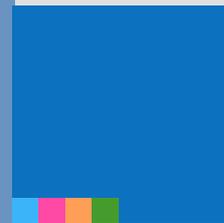


Hôpitaux Universitaires de Genève

Pr Pascal BONNABRY
Pharmacien-chef

PRODUCTION DE MÉDICAMENTS À L'HÔPITAL



HUG  
Hôpitaux Universitaires de Genève

 **UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DES SCIENCES
Section des sciences
pharmaceutiques

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- Connaître les raisons de fabriquer des médicaments au sein d'une pharmacie hospitalière
- Connaître les grands principes des règles de bonnes pratiques de fabrication
- Avoir compris le fonctionnement et l'usage des équipements de production aseptique
- Connaître les principales missions du laboratoire de contrôle-qualité

LA FABRICATION

- Sélection et développement des produits à fabriquer
- Achat, analyse et stockage des matières premières
- Production
- Analyse du produit fini
- Libération, stockage et distribution du produit

RAISONS DE FABRIQUER

- Médicaments non disponibles
- Disponibles, mais sous une forme inadaptée
 - Dosage
 - Risque d'erreur de préparation
 - Risque de contamination microbienne
- Toxiques
- En cours de développement (essais cliniques)
- Utilisation de ressources locales (médicaments traditionnels)

DE L'INDIVIDUALISÉ À LA SÉRIE

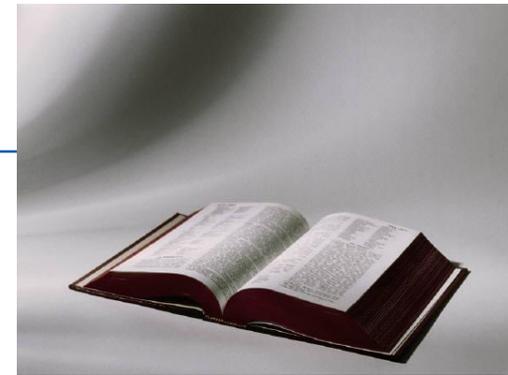
- **Individualisé**
 - «à la carte», selon besoins de la clinique
 - pour un ou plusieurs patients donnés
 - composition variable
- **En série**
 - fabrication de lots constitués d'un certain nombre d'unités
 - composition fixe
 - rôle d'«industrie interne»
 - stockage et distribution

DU NON STÉRILE AU STÉRILE

- **Fabrication non stérile**
produits finaux non stériles
- **Fabrication aseptique**
produits fabriqués sous flux laminaire ou
isolateurs à partir de produits stériles, sans
stérilisation finale (mais filtration stérilisante
possible)
- **Fabrication stérile**
produits fabriqués dans des locaux
aseptiques, avec stérilisation finale

CONDITIONS DE PRODUCTION

- Pouvoir garantir une qualité irréprochable, de manière constante pour chaque produit et pour chaque lot fabriqué
- ⊗ Nécessité d'avoir une organisation qui suit des règles précises
- ⊗ **Bonnes pratiques de fabrication (BPF)**
Good manufacturing practices (GMP)



■ En Suisse...

■ **PIC/S** (ou BPF CEE)

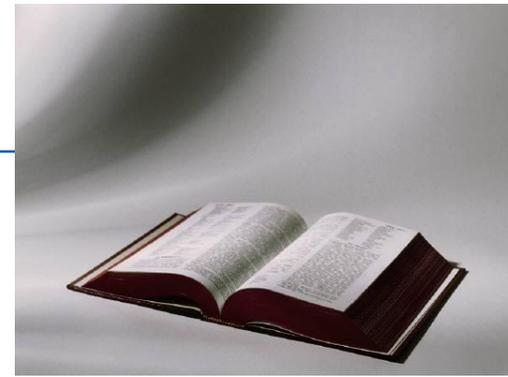
Guide to good manufacturing practice for medicinal products, 2000

Grande quantité
/ risque élevé

■ **Pharmacopée Helvétique**

Règles de bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités, 2002 (+ annexe Cytostatiques, 2006)

