

# Optimisation du procédé de fabrication

## de préparations hospitalière de ganciclovir basée sur la méthode AMDEC

D. Salmon<sup>1,2</sup>, AL. Yailian<sup>1</sup>, T. Novais<sup>1</sup>, F. Gervais<sup>1</sup>, L. Roussel-Berlier<sup>1</sup>,  
F. Pirot<sup>1,2</sup>, C. Pivot<sup>1</sup>,



<sup>1</sup>Service Pharmaceutique, Plateforme FRIPHARM, Groupement Hospitalier Centre, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

<sup>2</sup>Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, UMR 5305, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard Lyon 1

### Contexte

Nous réalisons des préparations hospitalières de solution injectable de ganciclovir (50mg/100mL, 75mg/100mL, 100mg/100mL et 200mg/100mL) utilisées en dose-banding. Ces préparations sont réalisées par dilution de la quantité appropriée de spécialité injectable de ganciclovir reconstituée dans 4,5 litres de sérum physiologique (NaCl 0.9%) dans une poche EVA souple. Un transfert aseptique automatisé permet ensuite de conditionner la solution en unités de prise de 100mL. Suite à une série de non-conformités détectées au contrôle du produit final concernant l'essai des particules non visibles, il a été décidé de réévaluer le procédé de fabrication de cette préparation.

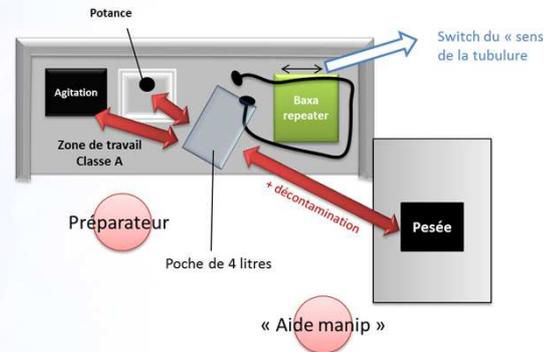


Figure 1 : Mode de fabrication initial constaté.

### Objectifs

L'objectif de ce travail est de proposer un nouveau procédé de fabrication des solutions injectables de ganciclovir (i) incluant une filtration stérilisante terminale et (ii) réduisant les risques de contaminations microbologique et particulaire. La mise en place de ce nouveau procédé de fabrication permettra de réduire le nombre de non conformités et l'impact économique des refus de lot.

### Méthode

Une analyse des modes de défaillance de leur effet et de leur criticité (AMDEC) a été menée sur l'ancien procédé de fabrication après examen des instructions relatives à ces préparations. Une observation de la fabrication par un pharmacien extérieur à l'unité de préparation complétait l'évaluation du procédé afin d'identifier les contraintes techniques en conditions réelles. Une analyse de faisabilité incluant une analyse AMDEC du nouveau procédé de fabrication a ensuite été menée afin d'en valider la mise en place.

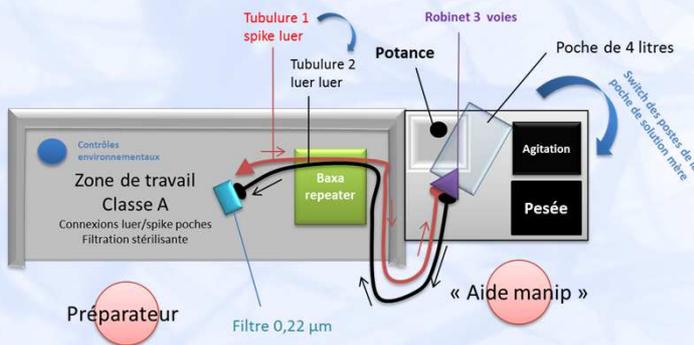


Figure 1 : Nouveau mode de fabrication proposé suite à l'AMDEC

### Résultats

L'indice de criticité (IC), calculé sur la base de (i) la fréquence, (ii) la gravité et (iii) la détectabilité des différentes étapes du procédé de fabrication initial a permis de mettre en évidence et de prioriser les points à améliorer. Le passage d'un conditionnement final par transfert aseptique (*indice de criticité : 135*) à une filtration terminale de la solution en système clos (*indice de criticité : 18*) a été implémentée dans le nouveau procédé de fabrication. De plus, l'excursion hors flux laminaire (classe A) en cours de procédé de la poche contenant la solution mère, impliquant un risque non détectable de contamination du produit par les désinfectants (*indice de criticité: 405*, soit l'étape la plus critique du mode de fabrication initial) a pu être supprimée. En retour, l'agitation et la mise en potence de la poche de solution mère ont été délocalisées hors de la hotte à flux laminaire via l'utilisation d'un robinet « 3 voies » luer-lock permettant (i) de rester en circuit clos et sécurisé et (ii) d'augmenter considérablement la surface de travail en classe A disponible pour les opérations à risque. L'implémentation de contrôles microbiologiques de l'environnement en cours de fabrication dans cette zone en classe A à l'ergonomie optimisée a permis d'améliorer la détectabilité de toutes les étapes à risque de contamination microbologique.

Finalement, une étape de contrôle physicochimique en cours de fabrication pourra être ajoutée afin d'améliorer la sécurité et la qualité du produit final.

### Conclusion

La méthode AMDEC est un outil simple et puissant d'analyse de faisabilité et d'optimisation des procédés de fabrication. Elle permet de sécuriser le circuit des préparations hospitalières à risque telles que les solutions injectables.

Contact: [damien.salmon01@chu-lyon.fr](mailto:damien.salmon01@chu-lyon.fr)

Communication affichée n°343 - Congrès HOIPHARM 18, 19 et 20 mai 2016 (Clermont-Ferrand)

