



# **CONTRÔLE QUALITE DES UNITES DE PREPARATIONS DES CYTOTOXIQUES**

AHU DRIRA CHEMA

CENTRE DE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

UNITE DE CONTRÔLE QUALITE

5<sup>ème</sup> congrès de la STOM

19 Octobre 2019

# 1. Introduction

Chimiothérapie → risque toxique



**BPP**

**ZAC**

ASSURANCE  
QUALITE

CONTRÔLE  
QUALITE

## 2. La Qualité

■ AQP?

■ BPP?

■ CQ?



# 2. La Qualité

→ Définition extraite des Normes ISO

---

## La Qualité

*«La Qualité est l'ensemble des propriétés d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.»*

# 2. La Qualité

Source : Management Sciences for Health and World Health Organisation ,1997 Managing Drug Supply p 182

---

## **Assurance de qualité pharmaceutique :**

*« l'assurance de la qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patients (depuis l' étape de la mise au point jusqu'à son utilisation par le patient) »*

# 2. La Qualité

- Définitions extraites du Chapitre 1 des Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain B.O.N°2011 / 8bis –juillet 2011 -Direction des journaux officiels, Paris



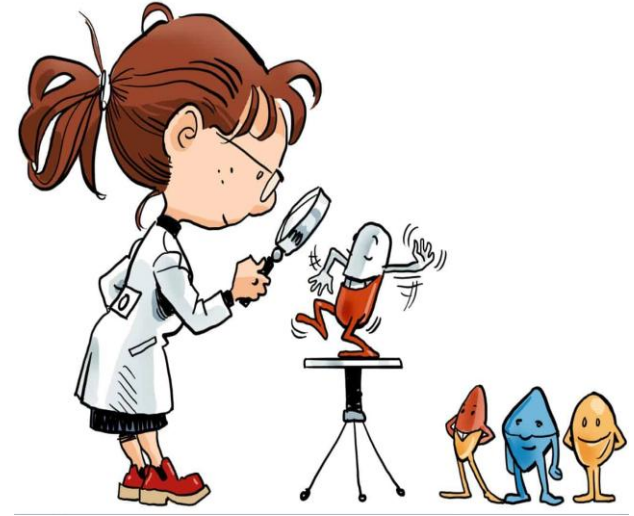
## Bonnes pratiques de fabrication/Préparation :

*Élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi*

- Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité

# 2. La Qualité

## Contrôle qualité



*ce processus consiste à surveiller et consigner les résultats des activités liées à la qualité pour en évaluer la performance des caractéristiques du produit livré,*

# Traduire le besoin.....

- Savoir traduire ce concept en besoins et exigences pour les médicaments
- Garantir la qualité c'est se baser sur une **analyse de risque**
- tous les référentiel l'exigent → l'analyse de risque est une exigence réglementaire (annexe 20 des BPF)
- La qualité:  
comment?? → **assurance qualité**
- Un des outils : La règle des 5M



# 3. L'Assurance qualité, comment...?

- En utilisant les outils qualité dont le 1<sup>er</sup> est : «les 5 M»:

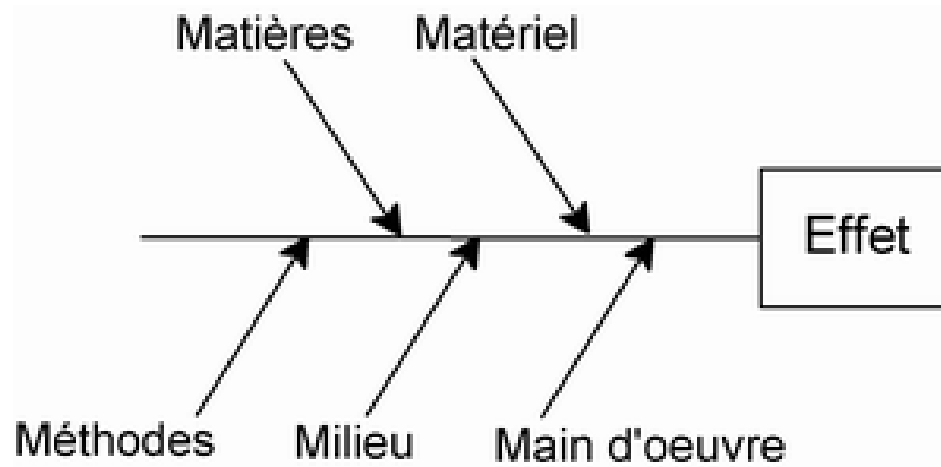
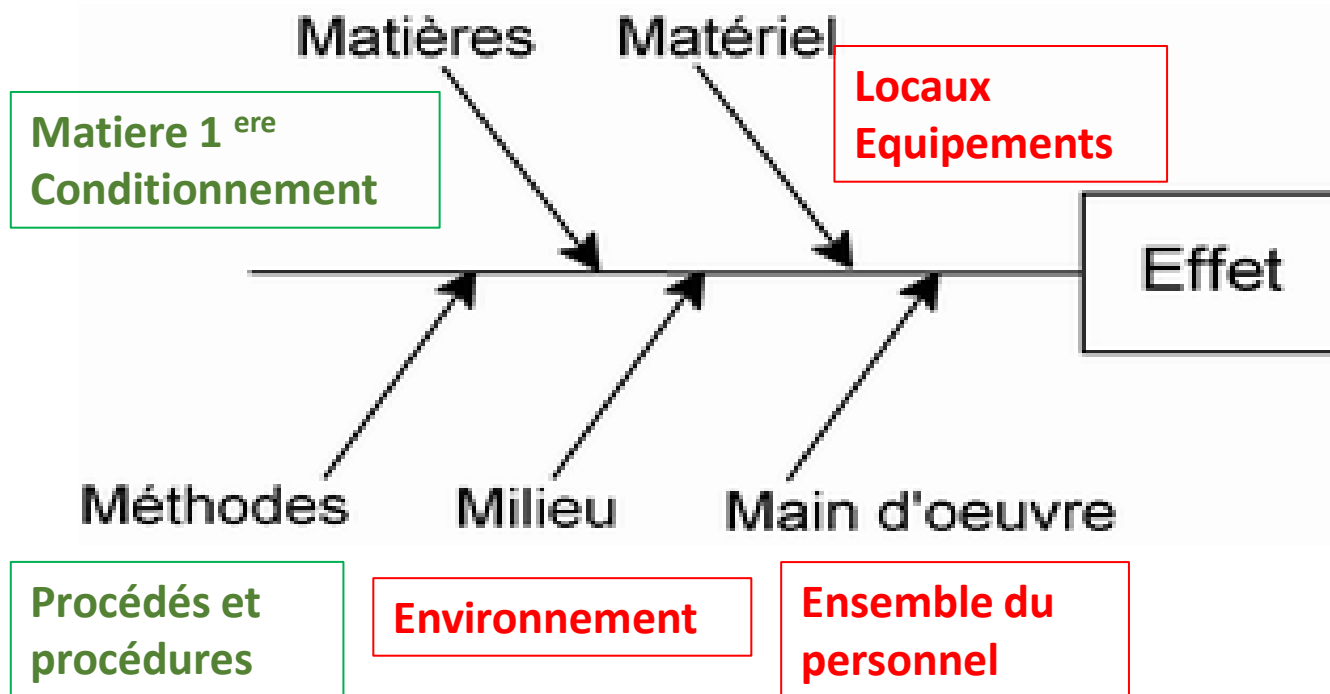


