




Préparations stériles à l'hôpital Standards Internationaux


**UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES**
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES


S. Crauste-Manciet



Standards Internationaux

Préparation des médicaments stériles à l'hôpital

- Europe
- USA



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

Revision Bulletin

**<797> PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING—
STERILE PREPARATIONS**
2008 The United States Pharmacopeial Convention



Structure générale des documents



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

- Forme proche des BPP 2007
- **Principes généraux**
- 46 pages Annexe 1: 12 pages

Revision Bulletin

**<797> PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING—
STERILE PREPARATIONS**

2008 The United States Pharmacopeial Convention

- Document dédié à la préparation stérile
- 61 pages
- **Eléments très précis encadrant la préparation**
- Considère également la préparation infirmière



Angle d'approche différent



«Universel»

- Hiérarchisation des procédés
≈ BPF industrielles ≈ BPP
≈ Pharmacopée Européenne
- Stérilisation dans le conditionnement final risque << préparation aseptique

<797>

«Pragmatique»

- Préparation aseptique
- Stérilisation dans le conditionnement final de matières premières non stériles : haut risque microbiologique ...



Angle d'approche différent



<797>

- Hiérarchisation des procédés
≈ BPF industrielles ≈ BPP
≈ Pharmacopée Européenne
- Stérilisation dans le conditionnement final risque << préparation aseptique

- Préparation aseptique
- Stérilisation dans le conditionnement final de matières premières non stériles : haut risque microbiologique ...



Risques microbiologiques



Haut risque microbiologique

- Préparation dans un environnement non contrôlé...
- Préparations /produits à risque microbiologique élevé
 - Mélanges de NP (mélanges de plusieurs constituants, produits favorisant la croissance microbiologique)
 - Epidurales et solutions cardioplégiques (voie)
 - Diffuseurs, dispositifs ambulatoires (durée d'administration et température)
 - Poches, seringues, solution d'irrigation (durée d'administration, produits favorisant la croissance microbiologique)
 - Collyres (produits favorisant la croissance microbiologique)



Angle d'approche différent



- Hiérarchisation des procédés
≈ BPF industrielles ≈ BPP
≈ Pharmacopée Européenne
- Stérilisation dans le conditionnement final risque << préparation aseptique

⟨797⟩

- Préparation aseptique
- Stérilisation dans le conditionnement final de matières premières non stériles : haut risque microbiologique ...



Niveaux de risques microbiologiques

⟨797⟩

Risque Faible

- ≈ procédé clos des BPP en ZAC
- mais impliquant au maximum 3 produits solvant inclus et 2 "ponctions"

Risque Moyen

- ≈ procédé clos des BPP en ZAC mais impliquant plus de 3 produits mélanges complexes (ex: nutrition parentérale/series)

Risque Elevé

- Procédé avec stérilisation terminale
- Utilisant des MP/ DM non stériles
- ou des MP stériles exposées environnement qualité insuffisante pendant > 1heure



Angle d'approche différent



<797>

- Hiérarchisation des procédés
≈ BPF industrielles ≈ BPP
≈ Pharmacopée Européenne
- Stérilisation dans le conditionnement final risque << préparation aseptique

- Préparation aseptique
- Stérilisation dans le conditionnement final de matières premières non stériles : haut risque microbiologique ...



Utilisation d'environnements contrôlés (ZAC)



Caractérisation des ZAC Classification particulaire



=BPP <797>

Classe ISO	Au repos		En activité	
	Nombre maximal de particules /m ³ de taille supérieure ou égale à		Nombre maximal de particules de taille ≥0.5 µm	
	US FD 209E 0,5 µm	5µm	ISO (/m ³) 0,5 µm	US FS 209E (/pied ³) 5µm
3 A	3520	20	3520	20
4 B	3520	20	352 000	10 000
5	3520	20	3520	100
6 C	352 000	2900	352 000	29 000
7	352 000	2900	352 000	10 000
8	352 000	2900	3 520 000	100 000



Environnements de fabrication

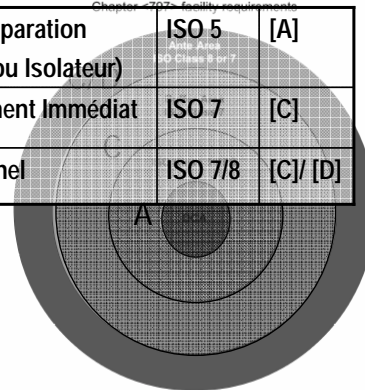


<797> ■ Préparations stériles
classe ISO 5

- Stérilisation conditionnement final
 - Préparation: classe D
 - Remplissage: classe C
 - Risque microbiologique inhabituel: classe A
- Préparation aseptique
 - quelque soit le procédé

Conceptual representation of USP Chapter <707> facility requirements

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



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



Equipements de fabrication Isolateur



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»

35. 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.

