

Analyse des non-conformités des préparations stériles injectables suite au contrôle analytique libérateur dans une unité de reconstitution centralisée



Teytaud M¹, Haverlan AS¹, Deljehier T¹, Dessane B¹, Bonnin M¹, Legeron R^{1,2}, Xuereb F^{1,2}, Breilh D^{1,2}

¹ Pharmacie du Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

² Laboratoire de Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Inserm U1034, Université Bordeaux Segalen



Introduction

La pharmacie du CHU de Bordeaux produit en moyenne 52000 préparations par an, comprenant des cytotoxiques, des anticorps monoclonaux et des anti-infectieux injectables. Dans le souci de sécuriser la production, le contrôle analytique sur le produit fini est réalisé en complément du double contrôle visuel en cours de fabrication. L'objectif de l'étude est à la fois d'évaluer l'efficacité de la stratégie de contrôle et d'identifier les causes des non conformités (NC) retrouvées à l'issu du contrôle analytique.

Matériel et Méthode

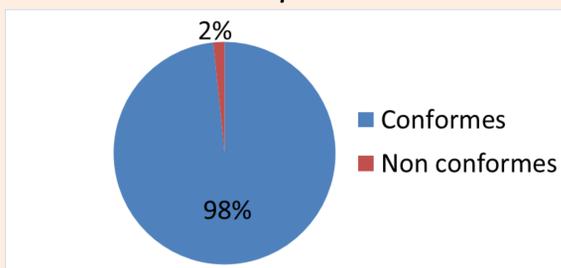
- Dosages réalisés par chromatographie liquide couplée à un détecteur UV/VIS à barrettes de diodes (HPLC-UV/Visible), sur colonnes chromatographiques ou par FIA (Flow Injection Analysis).
- Les méthodes de dosage sont validées selon les normes ICH Q2 R1 (CV% <2%; exactitude comprise entre [98%;102%])
- Le suivi qualité du système HPLC-UV est assuré de manière bimensuelle par le passage de contrôles qualités (QC) et une recalibration est réalisée en cas de non conformité des QCs .
- Critères de conformité:
 - quantitatif: concentration mesurée comprise dans un intervalle de $\pm 15\%$ de la valeur théorique
 - qualitatif: principe actif identifié conforme à la préparation (concordance du spectre aux spectres de référence en bibliothèque)
- NC analytiques tracées informatiquement et analysées sur une période de 3 mois

Résultats

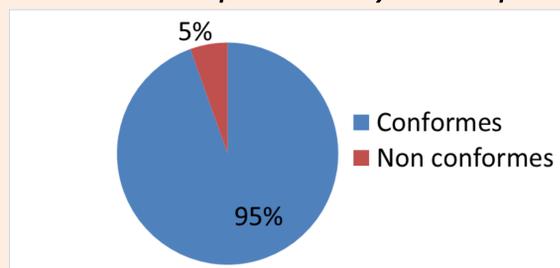
Données générales de l'étude

Nombre total de préparations dosées	5865
-Cytotoxiques	3835 (65,4%)
-Anti-infectieux (AI)	2030 (34,6%)
Nombre totale de NC analytiques	243 (4,1%)