Diagramme des 5M (Le diagramme d'Ishikawa )

# 3. L'Assurance qualité, comment...?



## 4. Les Règles de travail dans une ZAC

1. **Personnel:** qualification/formation
2. **Environnement et matériel:** Nettoyage /Entretien
3. **ZAC:** Qualification

# QUALIFICATION ET FORMATION DU PERSONNEL

# 4.1 La qualification/formation du personnel

→ Règles d'hygiène



→ Lavage et désinfection des mains

- Lavage simple.
- Lavage antiseptique ou hygiénique.
- Lavage chirurgical.

9 étapes pour bien se laver les mains



Utiliser du savon



Paume contre paume



Dos de la main



Doigts entrelacés



Base des pouces



Ongles et articulations



Poignets



Rinçage



Séchage

# 4.1 La qualification/formation du personnel

→ Règles d'habillement en ZAC



Blouses à manches longues  
et serrées aux poignets



Charlotte, Masque



Gants :  
non poudrés, stériles,  
en double, changés toutes les 30 min  
Remplacement immédiat  
si déchirure ou contamination



# 4.1 La qualification/formation du personnel

## → Bonne pratique de manipulation

- Nettoyage de la hotte
- Ordre sous la hotte
- Gestes mesurés



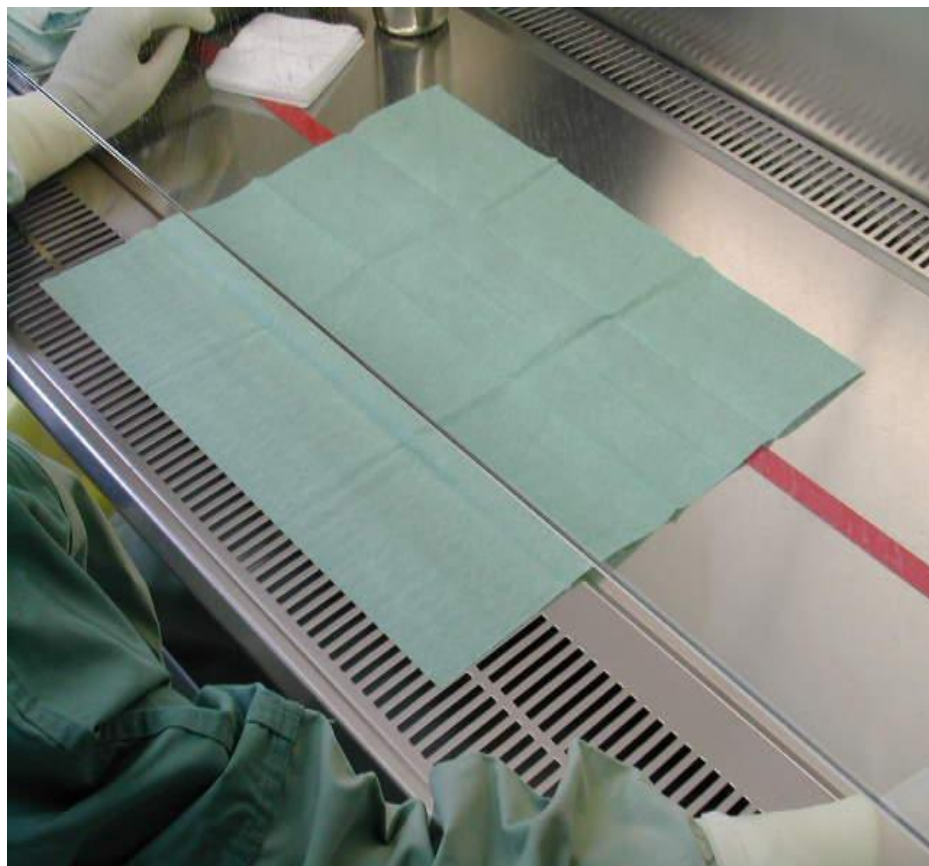


# 4.1 La qualification/formation du personnel

A éviter :

champ ou compresses sur la grille

Ne pas passer au dessus des flacons ouverts





## ➔ Auto-évaluation



# Environnement

## 4.2 Environnement : Nettoyage /Entretien



- 1) Nettoyage approfondi
- 2) Aérosol de solution désinfectante
- 3) Utilisation d'agent stérilisant par vaporisation dans l'isolateur

# QUALIFICATION DES ZAC

# 4.3 Qualification

- Flux d'air : (0.45m/sec)