Petite quantité
/ faible risque



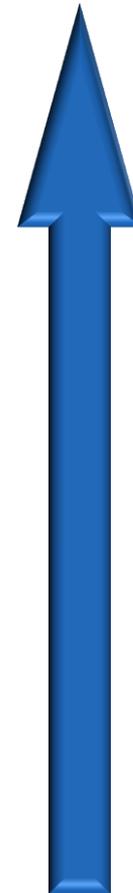
- **Dans les pays à faibles revenus**
 - **OMS**
Règles de bonnes pratiques de fabrication
(Annexe à l'arrêté n° 91-4320)

<http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/index.html>

EXIGENCES SELON TYPE DE FABRICATION

- **Selon le risque**

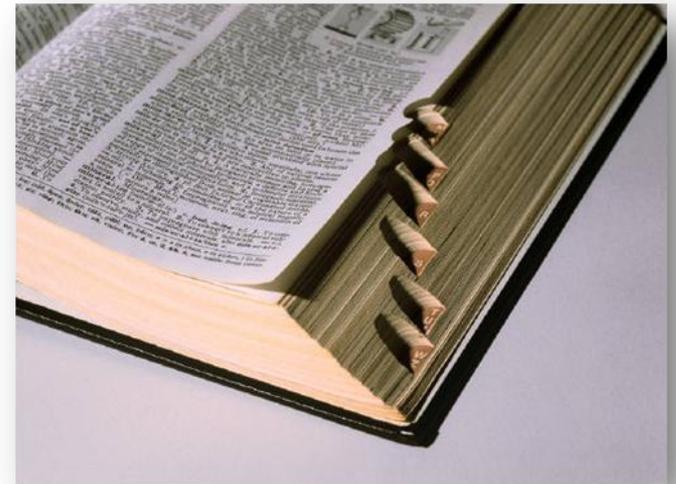
- Médicaments stériles fabriqués en aseptique
- Médicaments stérilisés dans l'emballage final
- Médicaments non stériles



Risques et exigences ↗

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et équipements
- Documentation
- Production
- Contrôle qualité
- Auto-inspection
- Rappel de lots





Sécurité =

Aviation

Structure

L'avion

Organisation

Les procédures de vol

Formation

Permis de voler

Attention

Concentration

Production

Les locaux, équipements

Les procédures de travail

« Permis » de produire

Concentration

LOCAUX

- Les locaux doivent être adaptés aux opérations à effectuer
- Isolés, bien éclairés et ventilés
- Nettoyage et désinfection facile, instructions
- Ne libérant pas de particules
- Espaces de travail suffisants
- Locaux spécifiques pour les produits toxiques, les stupéfiants et pour les produits stériles

Classification selon la qualité d'air requise

Classe	Nombre Max. de Particules/m ³ (de taille égale ou supérieure à)			
	au Repos		en Activité	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3'500	0	3'500	-
B	3'500	0	350'000	2'000
C	350'000	2'000	3'500'000	20'000
D	3'500'000	20'000	Non défini	Non défini

CHARGE EN PARTICULES

- Site industriel lourd: 400 Mio/m³
- Centre urbain: 200 Mio/m³
- Petite ville, temps calme 20 Mio/m³
- Campagne, temps calme 10 Mio/m³

90 % des particules ont un diamètre <0,5 µm

SOURCES ET VÉHICULES DE LA CONTAMINATION

- L'air ambiant
- Les fluides (p.ex. l'eau !)
- Les équipements
- Les structures
- Le produit lui-même
- Le personnel

LA PRÉSENCE HUMAINE

- Au repos 100'000 part/min*
- Faible activité 1 Mio part/min
- Moyenne activité 10 Mio part/min
- Forte activité 15-30 Mio part/min

*nombre de particules $> 0,5 \mu\text{m}$

MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION

- Des locaux adaptés (séparation, sas, différences de pression, air filtré, flux laminaires)
- Un contrôle régulier de la qualité de l'air
- Des équipements et du matériel adaptés
- Un habillement du personnel adéquat
- Des procédures de travail précises
- Du personnel entraîné

