



# Les contrôles en relation avec la production des médicaments cytotoxiques en unité centralisée

DES, septembre 2020  
Dr Jean Vigneron

# Les contrôles en relation avec la production des médicaments cytotoxiques en unité centralisée

- **Contrôles de routine en production**
- Contrôles microbiologiques
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- Etudes de stabilité

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

- Contrôles du process
- Contrôles organoleptiques
- Contrôles analytiques
  - Contraintes
  - Historique
  - FIA / CLHP
  - Spectro IR (Multispec)
  - Spectro UV raman (QC Prep)
  - Raman seul

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

## Contrôle du poids

- Pesée de la poche avant et après injection du cytotoxique
- Connaître la densité de la solution de cytotoxique
- Balance et enregistreur sous la hotte ou l'isolateur
- Temps supplémentaire pour la pesée et son archivage
- Ritter H et coll : Electronic balance as quality assurance for cytotoxic drug admixtures. *Am J Health Syst Pharm*, 1996; 53: 2318-20
- Variante moderne : pilotage par logiciel (CATO, CHIMIO ...)

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

## Contrôles du process

## Contrôles organoleptiques

## Contrôles analytiques

- Contrôles visuels des volumes prélevés avant injection + traçabilité
- Attention : limites au contrôle humain !



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Vidéocontrôle : Drugcam ([www.eurekam.fr](http://www.eurekam.fr))





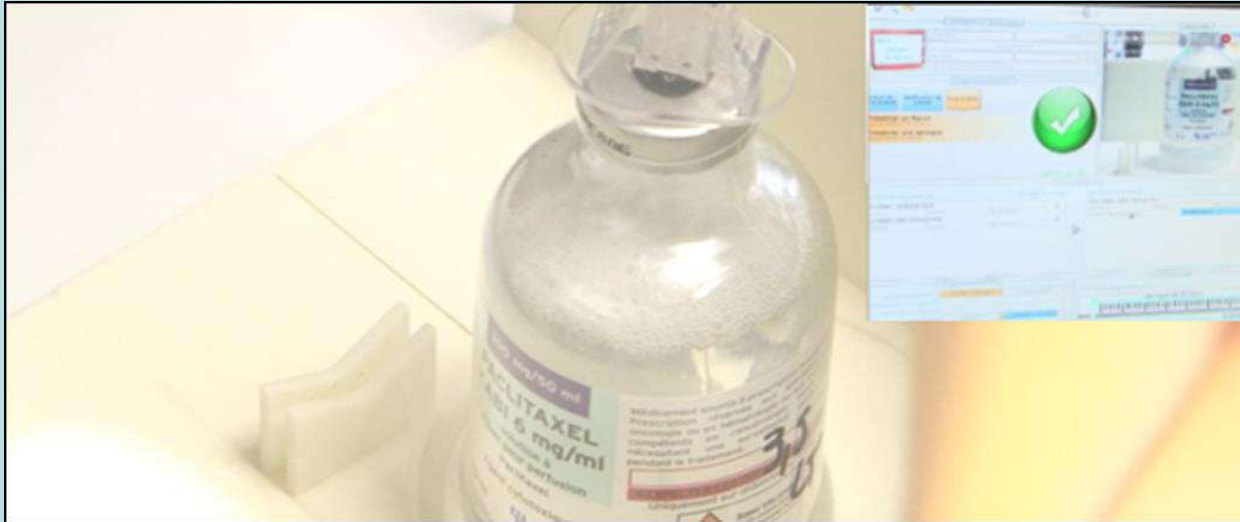
# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

## Vidéocontrôle : Drugcam (www.eurekam.fr)





# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

## Vidéocontrôle : Drugcam (www.eurekam.fr)

✓ Présentation de la seringue pour prélever du solvant 00:01:38.678

✓ Présentation de la seringue pour injecter du solvant 00:01:55.546

✓ Présentation du flacon lyophilisé 00:02:36.140

✓ Présentation de la seringue pour prélever du principe actif 00:02:38.307

volume prélevé 50 ml

- seringue
  - nom : BD - 50 ml
  - volume : 50,00
- flacon
  - nom : ENDOXAN 1000mg
- Pour : prélèvement
- Dans : nouveau flacon



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

**Contrôles organoleptiques**

Contrôles analytiques

## **Contrôles visuels avant dispensation**

- Solvant
- Contenant
- Volume poche, seringue
- Étiquetage
- Tubulure
- Intégrité des préparations
- Diffuseur portable

# Produits colorés



# Purge du perfuseur



# Volume de la seringue





Présence de mousse (étoposide, docétaxel ...)





