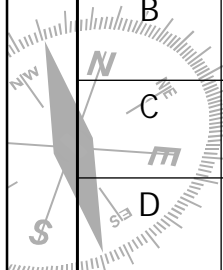


Qualité particulaire des ZAC



Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximum de particules /m ³ de taille supérieure ou égale à			
	0,5 µm	5µm	0,5 µm	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 5020 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

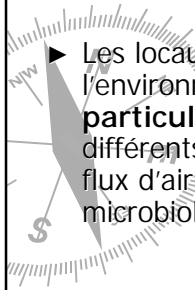
Qualité microbologique



Classe	Air Ufc/m ³	Boîte de Pétri Ufc/4h	Contact Ufc/plaque	Gant Ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	nd
D	200	100	50	nd

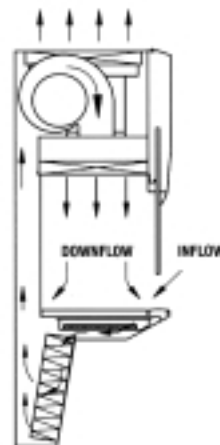
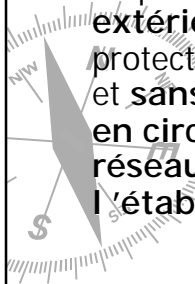
Produits stériles : Z.A.C. équipée d'un flux d'air laminaire

- ▶ Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de **locaux** dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) permet de répondre **aux classes d'empoussièrement définies dans le § 4.1.**
- ▶ Les locaux sont placés en **surpression** par rapport à l'environnement extérieur. **Une gradation de la qualité particulaire et microbiologique est respectée** entre les différents locaux afin que la zone de préparation située sous un flux d'air laminaire présente les qualités particulaire et microbiologique les plus élevées (**classe A**).



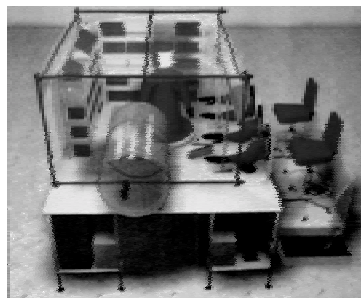
Produits toxiques : Postes de sécurité microbiologique

Les postes de sécurité microbiologique sont de type **vertical**, adaptés à la fabrication des produits à risque avec une **évacuation extérieure appropriée** à la protection de l'environnement et **sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement.**



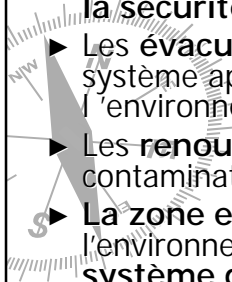
Isolateur

- ▶ « **Equipement clos** qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent. Il réalise **une barrière physique étanche** entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. »
- ▶ **Filtres HEPA en amont et en aval**
- ▶ **Paroi souple ou rigide**
- ▶ **Surpression ou dépression**
- ▶ **Enceinte stérilisée**



Produits toxiques : locaux

- ▶ Les locaux sont **dédiés à cette activité** de préparation de produits à risque, sauf exceptions justifiées.
- ▶ **Le système d'assurance de la qualité** mis en place permet d'assurer la protection du personnel, du produit et de l'environnement.
- ▶ **Les mouvements d'entrée et de sortie** des matières premières, des articles de conditionnement, des produits, du matériel et du personnel se font sans remettre en cause **la sécurité du dispositif de protection.**
- ▶ Les **évacuations d'eau et de fluides** disposent de système approprié pour éviter la contamination de l'environnement.
- ▶ Les **renouvellements d'air** sont suffisants pour éviter sa contamination.
- ▶ **La zone est en dépression** par rapport à l'environnement extérieur, **sauf en cas d'emploi d'un système de transfert étanche** à l'intérieur de la ZAC placée en surpression



Produits stériles : Critères de choix de la ZAC

Equipement	Zone de préparation	Environnement immédiat Risque faible	Environnement immédiat Risque élevé
Salle à atmosphère contrôlée avec HFAL	Classe A	Classe C	Classe B
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D	Classe D