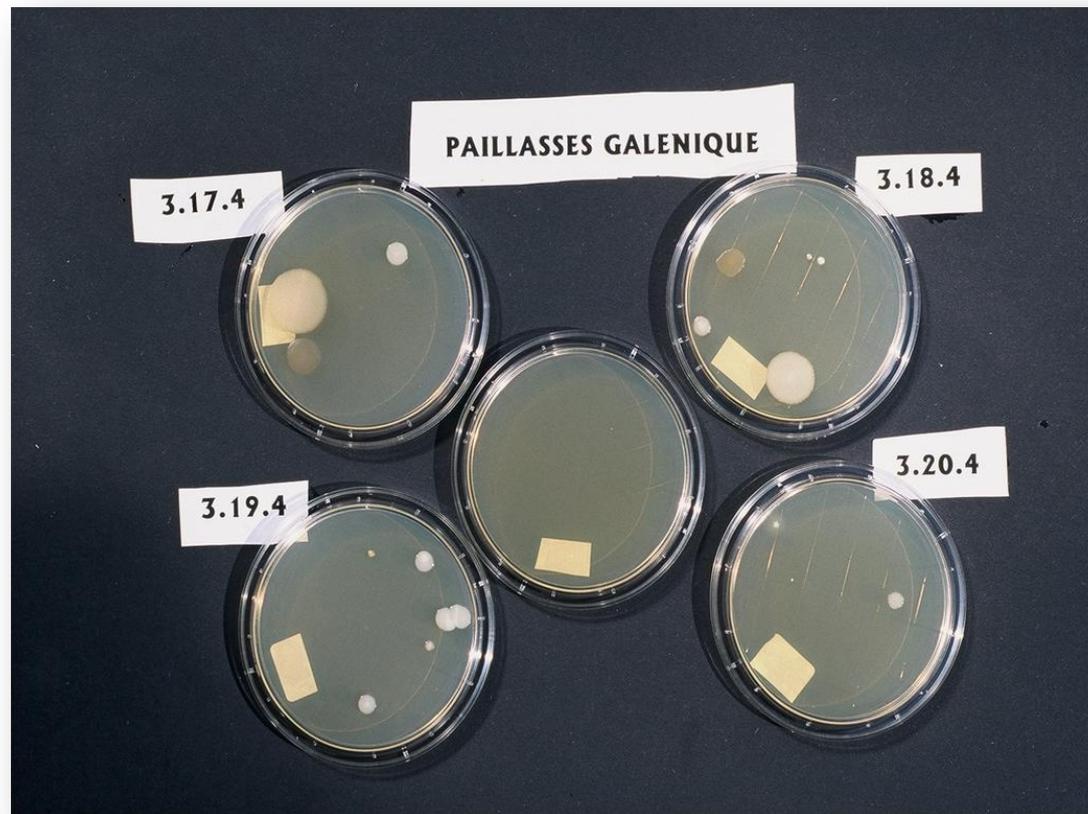
HYGIÈNE DES LOCAUX

▪ Locaux de logistique

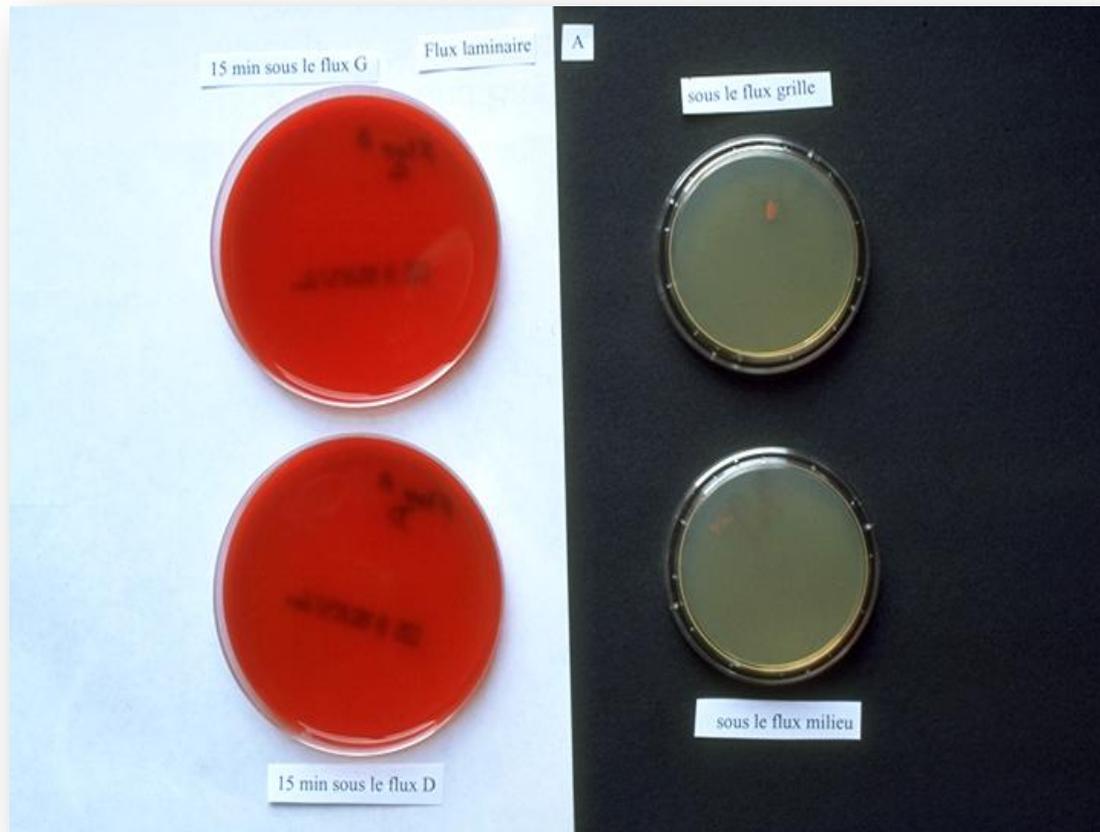


HYGIÈNE DES LOCAUX

- **Locaux de préparations non stériles**



▪ Flux laminaire dans salle blanche



HOTTE À FLUX D'AIR LAMINAIRE (HFLA)

- **Horizontale**

- protège les préparations d'une contamination

- **Verticale**

- protège les préparations d'une contamination
- protège le préparateur d'une intoxication (ex: cytotoxiques, cultures cellulaires,...)