- Transfert étanche



Equipements de fabrication Isolateur 〈797〉

Compounding Aseptic Isolator (CAI)—A form of isolator specifically designed for compounding pharmaceutical ingredients or prepara-

Conception telle qu'elle permet de maintenir un environnement aseptique durant les phases de préparation et transfert de matériel.

Air entrant filtré sur HEPA minimum.
the air has first passed through a microbially retentive filter (HEPA minimum).²

Compounding Aseptic Containment Isolator (CACI)

Compounding Aseptic Isolator (CAI)

Compounding Aseptic Containment Isolator (CACI)—A compounding aseptic isolator (CAI) designed to provide worker protection from expo-

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.

Dans le cas de la préparation de substances volatiles, l'évacuation de l'air doit être assuré par un système de ventilation approprié

pared, the exhaust air from the isolator should be appropriately removed by properly designed building ventilation.



Equipements de fabrication Postes de sécurité



〈797〉

- *Caractéristiques dans la NIOSH Alert 2004*

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



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.



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.



Environnements de fabrication *Dérogations aux exigences d'environnement*



<797>

- Préparations stériles classe ISO 5

- 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 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.



Caractérisation des ZAC Paramètres Physiques



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

Valeurs minimales

<797>	Taux renouvellement d'air (vol/h)	Cas particulier <i>Préparations toxiques</i>	Taux renouvellement d'air (vol/h)	P° différentielle (Pa)
ISO 7	>30	Isolateur (CACI) en Zone Non contrôlée	>12	Mini - 2,5



Contrôle physiques de (re)qualification



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

<797>



Contrôles physiques de routine



■ Fréquence

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



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

Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes 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)
	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



Contrôles microbiologiques des ZAC



	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



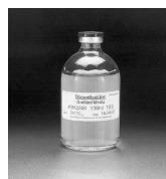
Qualification : Validation du procédé aseptique

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 use of the nutrient medium should be non-selective, clarity, concentration and pH of the medium.



■ ≈ BPP

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





Niveaux d'Action – contamination microbiologique

<797>

Prélèvements actifs d'air

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

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

†Guidance for Industry—Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice—US HHS, FDA September 2004.

Prélèvements surfaces

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



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 than 30 minutes following the start of any surface cleaning activity, and after each shift, after each shift when surface contamination is known or 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...



Durée de conservation microbiologique des spécialités



The in-use expiry date of any bulk solution used as an ingredient (e.g. a bag of parenteral infusion or a vial of cytotoxic agent) should be justified. Any containers of unpreserved products used as starting materials should not be used beyond 24 hours after first opening. They should be protected against contamination or deterioration at all times.

Utilisation limitée à 24h des solutions sans conservateur après ouverture [spécialités, solutions de perfusion...]



Durée de conservation microbiologique des préparations

- en l'absence d'essai de stérilité

⟨797⟩

<i>Risque</i>	T° amb.	Froid +2 à +8°C	Congelation -10 à -25°C
FAIBLE	48 heures	14 jours	45 jours
MOYEN	30 heures	9 jours	45 jours
HAUT	24 heures	3 jours	45 jours

- Attention durée de stabilité physico- chimique à documenter



Formation du personnel Evaluation



- 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

Appendix III. Sample Form for Assessing Hand Hygiene and Garbing Related Practices of Compounding Personnel

Appendix V. Sample Form for Assessing Cleaning and Disinfection Procedures

Printed name and position/title of person assessed: _____
 Name of facility or location: _____

E _____

Cleaning and Disinfection Practices: The qualified evaluator will mark (✓) each space for which the person being assessed has acceptably completed the described activity, print N/A if the activity is not applicable to the assessment session or N/O if the activity was not observed.*

Daily Tasks:

- Prepares correct concentration of disinfectant solution according to manufacturer's instructions.
- Uses appropriately labeled containers for the type of surface to be cleaned (floor, wall, production bins, etc.).
- Documents disinfectant solution preparation.
- Follows garbing procedures when performing any cleaning activities.
- At the beginning of each shift, cleans all ISO Class 5 devices prior to compounding in the following order: walls, IV bar, returned components, and work surface.
- Uses a lint free wipe soaked with sterile 70% IPA or other approved disinfectant solution and allows to dry completely.
- Removes all compounding components and cleans all ISO Class 5 surfaces.
- Cleans all counters and easily cleanable work surfaces.
- Mops floors, using the mop labeled "floors", starting at the wall and moving toward the operator. Moves carts as needed to clean entire area. If mop is an acceptable alternative to mops.
- In the same area, cleans sink and all contact surfaces; cleans floor system.