# 4.3 Qualification

- Contrôle particulaire



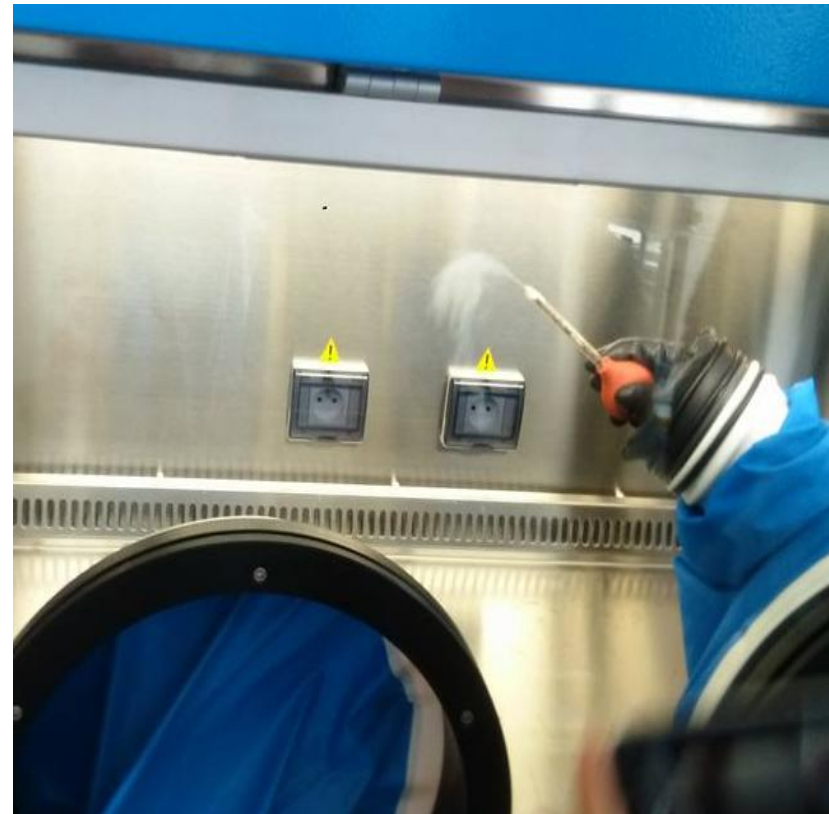
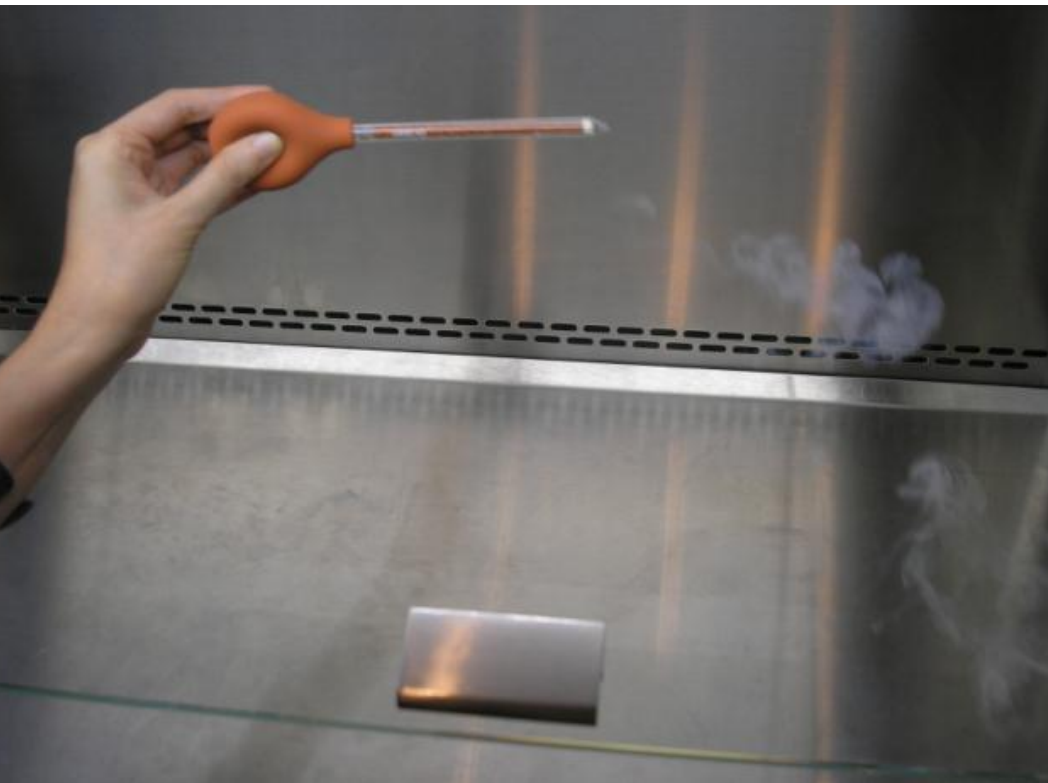
# 4.3 Qualification

- Test d'étanchéité et d'intégrité des filtres



# 4.3 Qualification

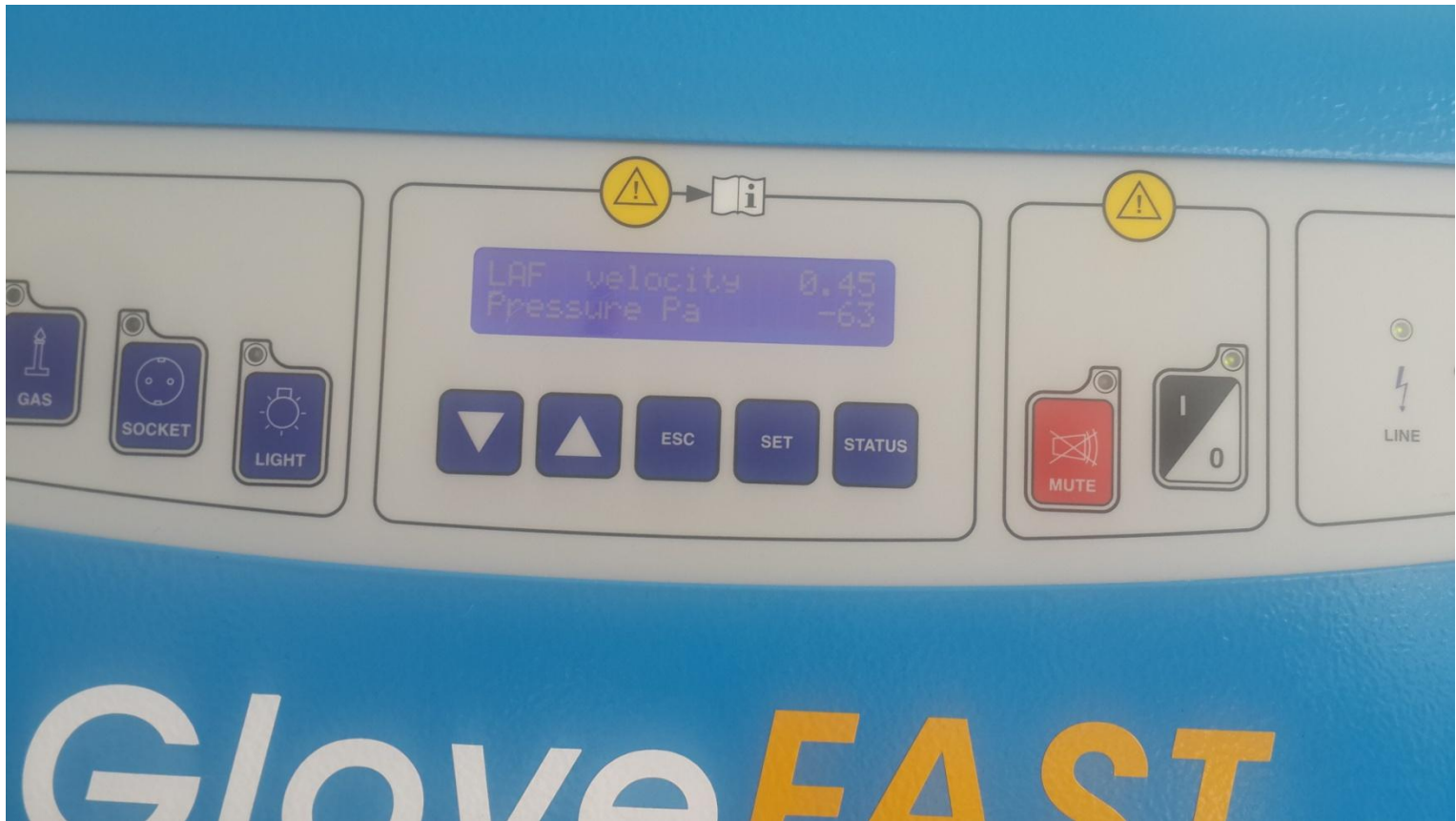
- Test de fumée :





