

Stratégie de production de médicaments à l'hôpital

Dr Farshid SADEGHIPOUR
Prof. Pascal BONNABRY

Cours de pharmacie hospitalière

Bamako, Mali, avril 2009



La fabrication

- Sélection 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
- Médicaments disponibles, mais pas sous une forme adaptée
 - Dosage
 - Risque d'erreur de préparation
 - Risque de contamination microbienne
 - Produit toxique
- Médicament 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 non stériles
- **Fabrication aseptique**
produits fabriqués sous flux laminaire ou isolateurs à partir de produits stériles, sans stérilisation finale (mais parfois filtration stérilisante)
- **Fabrication stérile**
produits fabriqués dans des locaux aseptiques, avec stérilisation finale



Production stérile versus aseptique

- **Stérilisation finale**
 - produits supportant cette méthode
 - contrôle final (test de stérilité, endotoxines)
 - délai nécessaire avant de pouvoir utiliser
- **Fabrication aseptique**
 - produits ne supportent pas la stérilisation
 - pas forcément de contrôle bactériologique du produit
 - assurance-qualité des locaux et des méthodes
 - utilisation immédiate est possible



De la capsule à la seringue

- **Solide**
 - Poudres
 - Capsules, comprimés
 - Suppositoires, ovules
- **Semi-solide**
 - Crèmes
 - Pommades
 - Gels
- **Liquide**
 - Solutions internes et externes
 - Suspensions
 - Emulsions
 - Collyres
 - Injectables
- **Gazeux**
 - Mélange de gaz médicaux




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)



Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMELTOY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010


Bases légales



- **En Suisse...**
 - **PIC/S** (ou BPF CEE)
Guide to good manufacturing practice for medicinal products, 2000
 - **Pharmacopée Helvétique**
Règles de bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités, 2002 (+ annexe Cytostatiques, 2006)

Grande quantité et/ou production pour d'autres

Petite quantité



Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMELTOY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

Bases légales



- **Au Mali ...**
 - **République du Mali, Ministère de la santé publique**
Arrêté n°91-4320 fixant les règles relatives aux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques (autorisations)
 - **OMS**
Règles de bonnes pratiques de fabrication (Annexe à l'arrêté n°91-4320)




Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMELTOY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

Exigences selon type de fabrication

- **Selon la quantité fabriquée et le mode de distribution**
 - Fabrication industrielle
 - Fabrication officinale
 - Fabrication extemporanée

Risques et exigences ↗




Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMELTOY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

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 ↗



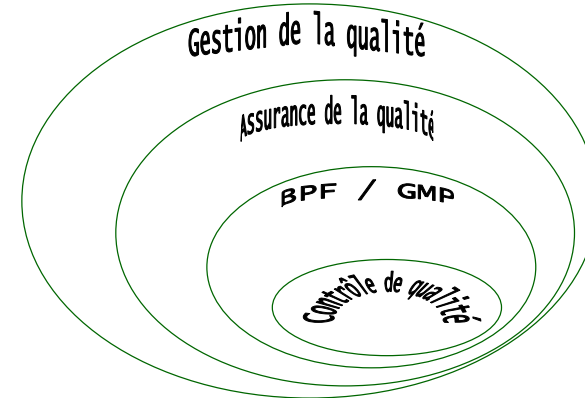
Bonnes pratiques de fabrication

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



GMP PIC/S

Gestion de la qualité



L'assurance-qualité



Sécurité =

Aviation

L'avion

Production

Les locaux, équipements

Structure

Les procédures de vol

Les procédures de travail

Organisation

Permis de voler

« Permis » de produire

Formation

Concentration

Concentration

Attention

Locaux

- Les locaux doivent être adaptés aux opérations à effectuer
 - Eliminer tout risque de confusion
 - Exclure des possibilités de contamination croisée
- 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

BPF OMS

Locaux pour produits stériles

• Stérilisation finale

- Distincts et complètement clos
- Alimentés en air filtré, pression supérieure
- Sas d'accès