HFLA HORIZONTAL

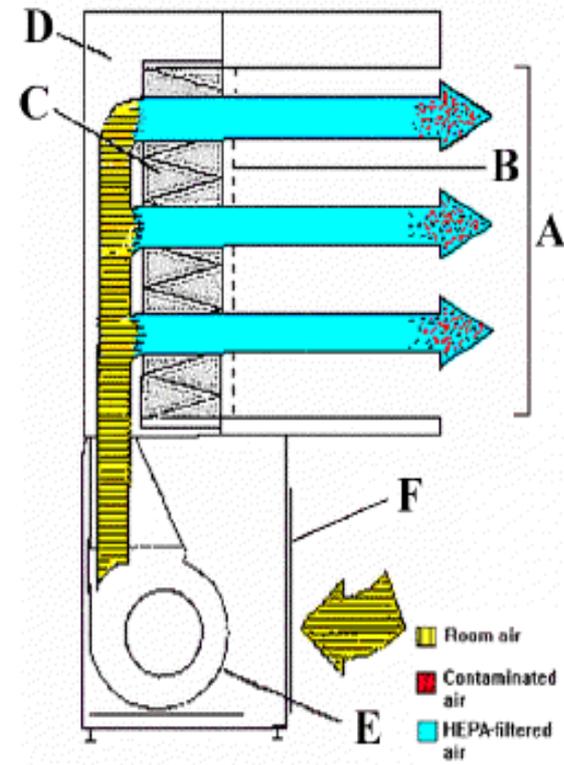


HORIZONTAL LAMINAR FLOW CABINETS

A compact range of clean-air work stations available in 4 sizes (1, 1.2, 1.5 and 1.8m) in mild steel or stainless steel construction, providing better than ISO 5 air quality (class 100) over work area.

Figure 9A. The horizontal laminar flow "clean bench"

- A. front opening
- B. supply grille
- C. supply HEPA filter
- D. supply plenum
- E. blower
- F. grille