# Protection de la lumière ?



# Type de perfuseur



# Attester de la vérification





# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

« les mêmes précautions que celles définies pour la préparation conduisent à l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et les contrôles des matières premières et des préparations terminées »

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process			Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul	

## Masque de sécurité pour pesées



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

**Contraintes**

Historique

FIA/CLHP

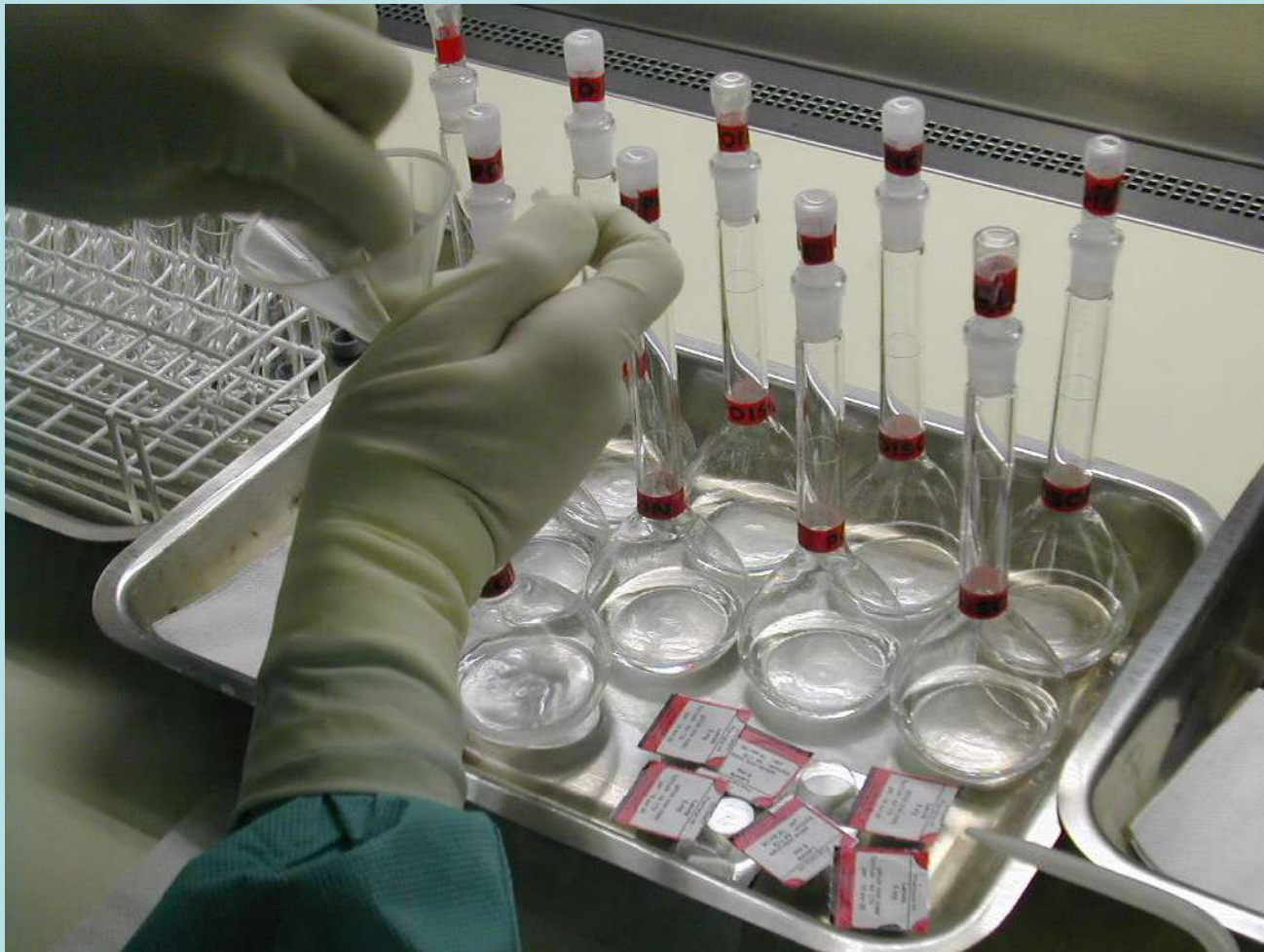
UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