• Fabrication aseptique

- Chambres stériles
- Contrôle régulier de la contamination de l'air, selon les normes applicables en la matière

BPF OMS

Locaux: exigences BPF

Classification selon la qualité d'air requise

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

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 µm

Maîtrise de la contamination

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

Hygiène des locaux



Hygiène des locaux



Hygiène des locaux



Hotte à flux d'air laminaire (HFLA)

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

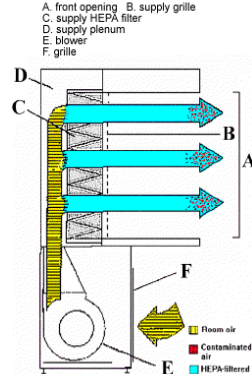
HFLA horizontal



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"



HFLA horizontal

Applications

- Alimentations parentérales totales
- Médicaments injectables non toxiques
- Collyres



HFLA vertical

Postes de sécurité type II a et b



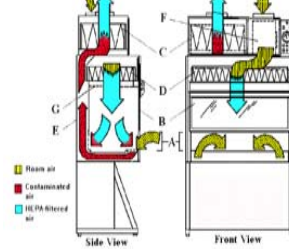
VERTICAL LAMINAR FLOW CABINETS



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 ductwork, F. flow, G. filter screens

NOTE: The cabinet exhaust needs to be connected to the building exhaust system



HFLA vertical

Applications

- Cytostatiques
- Antiviraux
- Autres produits toxiques



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**

Isolateurs avec décontamination

Applications

- Idem HFLA vertical



Isolateurs avec stérilisation



Applications

- Idem HFLA horizontal ou vertical



Agent stérilisant:
peroxyde d'hydrogène ou
acide peracétique

Personnel

- **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	Ph			Date & VOp	Date & VF	Date & VOp	Date & VF
Connaissances Générales								
Connaissances de base								
• Hygiène et Sécurité				20.03	FF	FF		
• Ordonnancier électronique				20.03	FF	FF		
• Edition et impression des étiquettes				20.03	FF	FF		
• Protocoles et Fiches de fabrication				20.03	FF	FF		
Fabrications stériles								
• Travail en système clos				20.03	FF	FF		
• Travail aseptique				20.03	FF	FF		
• Filtration stérilisante				20.03	FF	FF		
• Choix de flux laminaire				20.03	FF	FF		
• Habillage et comportement en salles blanches				20.03	FF	FF		
• Nettoyage des flux laminaires et isolateurs								
• Media-fils 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



Hygiène du personnel



Hygiène du personnel



Hygiène du personnel



Habillement production non stérile (zone non classée)

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



Habillement Classe A/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

Documentation

- 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 contrôle effectués en cours de fabrication
 - Spécimen des étiquettes employées
 - Graphique d'enregistrement de la stérilisation
 - Compte-rendu d'analyse et attestation de conformité

Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOUMELAL
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

Documentation

- 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

Pharmacie HUG

Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOUMELAL
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

Traçabilité en amont et en aval

The diagram illustrates the production process flow: Matière premières → Production → **Produit fini** → Pharmacie centrale → Unités de soins → Patient. A green arrow labeled 'Traçabilité en amont (BPF)' points upwards from the 'Produit fini' stage. Another green arrow labeled 'Traçabilité en aval (BPD)' points downwards from the 'Produit fini' stage.

Pharmacie HUG

Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOUMELAL
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

Traçabilité des productions

- **Ordonnancier « traditionnel »**

The 'Fiche de fabrication' is a form with fields for 'N° lot matières premières' and 'N° lot produit fini Patient (si PM)'. The 'Ordonnancier' is a notebook with handwritten entries.