Applications

- Médicaments injectables non toxiques
- Nutritions parentérales
- Collyres

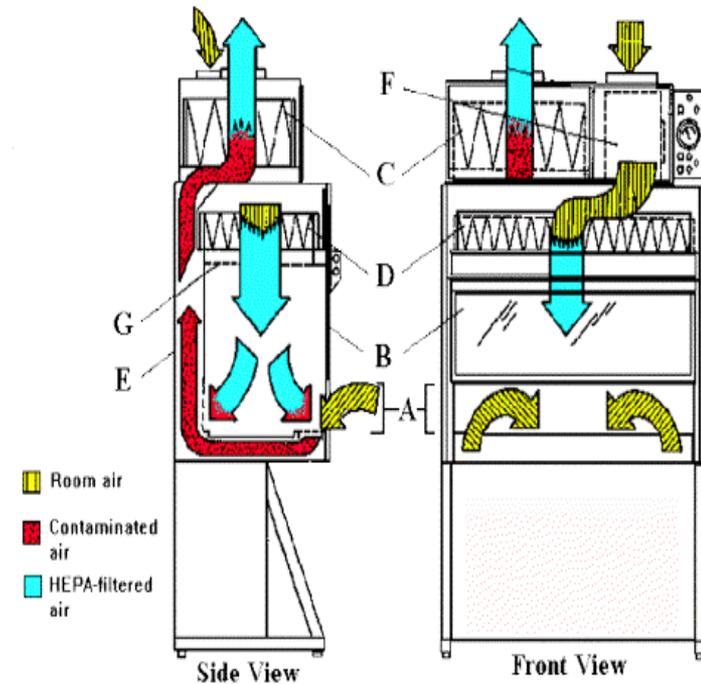


HFLA VERTICAL POSTES DE SÉCURITÉ TYPE II A ET B



Figure 6. The Class II, Type B2 BSC

A. front opening, B. sash C. exhaust HEPA filter, D. supply HEPA filter,
E. negative pressure exhaust plenum, F. blower, G. filter screen,
NOTE: The cabinet exhaust needs to be connected to the building exhaust system



HFLA VERTICAL POSTES DE SÉCURITÉ TYPE II A ET B

Applications

- Cytostatiques
- Antiviraux
- Autres produits toxiques
- Produits biologiques



POSTE DE SÉCURITÉ MICROBIOLOGIQUE (PSM) DE TYPE III ET ISOLATEURS

- Milieu de travail totalement isolé de l'environnement
- Entrée et sortie des matières par l'intermédiaire de sas de décontamination ou de stérilisation
- **Permet une protection optimale de la préparation et de l'utilisateur**

POSTE DE SÉCURITÉ MICROBIOLOGIQUE (PSM) DE TYPE III

Introduction du matériel par **décontamination**
(isopropanol)

Applications

- Idem HFLA
horizontal ou vertical



ISOLATEURS AVEC STÉRILISATION

Agent stérilisant:
peroxyde d'hydrogène ou acide peracétique

Applications

- Idem HFLA
horizontal ou vertical
- Sécurité microbiologique
maximale, mais temps
d'attente pour le cycle de
stérilisation



- **Présence de spécialistes**
 - Connaissances scientifiques requises
 - Expérience pratique suffisante (période de guidance sous supervision d'un collègue expérimenté)
 - Consacrent le temps nécessaire à leurs responsabilités
 - Agissent en toute indépendance
- Aidés par un nombre suffisant de **techniciens qualifiés**

DOSSIER DE FORMATION

- Formation initiale et continue
- Toute formation doit être **documentée**

Tâche	Fonction			Garde	Formation acquise			Date prévue formation complémentaire	Formation acquise	
	GPh	Pr	Ph		Date	VOp	VF		Date & VOp	Date & VF
Connaissances Générales										
Connaissances de base										
■ Hygiène et Sécurité	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Ordonnancier électronique	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Edition et impression des étiquettes	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Protocoles et Fiches de fabrication	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
Fabrications stériles										
■ Travail en système clos	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Travail aseptique	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Filtration stérilisante	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Choix du flux laminaire	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Habillement et comportement en salles blanches	■	■	■	■	20.1.03	FG	17			
■ Nettoyage des flux laminaires et isolateurs	■	■	■	■						
■ Media-fills et validations annuelles de travail	■	■	■	■						

HYGIÈNE DU PERSONNEL

- Tout le personnel doit être instruit
 - Hygiène dans l'entreprise
 - Hygiène personnelle
- Procédures
 - Vêtements de travail adaptés
 - Lavage / désinfection des mains
- Risque de contamination réduit au minimum
 - Information sur les maladies infectieuses, lésions cutanées

HYGIÈNE DU PERSONNEL

▪ Blouses non stériles



HYGIÈNE DU PERSONNEL

■ Cheveux



HYGIÈNE DU PERSONNEL

- Mains avant et après lavage à l'eau



HYGIÈNE DU PERSONNEL

- Gants lors de travail sous flux laminaire



HABILLEMENT PRODUCTION NON STÉRILE (ZONE NON CLASSÉE)