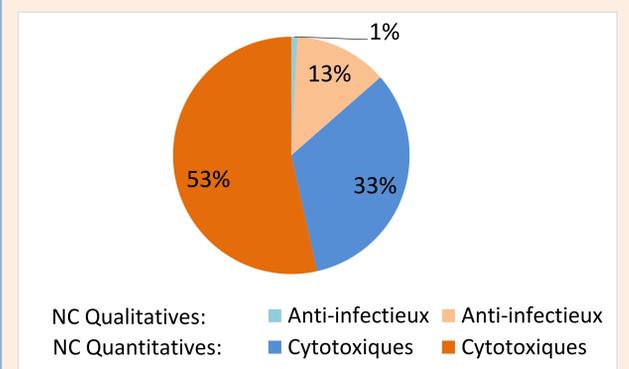
Part des NC pour les AI



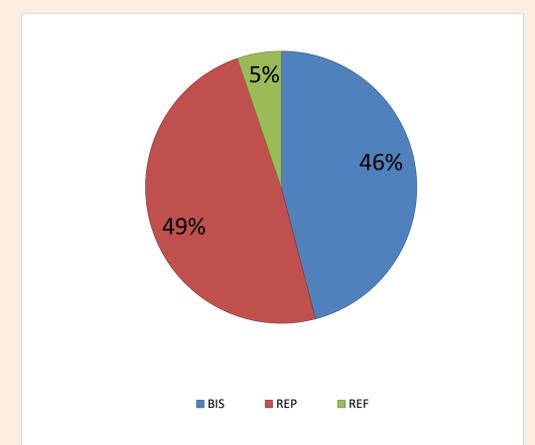
Part des NC pour les cytotoxiques



Nature des NC



Focus sur les étiologies des NC quantitatives

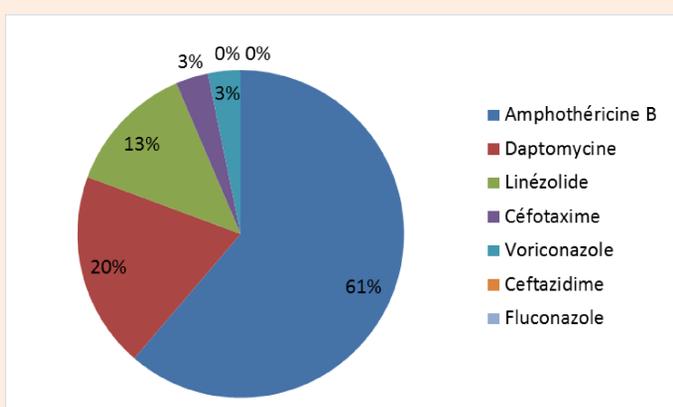


BIS: préparation conforme suite au redosage du 1^{er} prélèvement

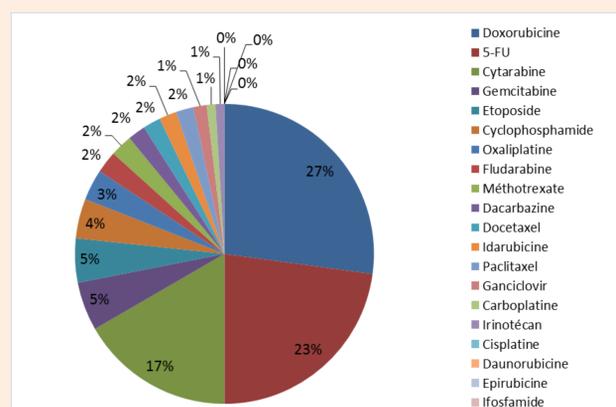
REP: préparation conforme suite au dosage du re-prélèvement (après homogénéisation)

REF: préparation conforme suite au dosage de la refabrication

Répartition des NC par DCI d'AI



Répartition des NC par DCI de cytotoxiques



Conclusion:

- Cette étude met en évidence que le double contrôle visuel en cours de fabrication assure un taux de préparations conformes > 99% (99,83%). En effet, le contrôle analytique a été essentiel dans la détection de 10 préparations non conformes qui auraient pu avoir un impact clinique significatif.
- Les NC qualitatives sont liées à manque de spécificité connu de l'identification spectrale UV-VIS (ex: daunorubicine /doxorubicine)
- Afin de limiter les NC analytiques quantitatives et d'accélérer la libération des préparations, des mesures correctives ont été mises en place :
 - l'ensemble de l'équipe hospitalière a été sensibilisée à la nécessité d'une homogénéisation efficace des préparations ainsi qu'au bon usage de la chaîne HPLC-UV/VIS,
 - les modalités de reconstitution et de dissolution de certains AI ont été redéfinies pour harmoniser les pratiques de préparation,
 - volume moyen des poches de solvant reparamétré dans le logiciel de prescription pour le calcul des concentrations théoriques.