# 4.3 Qualification

- Alarmes
- Pression



# CONTRÔLE DES SALLES PROPRES

# 5.1 contrôle de l'environnement

## A- Un contrôle des paramètres environnementaux

- Température : 20-23°C
- Humidité : 55-60%
- Surpression : 1,5 mm d'eau

# 5.1 contrôle de l'environnement

## B- Un contrôle particulière



# 5.2 contrôle de l'environnement

## C- Contrôle microbiologique

A. Contrôle d'air

B. Contrôle des surfaces

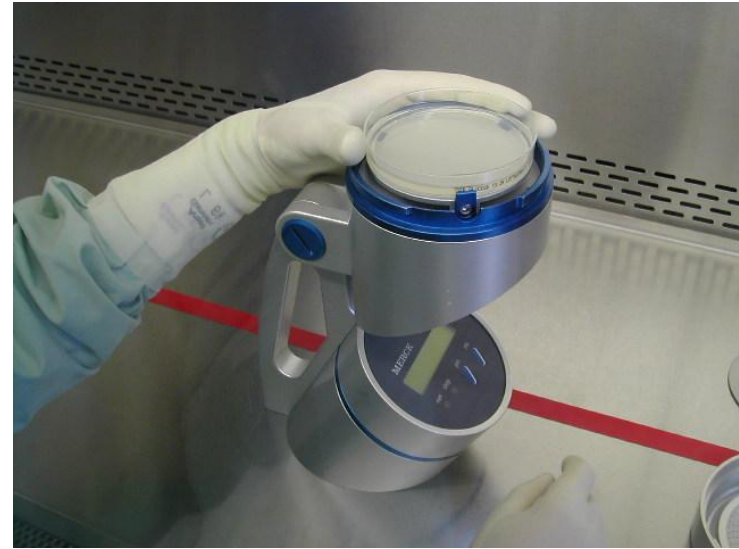
C. Contrôle microbiologique des opérateurs

# CONTRÔLE DE L'AIR:

## Aérobiocontamination par boîte de sédimentation



# CONTRÔLE DE L'AIR : Aérobicollecteur





# CONTRÔLE DE SURFACE :

## Méthode par écouvillonnage:

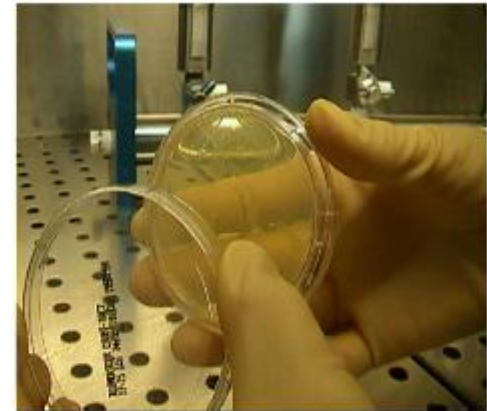




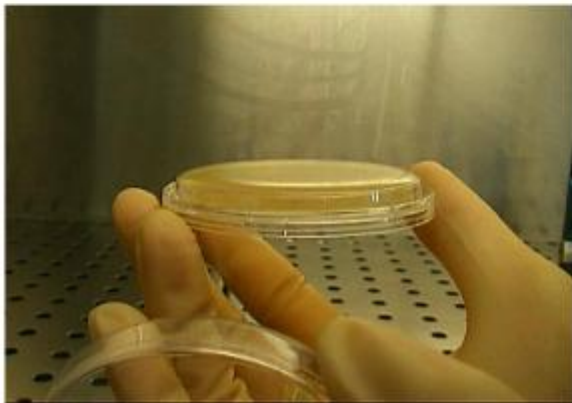
# CONTRÔLE DE SURFACE : Les boîtes de contacts



Milieux de culture  
gélésés prêts  
à l'emploi



**1/ouverture de la boîte**

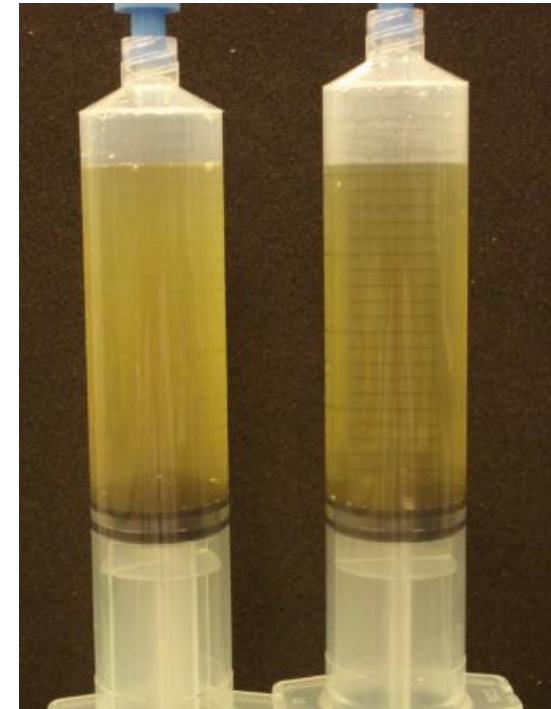


**2/Visualisation du menisque de gélose**

**3/dépôt de la gélose sur la surface à analyser**

# Simulation avec milieu de culture

- **Média fill test** :
  - Simuler les phases d'un procédé aseptique par l'utilisation d'un milieu de culture dans des conditions proches de celles subies par le produit
- 
- **But** :
  - Valider l'asepsie du procédé
  - Évaluer le risque de produire des unités non stériles
  - Évaluer la formation du personnel