- Blouse propre
- Charlotte
- Mains propres et désinfectées
- Gants non stériles durant la manipulation des produits



HABILLEMENT SALLE BLANCHE CLASSE B

- | | | |
|---|------------------------------|---|
| 1 | Masque | <i>Jetable</i> |
| 2 | Sabots Classe B | <i>Désinfecter après chaque utilisation</i> |
| 3 | Combinaison stérile Classe B | <i>Lavable quotidien ou à chaque entrée</i> |
| 4 | Gants stériles | <i>Jetables</i> |
| 5 | Manchettes stériles | <i>Jetables</i> |



PRODUCTION

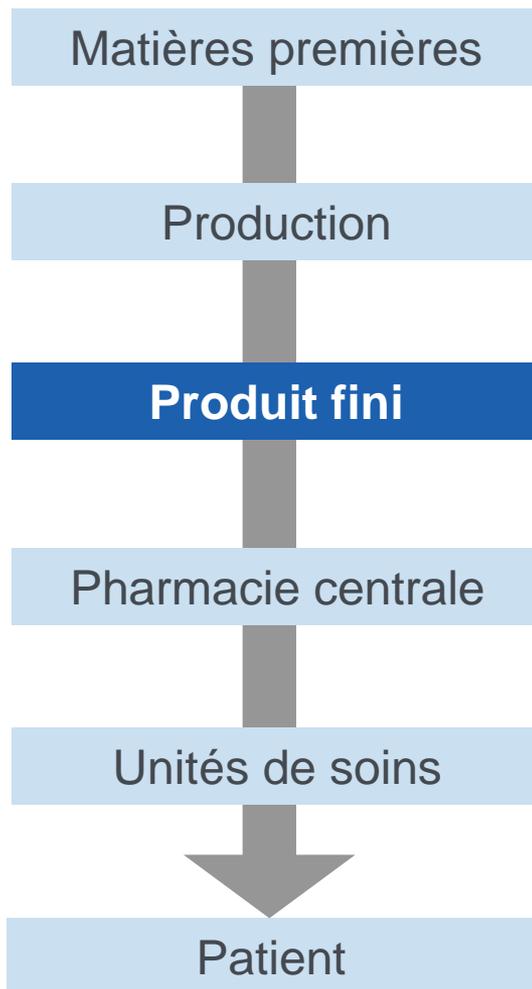
- Personnel formé
- Éviter les contaminations
 - Croisées
 - Bactériennes
- Matières premières selon spécifications
- Zones de productions
 - Propres
 - Libres de matériel inutile
- Étiquetage rapide après remplissage et fermeture

- Procédures opérationnelles standardisées (**SOP**) décrivant des opérations générales
 - Habillement, emploi des équipements, ...
- **Protocole de fabrication**, décrivant la procédure à suivre pour un produit donné
- **Fiche de fabrication**, permettant d'assurer la traçabilité d'un lot
- **Ordonnancier**, résumé de l'ensemble des fabrications produites

- Pour chaque lot, un **dossier de fabrication** est établi:
 - Composition complète avec n° d'analyses
 - Indication du rendement effectif
 - Documents de suivi dûment signés
 - Relevé de tous les contrôles effectués en cours de fabrication
 - Spécimen des étiquettes employées
 - Graphique d'enregistrement de la stérilisation
 - Compte-rendu d'analyse et attestation de conformité

TRAÇABILITÉ

**Traçabilité
en amont
(BPF)**



**Traçabilité
en aval
(BPD)**



TRAÇABILITÉ DES PRODUCTIONS

■ Ordonnancier

FICHE DE FABRICATION

DESTINATION *Pharmacie Ichtyol + Oxyde de zinc dans coques fraîches*

N° de la charge *DIV/04-363464*

Charge *1kg*

FABRIQUE PAR *Pharm. 1e 4.11.04*

ETIQUETTE *30.11.2005* DATE LIMITE

N° d'analyse	PRODUIT	QUALITE	POURCENTAGE	PERE	CONTROLE	VIE
<i>2005-14</i>	<i>1. ICHTHYOL</i>		<i>(R20)</i>	<i>50 g</i>		
<i>2005-15</i>	<i>2. OXYDE DE ZINC</i>		<i>(R21)</i>	<i>300 g</i>		
<i>2005-16</i>	<i>3. LAMOXINE</i>		<i>(R22)</i>	<i>32.5 g</i>		
<i>2005-17</i>	<i>4. VASELINE</i>		<i>(R23)</i>	<i>32.5 g</i>		
5.						
6.						
7.						
8.						

Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève

ICHTHYOL 5 %

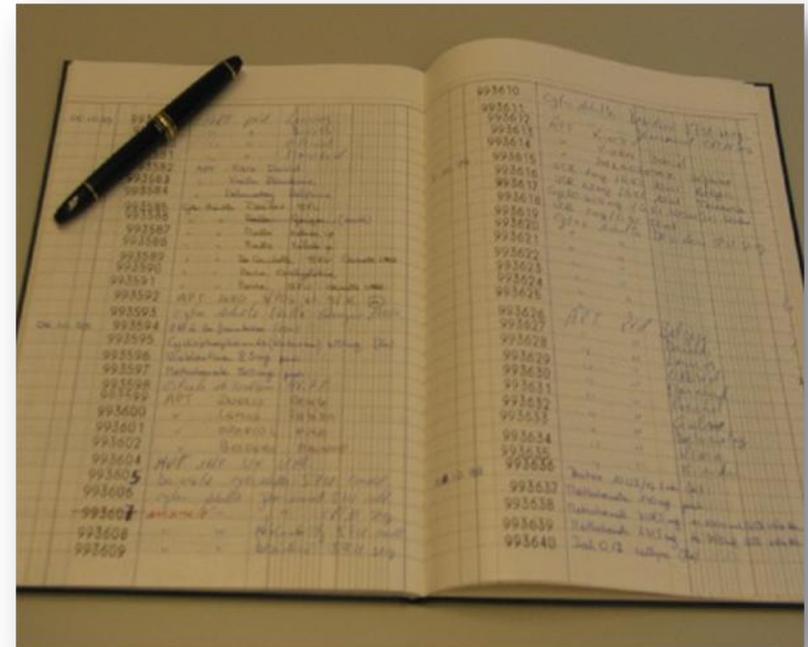
Ichtyol 50 g
Oxyde de zinc 300 g
Lanoline et Vaseline au sol 1700 g
M. Olivier Akoua (11.05.1991)

Remarque: Applications en coques fraîches

N° lot: DIV/04-363464 Exp.: 30.11.2005

Contrôle par: *[Signature]*

OBSERVATIONS



Fiche de fabrication
N° lot matières premières



Ordonnancier
N° lot produit fini
Patient (si PM)

CONTRÔLE DE QUALITÉ



- **Indissociable de la production** pour vérifier la qualité ...
 - des matières premières
 - des produits finis
 - des locaux de production
 - des opérateurs de production
- ⊠ Analyse des matières premières et des productions en série avant utilisation
- ⊠ **Indépendant** de la production

CONTRÔLE DE QUALITÉ

- Principales attributions du **responsable**:
 - Etablir par écrit les instructions détaillées
 - Etablir les conditions de contrôle des matières premières, produits finis, étiquettes, récipients
 - Contrôler les conditions de stockage
 - Surveiller les collections d'échantillons de matières premières et de produits finis
 - Surveiller les dossiers de fabrication et de contrôle

ANALYSE DU PRODUIT FINI

- **Préparations individuelles**
 - Pour un patient donné: usage immédiat
 - Libérées sur le protocole de fabrication
 - Processus de production validé
 - En général pas d'analyse finale
- **Préparations en série**
 - Libérées sur la base des résultats d'analyse
 - Physique
 - Chimique
 - Bactériologique (si produit stérile)
 - Échantillon permettant une ré-analyse



ANALYSE DU PRODUIT FINI

- Analyse des paramètres devant être respectés pour assurer la qualité du produit
- Établit si toutes les exigences ont été respectées
- Si tous les résultats répondent aux spécifications établies → **libération du lot**



EXEMPLE D'ANALYSE DE PRODUIT FINI

- **Ampoules injectables
adrénaline HCl 0.1 mg/ml 10 ml**
 - **Identité**
 - Adrénaline
 - Sodium
 - Chlorure
 - Disulfite
 - **Dosage**
 - Adrénaline
 - Sodium
 - **Microbiologie**
 - Stérilité
 - Endotoxines
 - **pH**
 - **Particules**