Pharmacie HUG

Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOUMELAL
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

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

Pharmacie HUG

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



BPF OMS

Analyse du produit fini

- **Préparations individuelles**
 - Pour un patient donné: usage immédiat
 - Libérées sur le protocole de fabrication
 - Procédure de production validée
 - Pas d'analyse finale
- **Préparations en série**
 - Libérées sur 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**



Fabrication de cytostatiques

- **Intérêts d'une production en environnement contrôlé**
 - **Sécurité**
 - **Assurer la qualité**
 - prescription
 - fabrication
 - administration
 - **Maîtriser les coûts**



Sécurité (fabrication)

- Personnel spécialement instruit peut manipuler les cytostatiques
- Réduire au minimum le nombre de personnes manipulant
- Eviter le contact avec la peau et les muqueuses; éviter l'inhalation
- Précautions spéciales doivent être prises; flux laminaire vertical/isolateur si >3/jour
- Elimination des déchets



Sécurité (administration)

- Marge thérapeutique étroite!!!
Toxiques même aux concentrations thérapeutiques
- Risques d'erreurs
 - prescription (dose prescrite, conversion)
 - préparation
 - administration (débit, voie d'administration)
- Conséquences: dramatiques!



Maîtrise du risque

- Standardisation des protocoles
- Contrôle des doses et des calculs
- Utilisation de fiches de fabrication standardisées
- Préparation en environnement stérile
- Gestion de la stabilité des produits
- Historique des patients
- Traçabilité
- Assistance pharmaceutique



Prescription standardisée

HUG*
Hôpital Général de l'Université de Bamako
1111 GENEVE 14
BOULEVARD DE LA RÉPUBLIQUE - COCODY
TÉLÉPHONE : 203204610000
FAX : 203204610000

HUG*
Hôpital Général de l'Université de Bamako

PROTOCOLE DE TRAITEMENT (26)
CHOP

Étiquette impact

Médecin prescripteur : _____ DIP : _____
 Signature : _____ Lieu : _____
 Date : _____ Jour 1 du traitement : _____
 Poids : _____ Taille : _____
 Surface corporelle : _____ Cycle N° : _____

Peu vert accordé : oui en attente Signature du médecin : _____
 Traitement prévu à _____ heures Date : _____ BP : _____

1. Chimiothérapie à répéter tous les 21 jours

Jour	1	2	3	4	5
Date					
CYCLOPHOSPHAMIDE 700 mg/m² iv (05/20h) sur 30 min		X			
soit _____ mg dose totale					
DOXORUBICINE 60 mg/m² iv sur 15 min		X			
soit _____ mg dose totale					
VINCISTINE 1.4 mg/m² iv sur 15 min		X			
soit _____ mg dose totale (max 2 mg)					
PREDNISONE 40 mg/m² po	X	X	X	X	X
soit _____ mg/j					

28-CHOP
Version du 18 août 05
1/2

- ## Fabrication de nutrition parentérale
- Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMAGNY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

- **Indication d'une assistance nutritionnelle**
 - dénutrition sévère
 - apports oraux insuffisants
 - jeûne > 7 jours, > 3 jours si dénutri
 - besoins énergétiques augmentés (agression, fistule, malabsorption)

ET

 - **Tube digestif non fonctionnel**
 - occlusion
 - fistule haute
 - pancréatite aiguë (à discuter)
 - maladie inflammatoire du colon (à discuter)

Fiche de fabrication standardisée

Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMAGNY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

N° Cycle	Date	No lot prep.	No lot produit & date d'exp. Aériolite®	Signature Col	Prof	Revis
0	22/11/10	1074	1074			

DOXORUBICINE - SOLUTION

Nom/Prénoms/N°(s) : DUPONTEL Albert 01111250 Unité : SAC 5

Chimiothérapie : 1

Doxorubicine : _____ mg _____ ml de _____ (pédiatrie) 70 ml NaCl 0,9% ambulant
 Doxorubicine : 60 mg en seringue iv push (adulte/pédiatrie)