## Travail sous flux laminaire





# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

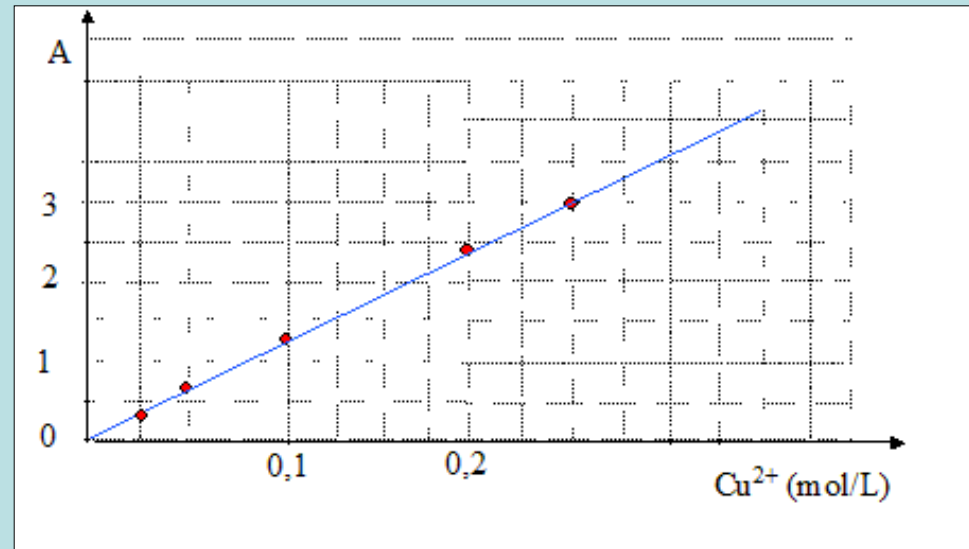
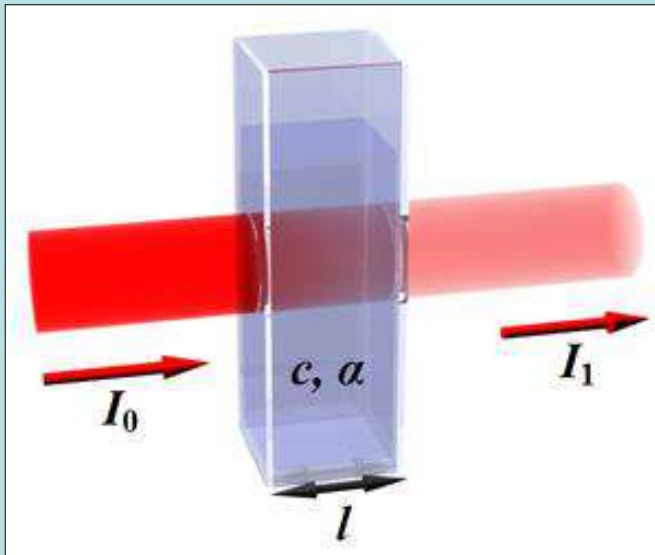
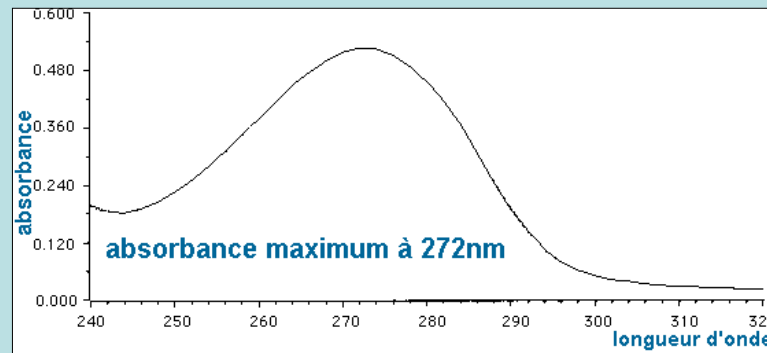
UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

## Spectrophotométrie UV-visible



$$I(\lambda, X) = I_0(\lambda) \cdot e^{-\alpha X r}$$

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes

**Historique**

FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

## Chromatographie Couche Mince Haute Performance (HPTLC)



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

## Mise au point à l'HEGP (L Havard)

- Appareillage : HPLC
- FIA (Flow Injection Analysis)
  - Pas de colonne >> tuyau
  - Pas de phase mobile >> eau ultrapure
  - Détection par DAD
- Switch entre FIA et colonne HPLC si technique mixte



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

## Diminution de l'absorbance par

- Choix de la longueur d'onde
- Volume injecté
- Dilution automatique (éventuelle)

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

Operator:Administrateur Timebase:HPLC Sequence:300507

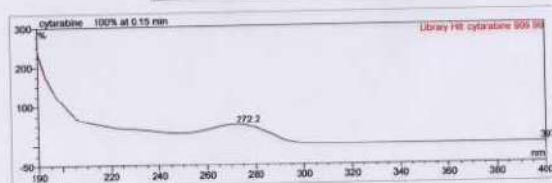
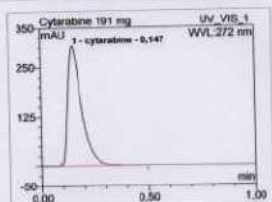
Page 1-1  
30/5/2007 2:40 PM