# CONTROLE DES PREPARATIONS

# Contrôle des préparations

- **Contrôle en cours de fabrication ou « In Process »**

- ✓ Les **volumes prélevés et injectés dans la poche**

- ➔ **contrôle organoleptique: Double contrôle visuel des volumes**

- ✓ La nature et le numéro de lot du **solvant de dilution utilisé**

- ✓ La nature et le numéro de lot du **solvant de reconstitution utilisé**

- ✓ La **couleur du principe actif**

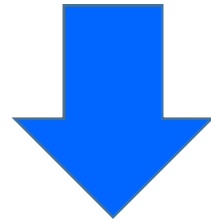
- ✓ La nature et le numéro de lot du **principe actif utilisé**

- **Contrôle terminal**

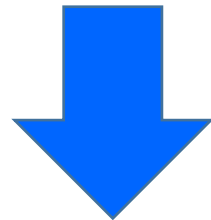
- ✓ Vérification conformité fiche et préparation

- ✓ Contrôle des étiquettes

Pas suffisant



Risque d'erreur



Quels solutions doivent être adoptées?

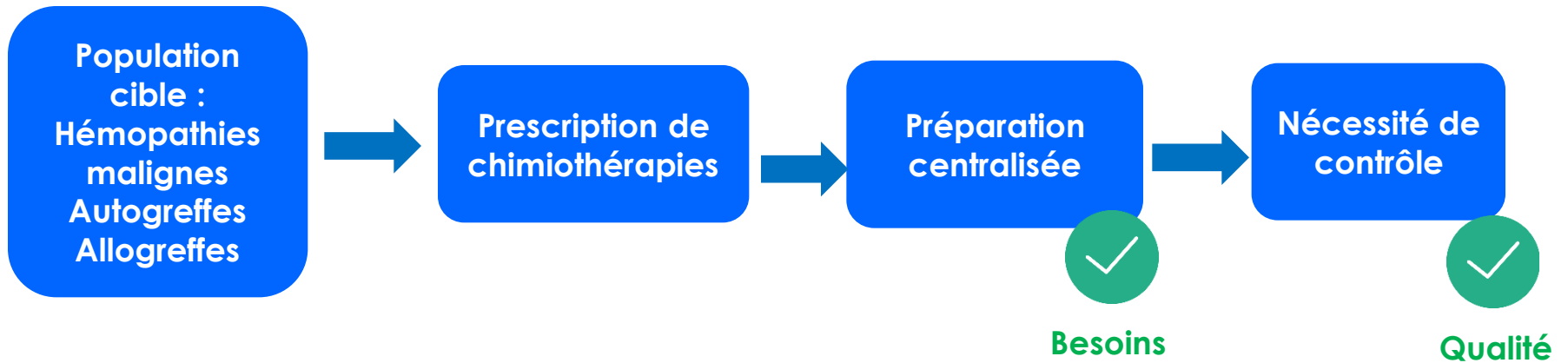
# Expérience du centre de greffe de moelle osseuse





## CNGMO Service pédiatrie/Adulte

- environ 4000 chimiothérapies injectables
- Procédure de fabrication complexe
- Haut risque d'erreurs médicamenteuses



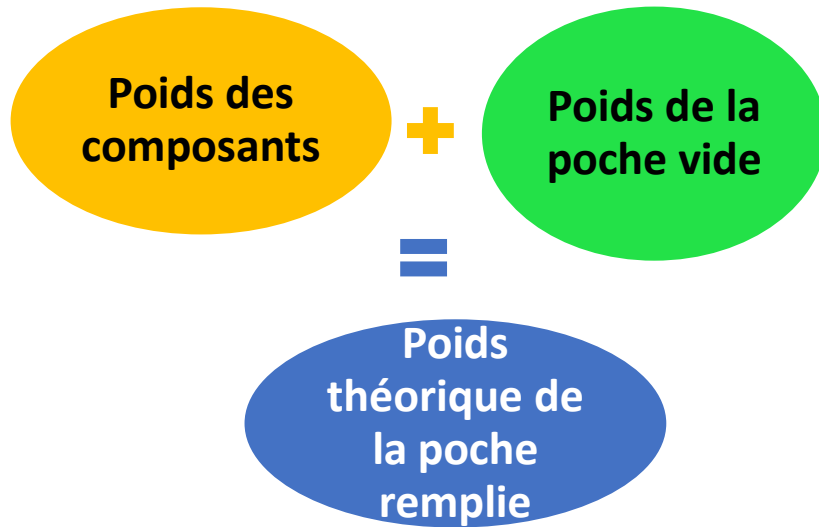
# Control of the cytotoxic preparations

1. Contrôle gravimétrique
2. Contrôle photographique
3. Contrôle analytique
4. Contrôle microbiologique



# 1. Contrôle gravimétrique

## 1) Détermination du poids théorique d'une préparation



## 2) Comparaison par rapport au poids mesuré

### → Applications:

- Poches de nutrition parentérales
- Perp ciclosporine
- Chimio → **Non utilisé!!!!**





## 2. Contrôle photographique



Smart phone équipé de:



Appareil photo de 6 Mégapixels:

photographier les volumes préparées et les étapes de la préparation



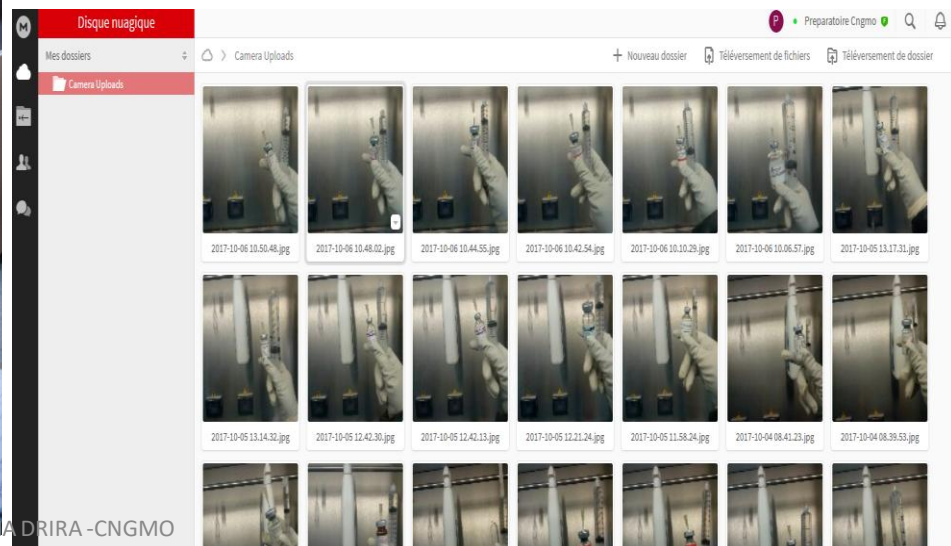
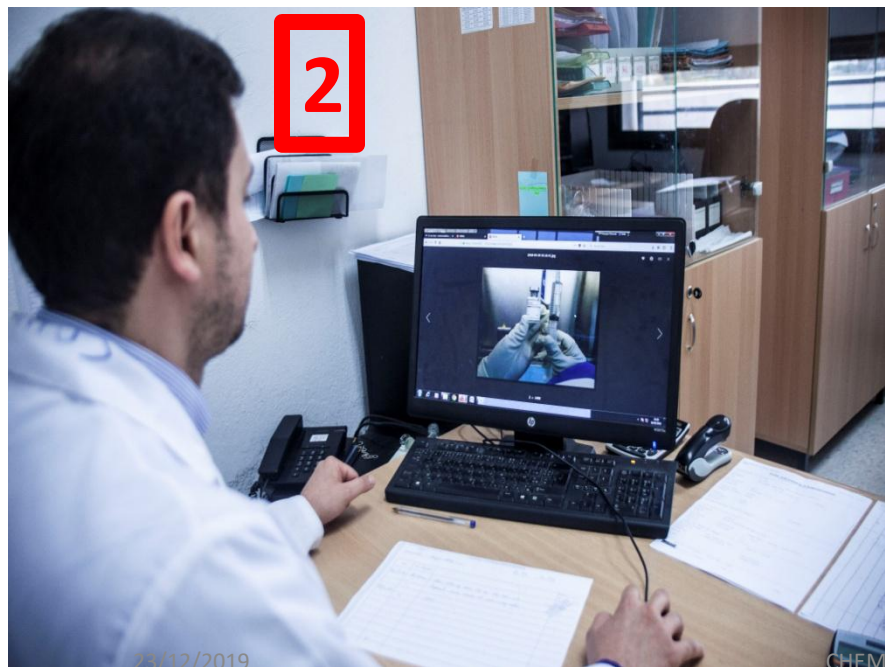
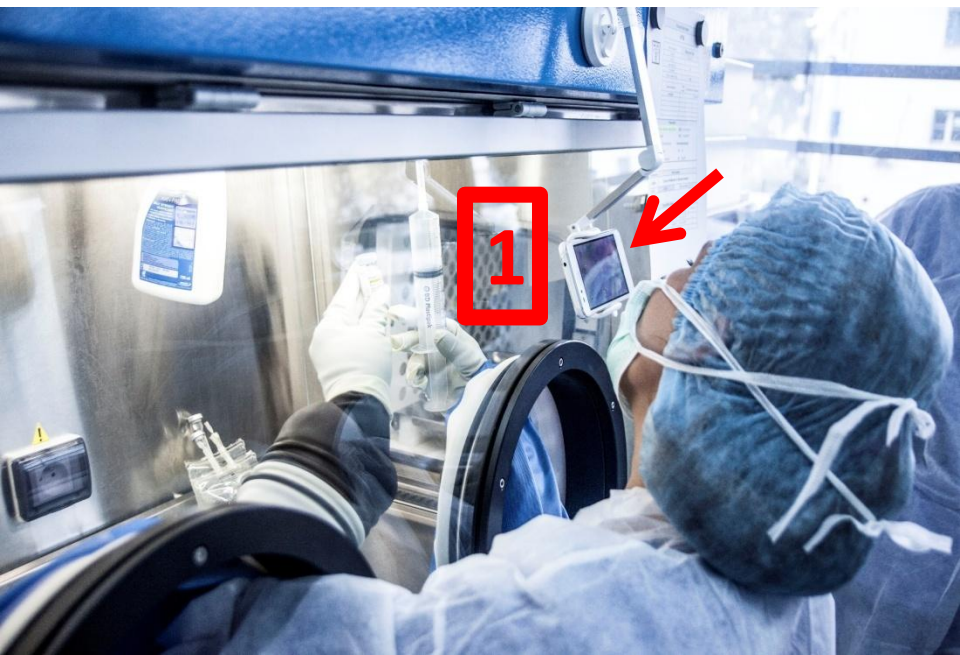
Applications TASKER et AUTOVOICE: automatiser la prise des photos par simple commande vocale par le manipulateur.



Application MEGA:

Héberger automatiquement les photos en ligne pour les consulter par le PR sur son ordinateur.





23/12/2019

CHEMA DRIRA - CNGMO



Il s'agit d'une méthodes **simples, peu coûteuses** qui peuvent garantir une certaine qualité des préparations.



Les premiers essais ont été satisfaisants; toutefois ils ont montré beaucoup de difficultés en pratique quotidienne

→ **chronophage**

### 3) Contrôle analytique de la préparation

## Spectrophotométrie d'absorption (UV et IR) (Multispec®)





# Méthode chromatographique FIA/HPLC

- Appareillage :  
HPLC/Det DAD
- Technique :  
FIA (Flow Injection Analysis)