Monthly Tasks:

- Performs monthly cleaning on a designated day. Prepares a disinfectant solution appropriate for the surfaces to be cleaned.
- Cleans buffer area and ante-area ceiling, walls, and storage shelving with a disinfectant solution that is dry or uses a microfiber cleaning system.
- Once ISO Class 5 area is clean, cleans compounding room ceiling, followed by walls and ending with the floor. Uses appropriate labeled mops or microfiber cleaning system.
- Cleans all buffer area totes and storage shelves by removing contents and using a peracetic acid detergent soaked lint free wipe, cleans the inside surfaces of the tote and then the entire exterior surfaces of the tote. Allows totes to dry. Prior to replacing contents into tote, wipes tote with sterile 70% IPA to remove disinfectant residue. Uses new wipe as needed.
- Cleans all buffer area carts by removing contents and using peracetic acid detergent soaked lint free wipe, cleans all carts starting with the top shelf and top of post, working down to wheels. Cleans the under side of shelves in a similar manner. Uses a new wipe for each cart. Allows to dry. Wipes carts with sterile 70% IPA wetted lint-free wipe to remove any disinfectant residue. Uses new wipe as needed.
- Cleans buffer area chairs, the interior and exterior of trash bins, and storage bins using disinfectant solution soaked lint free wipe.
- Documents all cleaning activities as to who performed such activities with date and time noted.

* The person assessed is immediately informed of all unacceptable activities (i.e., spaces lacking a Check mark, NA, or N/O) and shown and informed of specific corrections.

Signature: _____
 Signature of Person Assessed: _____ Printed Name: _____ Date: _____

Signature: _____
 Signature of Qualified Evaluator: _____ Printed Name: _____ Date: _____

<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 contamination chimique de surface

<797>

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

Localisation

surfaces de travail (PSB ou Isolateur)
paillasse (preparation terminée)
Zones adjacentes (sol)
Zones d'administration aux patient

Si contamination détectée

- Recherche d'identification de la cause
 - Documenter
 - Confiner
- Reformation
 - nettoyage (savon)
 - Améliorer les éq

Amélioration des équipements:

Evacuation air à 100% à l'extérieur
Utiliser des systèmes clos
Réévaluer les équipements (PSB ou Isolateur)



Conclusion



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

■ Valeurs guides de fréquences
de suivi des paramètres
physiques et microbiologiques
des ZAC

Revision Bulletin

**<797> PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING—
STERILE PREPARATIONS**

2008 The United States Pharmacopeial Convention

■ Mise en oeuvre de l'évaluation
de la formation y compris
l'utilisation de TRA



Conclusion autres sources utiles



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

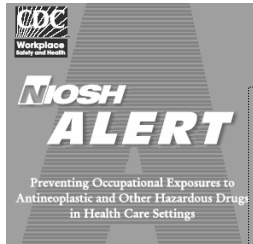
- **Partie 1 : classification de la propreté de l'air.**
- **Partie 2: Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1**
- **Partie 3 : méthodes d'essai**
- **Partie 4 : conception, construction et mise en fonctionnement**
- **Partie 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



Conclusion autres sources utiles - Cas particulier des toxiques

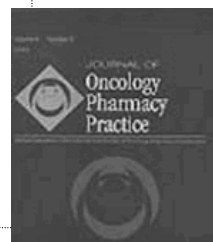
■ NIOSH Alert 2004



ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs

Am J Health-Syst Pharm 2006;63:1172-93

- Liste des produits toxiques
- Descriptifs détaillés
 - Equipements protection collective (postes de sécurité)
 - Equipements de protection individuelle
 - Procédures de protection en fonction des phases
 - Réception
 - Fabrication
 - Administration



**ISOPP Standards of Practice -Safe handling of cytotoxics
Volume 13 Supplement - 2007**