LABORATOIRE DE CONTROLE PUI BRABOIS

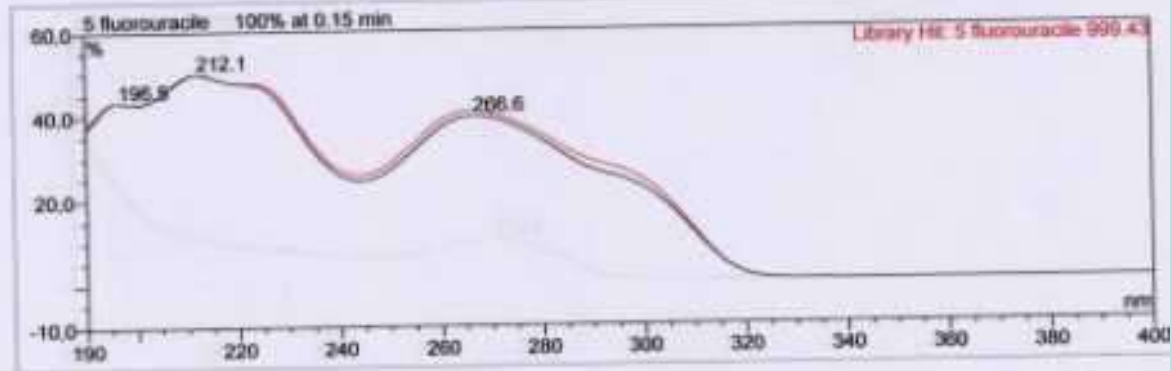
Sample Name: Cytarabine 191 mg  
Vial Number: BBZ  
Sample Type: unknown  
Control Program: cytarabine  
Quantif. Method: cytarabine basse  
Recording Time: 30/5/2007 14:38  
Run Time (min): 1,00  
N° Ordonnancier : 161584  
Injection Volume: 20.0  
Channel: UV\_VIS\_1  
Wavelength: n.s.  
Bandwidth: n.s.  
Dilution Factor: 1.0006

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	0.15	cytarabine	304.935	22.583	100.00	0.752	BMB
Total:			304.935	22.583	100.00	0.752	



rapport analyses/integration

Chromaleon (c) Dionex 1998-200  
Version 6.80 SP1 Build 223



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

## Limites

- Absorption UV visible
- Impossibilité de prélever
- Produits peu utilisés et coûteux
- Produits instables



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

## Problèmes à intégrer

- Glucose et 5-HMF
- Mélange complexe d'excipients
- Poches Viaflo ( $\beta$ caprolactam)
- Spécificité
  - Vinca-alcaloïdes
  - Doxorubicine / épirubicine
  - Cyclophosphamide / ifosfamide
  - Anticorps monoclonaux