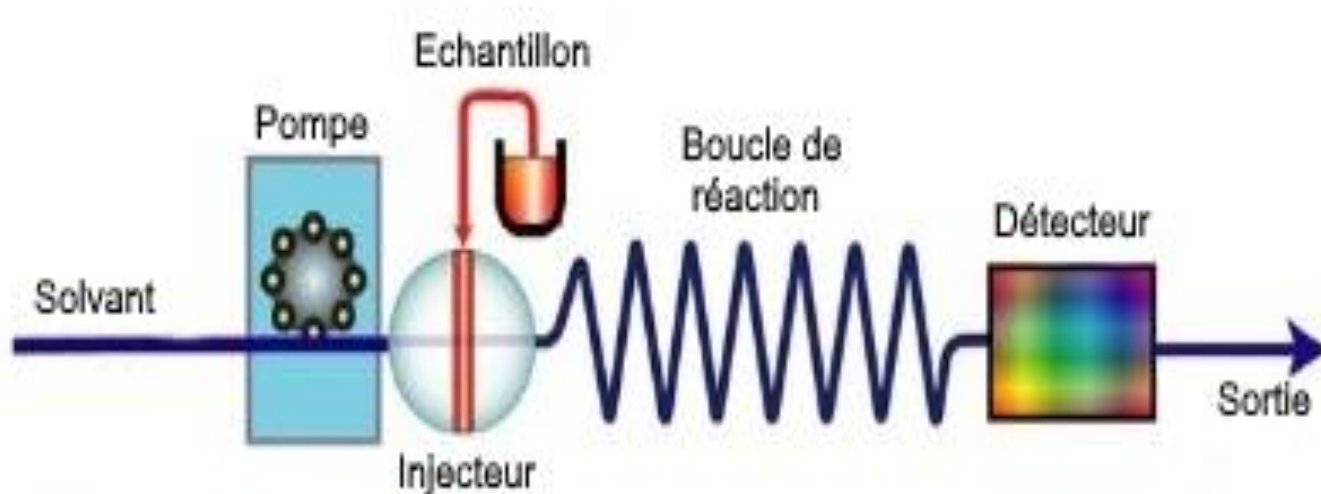
Switch entre FIA  
et colonne HPLC si technique  
mixte





## 🔹 Qu'est-ce que la méthode FIA ?

- L'analyse par injection en flux continu (flow injection analysis) consiste en l'injection d'un petit volume ( $\mu\text{l}$ ) d'un échantillon dans un fluide en mouvement vers le détecteur à travers une boucle.
- **≠ HPLC avec colonne** : ne fait pas appel au principe de la séparation
  - ➔ Pas de colonne ➔ pas de séparation ➔ Gain de temps
  - ➔ Gain en solvant/ réactif ( pas de colonne) ➔ eau ultra pure





23/12/2019



CHEMA D'AMA-CNGMO

50

## 🔹 Choix des molécules et le domaines de concentration

Pour qu'une molécule soit retenue pour être dosée en routine, elle doit:

- ✓ Prescription fréquente au **CNGMO+++**
- ✓ la molécule absorbe dans **l'UV-visible**
- ✓ a un **volume** de préparation suffisant permettant le prélèvement.

### Analytes

ETOPOSIDE , CYTARABINE , CYCLOPHOSPHAMIDE ,  
VINBLASTINE, GEMCITABINE , CARBOPLATINE.....



- Chromatogramme
- Temps d'analyse < 1 min
- Quantification

The screenshot displays the Quant Browser software interface. The main window is titled "Quantitative Results View" and shows a table of data for a single peak. The table has the following columns: Data#, Data Filename, Sample Type, Level#, Ret. Time, Area, Height, Conc. (mg/mL), and Std. Conc. The data row shows: 1, [redacted], Unknown, 0, 0.166, 129 608, 30 494, 0.000, and ---.

Below the table is a "Chromatogram View" showing a single sharp peak at 0.166 minutes. The y-axis is labeled "mAU" and the x-axis is "Time". The peak is labeled "Cytarabine 0.166". The maximum intensity is 30 456.

To the right of the chromatogram is a "Calibration Curve/Spectrum View" showing a plot of "Area" versus "Conc.". The y-axis ranges from 0 to 15,000,000 and the x-axis ranges from 0.0 to 10.0.

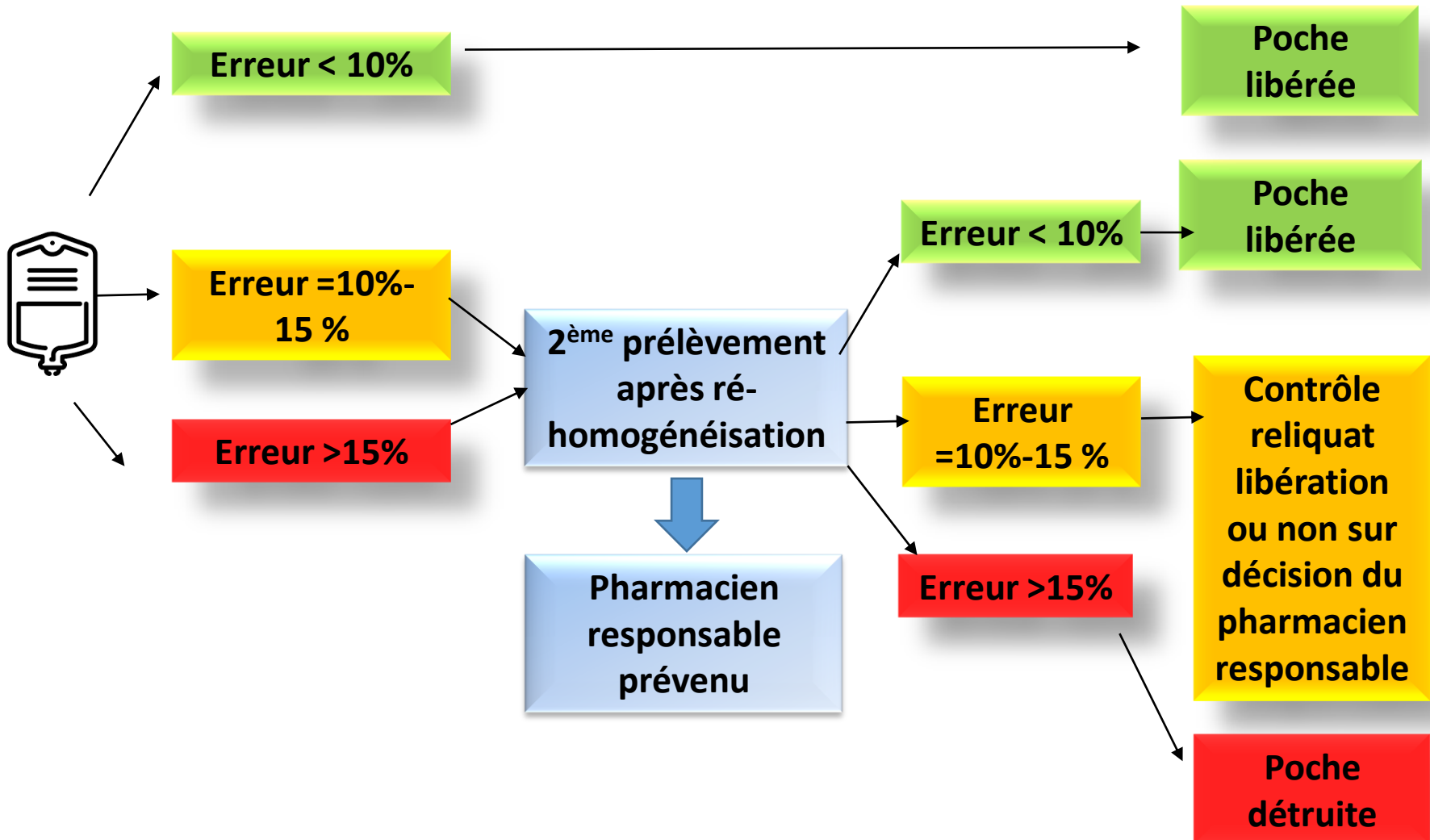
On the left side of the interface, there is a "Folder" pane showing a list of files with columns for "Filename", "Modified Date", and "Size". Below this is a "PDA" pane showing a small chromatogram with a peak at 0.166 minutes and a maximum intensity of 643 528. The system information pane shows: Acquired by: System, Date Acquired: 02/08/2018 18:32, Sample Type: Unknown, Level #: 0, Sample Name: Cytarabine, Sample ID: 1, and Comment: .