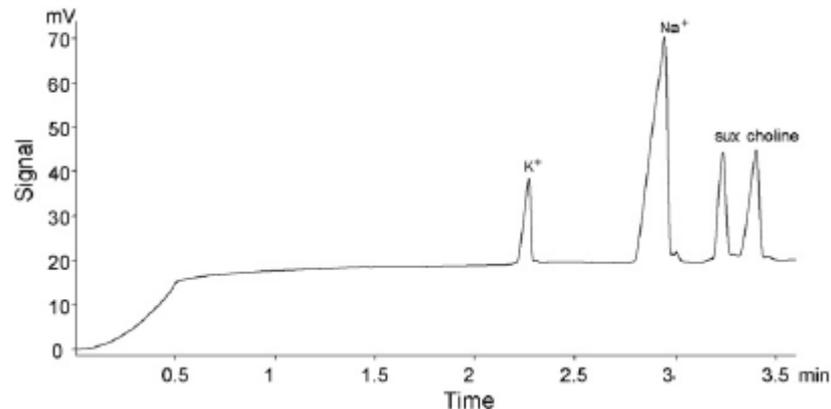


DÉVELOPPEMENT DE PRODUITS

- Formulation de la préparation (galénique)
- Développement d'une méthode d'analyse indicatrice de stabilité
- Essai de stabilité

ESSAI DE STABILITÉ

1. Développement et validation d'une méthode d'analyse indicatrice de stabilité (env. 3 mois)



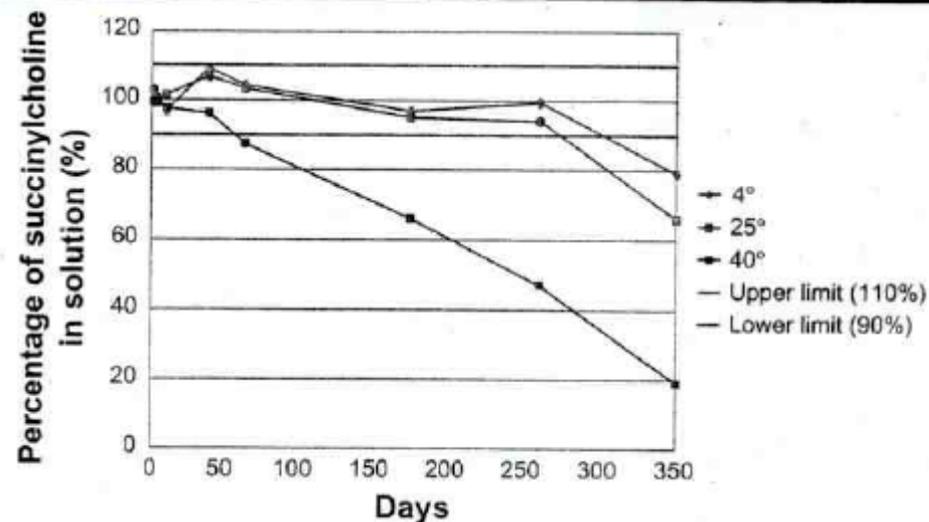
Suxamethonium

Fig. 2. Electropherogram obtained for the CE-C⁴D analysis of a sample containing SUX (0.2 mg mL⁻¹), choline (0.2 mg mL⁻¹) and K⁺ (0.4 mM) in an aqueous solution (presence of Na⁺ at 3 mM). BGE: 100 mM Tris-acetate at pH 4.2, acetonitrile (90:10, v/v). All other experimental conditions are described in Section 2.3.

ESSAI DE STABILITÉ

2. Conduite de l'étude de stabilité (env. 1 an)

Figure 2: Stability of SUC 10 mg/mL in NaCl 0.9% in polypropylene syringes for a period of 12 months at three temperatures



Suxamethonium

CONCLUSION

- La production à l'hôpital permet de mettre à disposition des produits améliorant la prise en charge des patients
- Les produits fabriqués sont beaucoup plus diversifiés qu'au sein d'une industrie pharmaceutique
- La sécurité et la traçabilité doivent être assurés par le respect des bonnes pratiques de fabrication