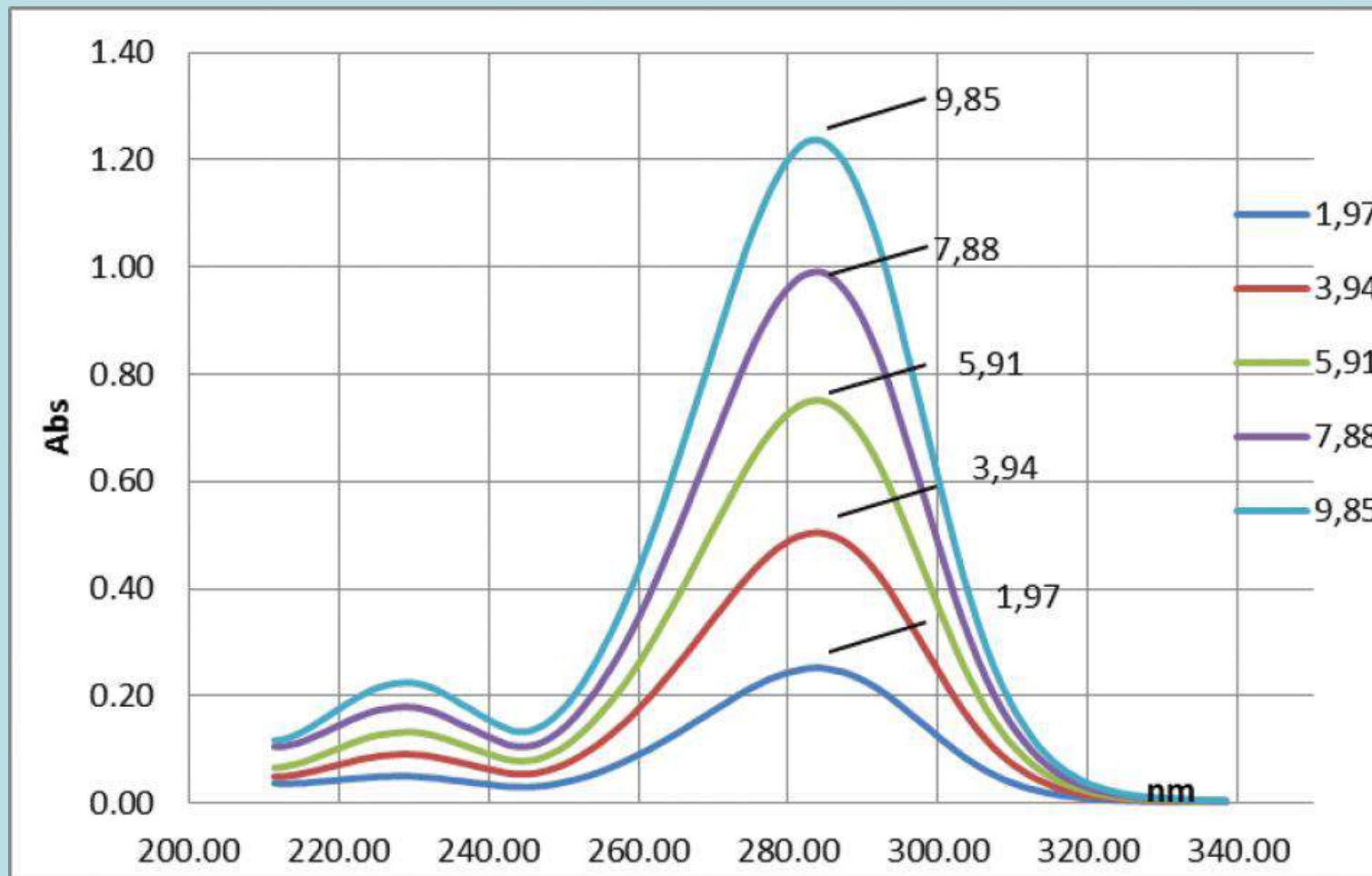
# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul
-------------	------------	----------	-------	----------	------------	---------



Hudz N, Leontiev D, Wieczorek PP (2019) **Spectral characteristics of 5-hydroxymethylfurfural** as a related substance in medicinal products containing glucose. Pharmacia 66(3): 121-125. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35969>

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

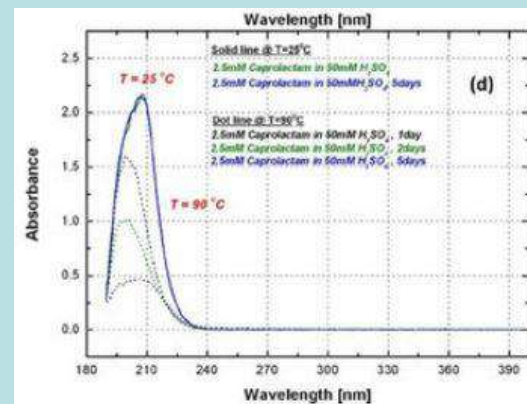
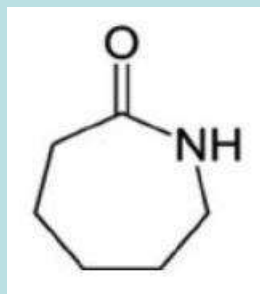
FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul



## Case Report

European Journal of  
**ONCOLOGY PHARMACY**



OPEN

## Quality control of cytotoxic infusions disturbed by a change of infusion bag

### A case report

Pierre Le Quinio, PharmD<sup>a,\*</sup>, Benoît Beiler, Pharm Resident<sup>a</sup>, Pauline Lider, PharmD<sup>a</sup>, Béatrice Demoré, PhD<sup>a,b</sup>, Jean Vigneron, PharmD<sup>a</sup>

**Conclusion:** Viaflo infusion bags disturb outcomes of CPM dosage with a concentration artificially increased by about 10%. The FIA method cannot be used to quantify CPM at this concentration and at wavelength 205 nm.