N°	Produit	Cont.	Quantité	Marquage
1	Aériolite Sol® 50 mg = 10 ml	2 mg/ml	127914	seringue (papeterie)
2	Aériolite Sol® 10 mg = 5 ml	2 mg/ml	127914	seringue rose
	NaCl 0,9% 50 ml			cytoval
	NaCl 0,9%			inhibiteur alcaliser
	Glucoose 5%			inhibiteur osmomolal + bouillies
				milonge Vygon

Mode opératoire pour une poche
 1. Poner la tubulure normale sur le poche et retirer le volume nécessaire :
 Poche : _____ ml
 Volume prescrit : _____ ml → diff. de vol. _____ ml
 Aériolite Sol® _____ ml
 Volume à retirer : _____ ml

Mode opératoire pour une seringue
 2. Prélèver (optionnel) le volume et l'injecter à la poche Aériolite Sol® _____ ml

Mode opératoire pour une seringue
 3. Prélèver (optionnel), Aériolite Sol® _____ ml

Compléter avec le solvant : _____ ml

Stabilité : 10 jours à température ambiante ou (28 jours au frigo)
 A l'abri de la lumière
 Indiquer le volume final sur l'étiquette : _____ ml

Remarque : Pour la pédiatrie et temps de passage long, utiliser les seringues option. Dans ce cas, il n'est plus nécessaire de disposer dans un sachet noir.
 Dose cumulée maximale : 550 mg/m²

Références : Waller, G.L. et al. Doxorubicin stability in syringes and glass vials and evaluation of chemical concentrations. Drug. 1984; 19(4): 381-387. © Chimiothérapie 74.

- ## Contre-indication de la nutrition parentérale
- Dr Farshid SADEGHIPOUR, Prof. Pascal BOMMAGNY
Cours de pharmacie hospitalière
Université de Bamako, Mali, avril 2010

- **Chaque fois qu'elle n'est pas indiquée!**
 - tube digestif au moins partiellement fonctionnel
 - accès au tube digestif
 - **Si l'intestin est fonctionnel, utiliser la nutrition entérale (sonde)**

Composition des solutions de nutrition parentérale

• Composition

- Liquide Eau
- Synthèse cellulaire Acides aminés
- Energie Glucides
 Lipides
- Electrolytes Na, K, Ca, Mg, Cl, PO4
- Oligo-éléments Oligo-éléments
- Vitamines Polyvitamines

→ Environ 50 constituants

→ Formules variées à l'infini

Administration des nutriments parentéraux

• «Arbre de Noël»

- nombreuses manipulations (risque infectieux)
- réglage des débits malaisés

• Solutions binaires (glucose+aa) + lipides

• «Pseudo all in one»

- préparé juste avant l'emploi

• «All in one»

- en poches de 2-3 litres
- mélange sans risque de contamination
- all in one sans aucune manipulation n'existe pas

Fabrication à l'hôpital

• Adultes

- utilisation de solutions standardisées
- fabrication par l'industrie
- poches à 3 compartiments

• Enfants

- plus difficile de standardiser
- prescription «à la carte» et fabrication quotidienne
- préparation de mélanges sans lipides

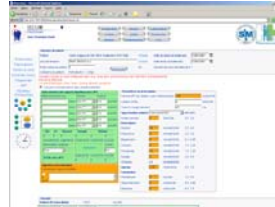
Fabrication en 2 étapes

- Prescription (manuelle, formulaire, informatique)
- Calcul de la formule de fabrication (manuel, informatique)
- Fabrication manuelle du mélange
- Stérilisation par filtration aseptique



Fabrication en 1 étape

- Saisie informatique des données de prescription (pharmacie ou médecin)
- Fabrication directe des poches, à l'aide d'une pompe (ex. pompe BAXA MM12)
- **Sécurité**
- **Traçabilité**
- **Gain de temps**



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

Références sur Internet

- **PIC/S**
 - <http://www.picscheme.org/>
 - <http://www.picscheme.org/publis/guides/PE%20009-5%20GMP%20Guide.pdf>
- **BPF Swissmedic**
 - http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Sonderdruck_9_2002_F.pdf
- **OMS**
 - <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/index.html>