Data#	Data Filename	Sample Type	Level#	Ret. Time	Area	Height	Conc. (mg/mL)	Std. Conc.
1	[redacted]	Unknown	0	0.166	129 608	30 494	0.000	---

ID#	Name	Type	Channel	Ret. Time	Conc.
1	Cytarabine	Target	Ch1 272nm	0.168	

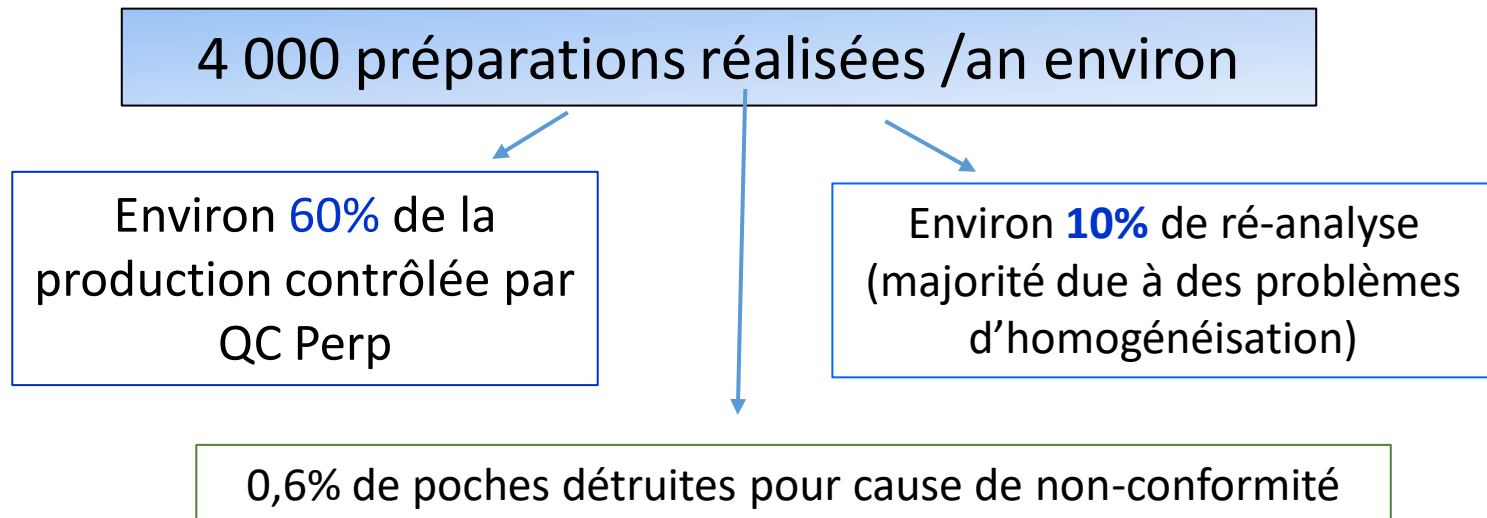
# Contrôle des préparations

## Contrôle des préparations (HPLC/FIA)



# Contrôle des préparations

## 💧 Contrôle des préparations (HPLC/FIA)

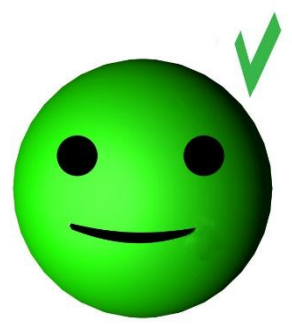


Perspectives :

Etude de stabilité des préparations :

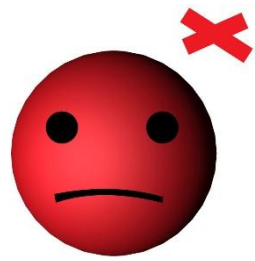
**1ere étude réalisé : stabilité du Cyrabol® dans les poches de polypropylène**

# Contrôle des préparations (HPLC/FIA)



- 1) Mise en œuvre simple et rapide( résultat <1- 2 min)
- 2) Faible échantillonnage (1.5 ml)
- 3) Identification de la molécule et du solvant
- 4) Possibilité de faire des recherches → donnée de stabilité !!!!!
- 5) Dosage des antiviraux ( **GANCICLOVIR** ) et immunosuppresseur  
( **MMF, CICLOSPORINE** )
- 6) Développement de méthode de dosage d'autres préparation  
pharmaceutiques → **collyre ciclosporine**

# Contrôle des préparations (HPLC/FIA)



- 1) réalisation de gammes d'étalonnage
- 2) Validation et revalidation régulière des gammes d'étalonnage et des courbes de calibrations
- 3) Changements de marché ( et rupture) → refaire la validation
- 4) DCI non dosable : BISULVEX ( n'absorbe pas dans l'UV)
- 5) Certains conditionnements non dosés ( seringues, diffuseurs...)
- 6) Formation du personnel+++
- 7) Cout élevé (consommables , solvant...)
- 8) problème de déchet





➔ Contraintes du contrôle chimique

les mêmes précautions que celles  
définies pour la préparation:

Procédures pour :

- la protection du personnel
- Echantillonnage
- Contrôle des préparations

➔ Travailler sous flux laminaire



## 4) Contrôle microbiologique des préparations cytotoxiques

- La validation du procédé aseptique se fait par :  
« Test de Remplissage Aseptique (TRA) » ou « Media Fill Tests »







**MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION!**