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

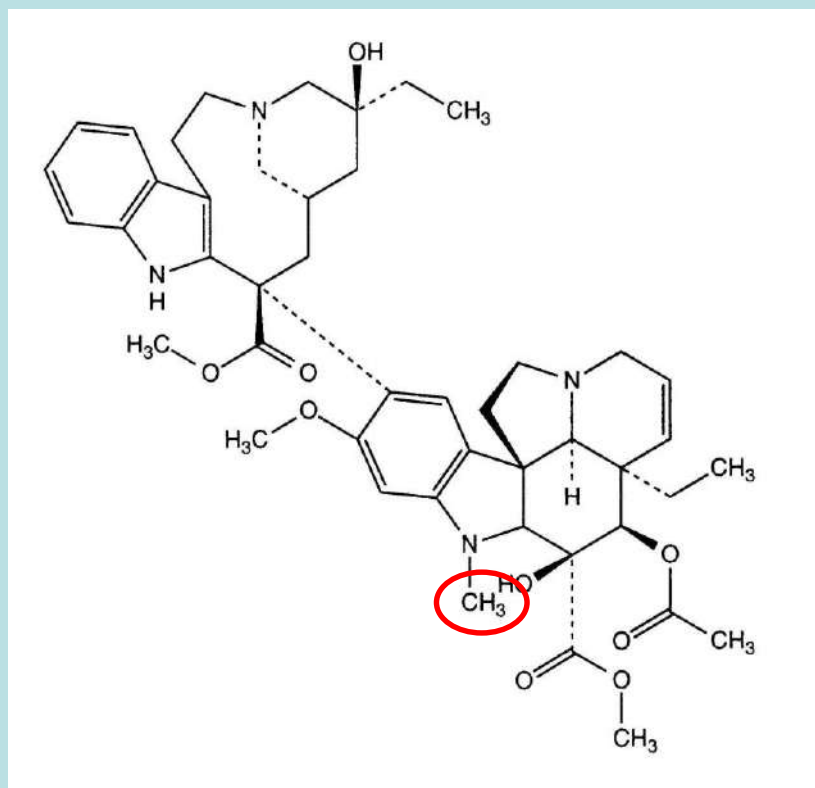
FIA/CLHP

UV-IR

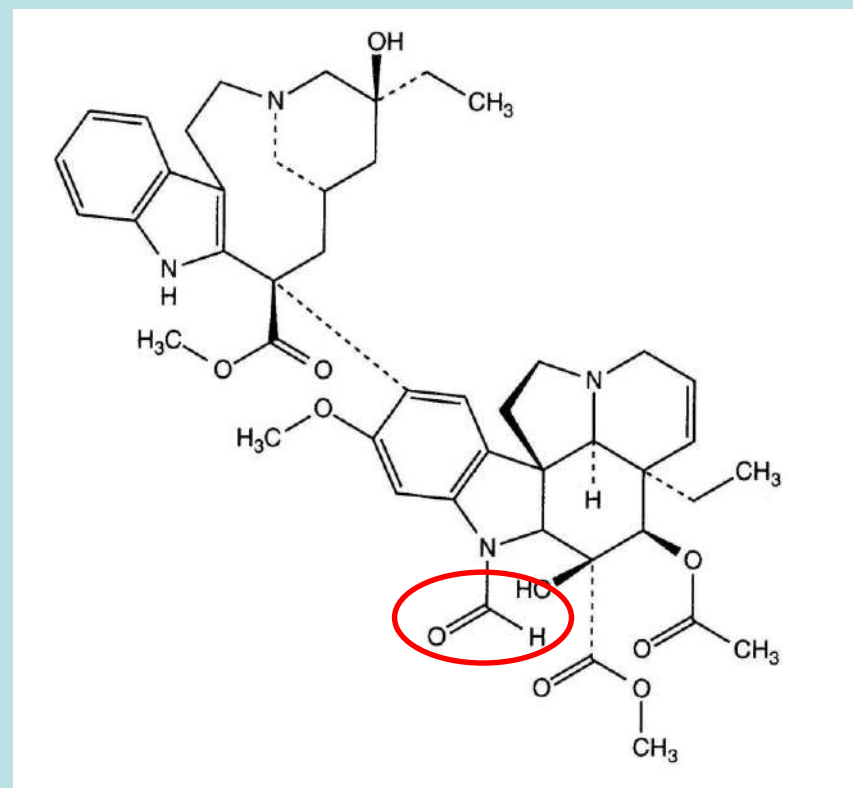
UV-Raman

Raman seul

UV seul



Vinblastine



Vincristine

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes

Historique

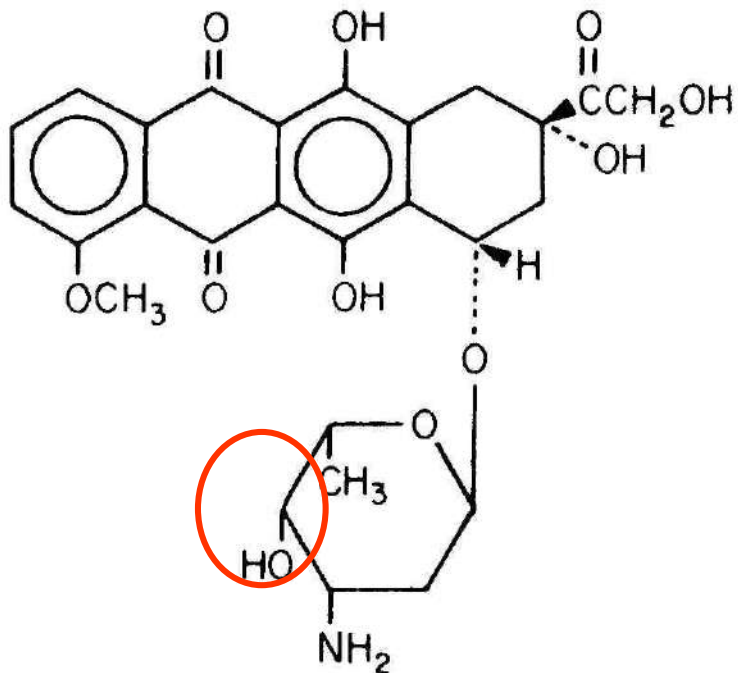