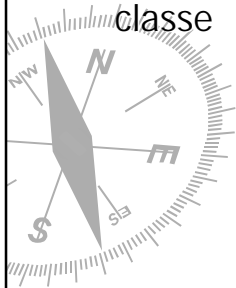
Produits toxiques : Critères de choix de la ZAC

EQUIPEMENT	ZONE DE PREPARATION	ENVIRONNEMENT IMMEDIAT RISQUE FAIBLE	ENVIRONNEMENT IMMEDIAT RISQUE ELEVE
Salle à atmosphère contrôlée avec HFAL	Classe A	Classe C	Classe B
Isolateur en surpression*	Classe A	Classe D	Classe D
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C	Classe C

* « Utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur »

Personnel Vêtements

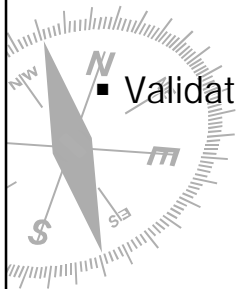
- Habillage spécifique selon la classe



Classe D	Cheveux/barbe couverts Vêtement protecteur normal
Classe C	Cheveux/barbe couverts Vêtement (veste +pantalon ou combinaison) serré poignet col montant Ne doit libérer ni fibres ni particules
Classe A/B	Cagoule / masque Gants stériles non poudrés Bottes stériles ou désinfectées Vêtement stérile ne doit libérer ni fibres ni particules + rétention des particules émises par l'opérateur

Assurance de la qualité

- Qualification des installations et équipements
→ Fréquence de contrôle d'air et de surface
- Plan de maintenance préétabli
- Validation des procédés de préparation



Validation préparation aseptique

Test de Remplissage Aseptique (TRA)

La validation des procédés de préparation aseptique doit comprendre **une simulation à l'aide d'un milieu de culture.**

Simulation : le plus proche possible des procédés et avec toutes les étapes

Cette simulation est répétée après toute modification importante de l'équipement et du procédé.

Périodicité du TRA

BPP : non décrite

Revalidations :

Nouvelle installation

Nouvel équipement

Changement / intervention majeure

Perte de maîtrise de procédé :

Non conformité sans explication d'un TRA

Contamination inexplicée lors d'analyse de tendance

Personnel Formation

- ▶ Le personnel reçoit une formation appropriée et évaluée (y compris le personnel de nettoyage et de maintenance des ZAC)
- ▶ **Produits toxiques :** Formation spécifique sur
 - nature des produits manipulés
 - risques encourus
 - dispositifs de protection adaptés
- ▶ Éléments d'hygiène et de microbiologie
- ▶ Personnel extérieur formé et surveillé

Produits toxiques : protection du personnel

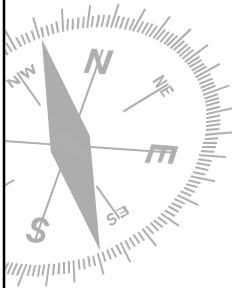
- ▶ La **protection des femmes enceintes** doit être assurée dans les conditions prévues par le droit du travail.
- ▶ L'**habillement et les équipements** doivent être adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru...
- ▶ **Une surveillance médicale** adaptée et régulière est mise en place...
- ▶ **Enregistrement des incidents**
- ▶ **Un kit de décontamination** et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place.

Chemoprotect® Spill Box
O kit completo para uma emergência



Conditionnement des préparations

- ▶ Présentation prête à l'emploi
 - perfuseur(ou dispositif d'administration) monté et purgé avec le solvant de dilution
 - dispositif d'administration sécurisé



Transport des préparations

- ▶ Les préparations sont transportées, notamment dans les unités de soins, dans des conditions ne présentant **aucun risque de contamination pour les personnes et l'environnement.**



- ▶ Chaque fois que cela est possible, **l'absence de contamination chimique du conditionnement est vérifiée**



Elimination des déchets

- ▶ Elimination conforme à la **réglementation en vigueur**
- ▶ Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans **des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés**
- ▶ Pas d'indications sur les modalités de destruction



Les bonnes pratiques de fabrication

Illustration de François Morel