**FIA/CLHP**

UV-IR

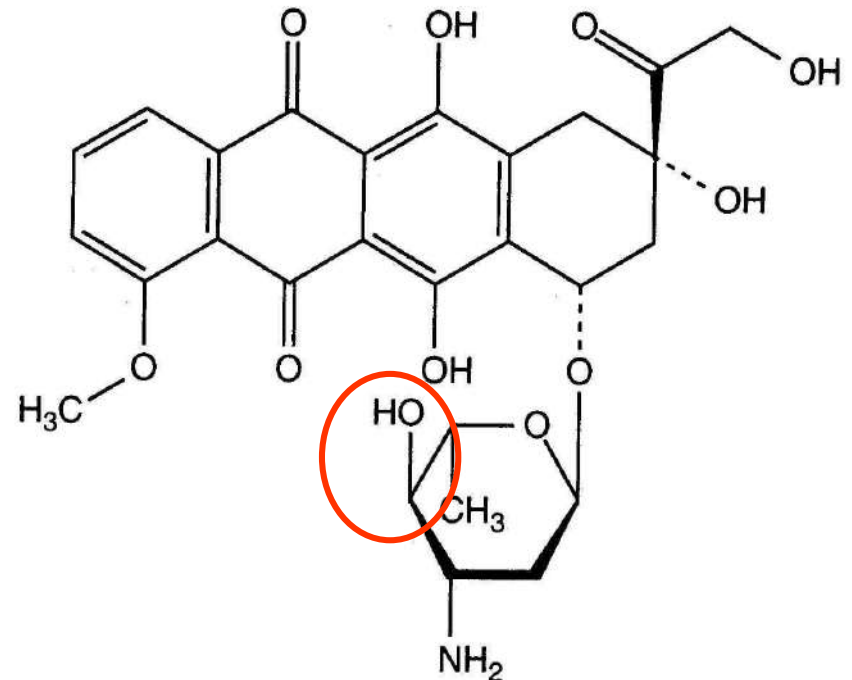
UV-Raman

Raman seul

UV seul



Doxorubicine



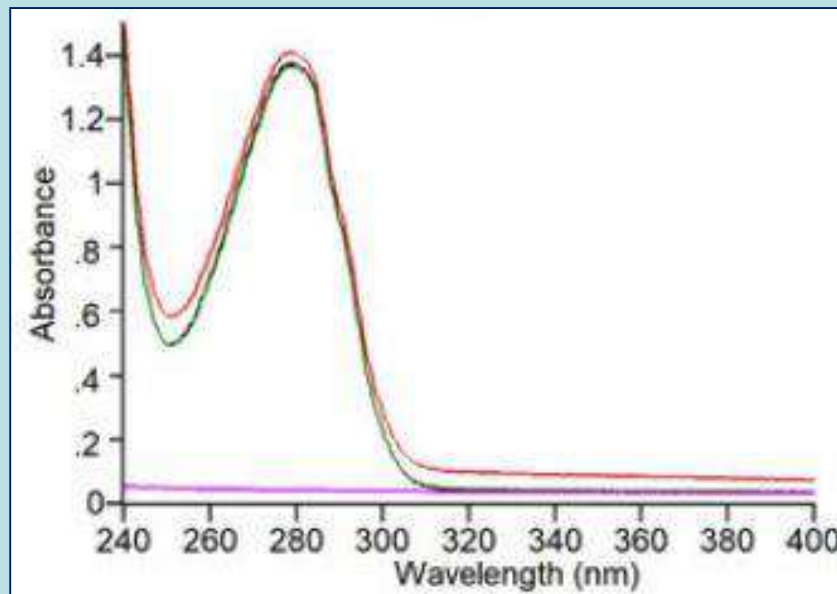
Epirubicine

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

Cas des anticorps monoclonaux

Ont tous le même spectre (max à 280 nm)





# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

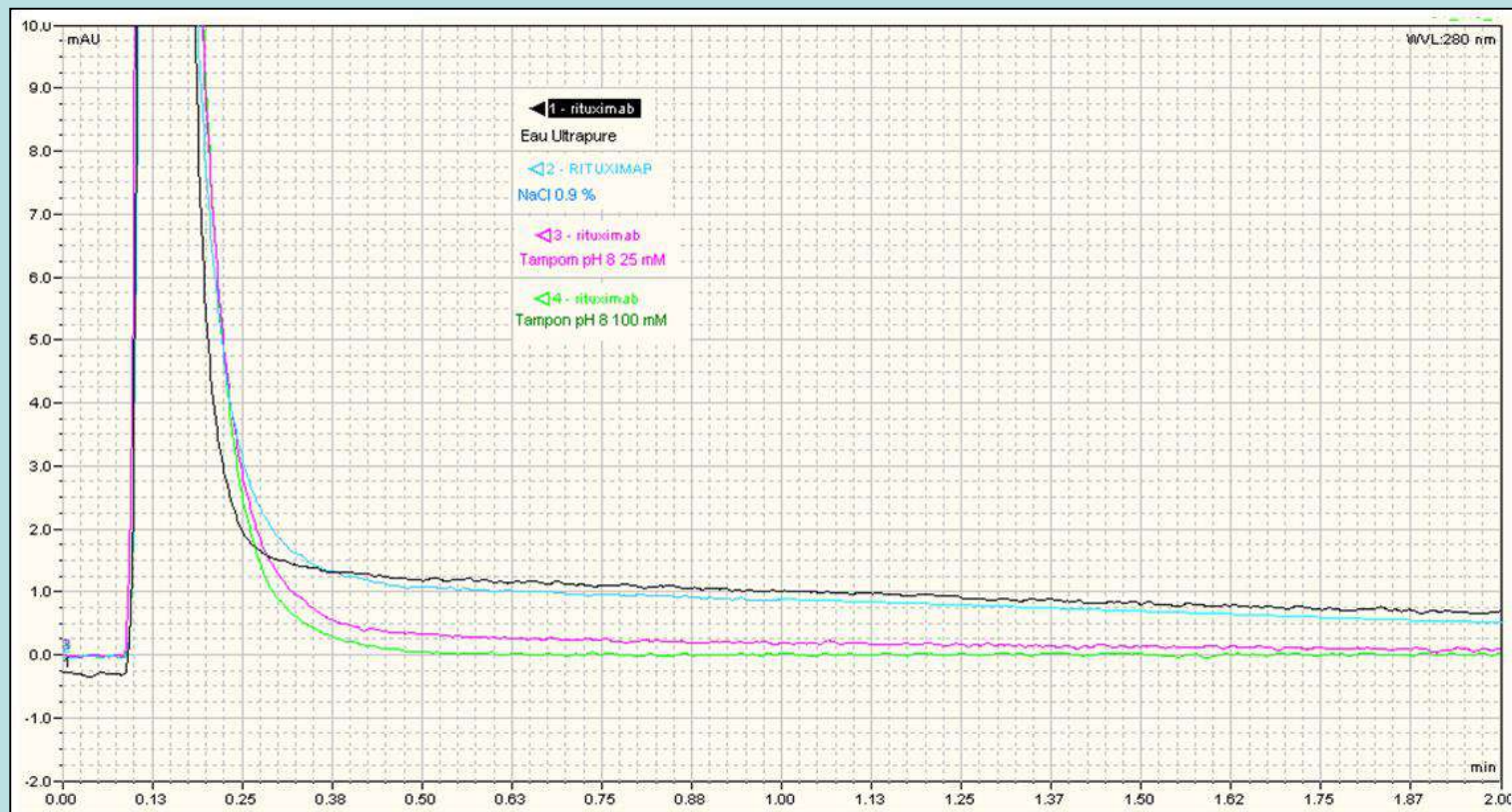
Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul
-------------	------------	----------	-------	----------	------------	---------

Absorption résiduelle importante, annulée avec tampon pH8

Possibilité de quantifier



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

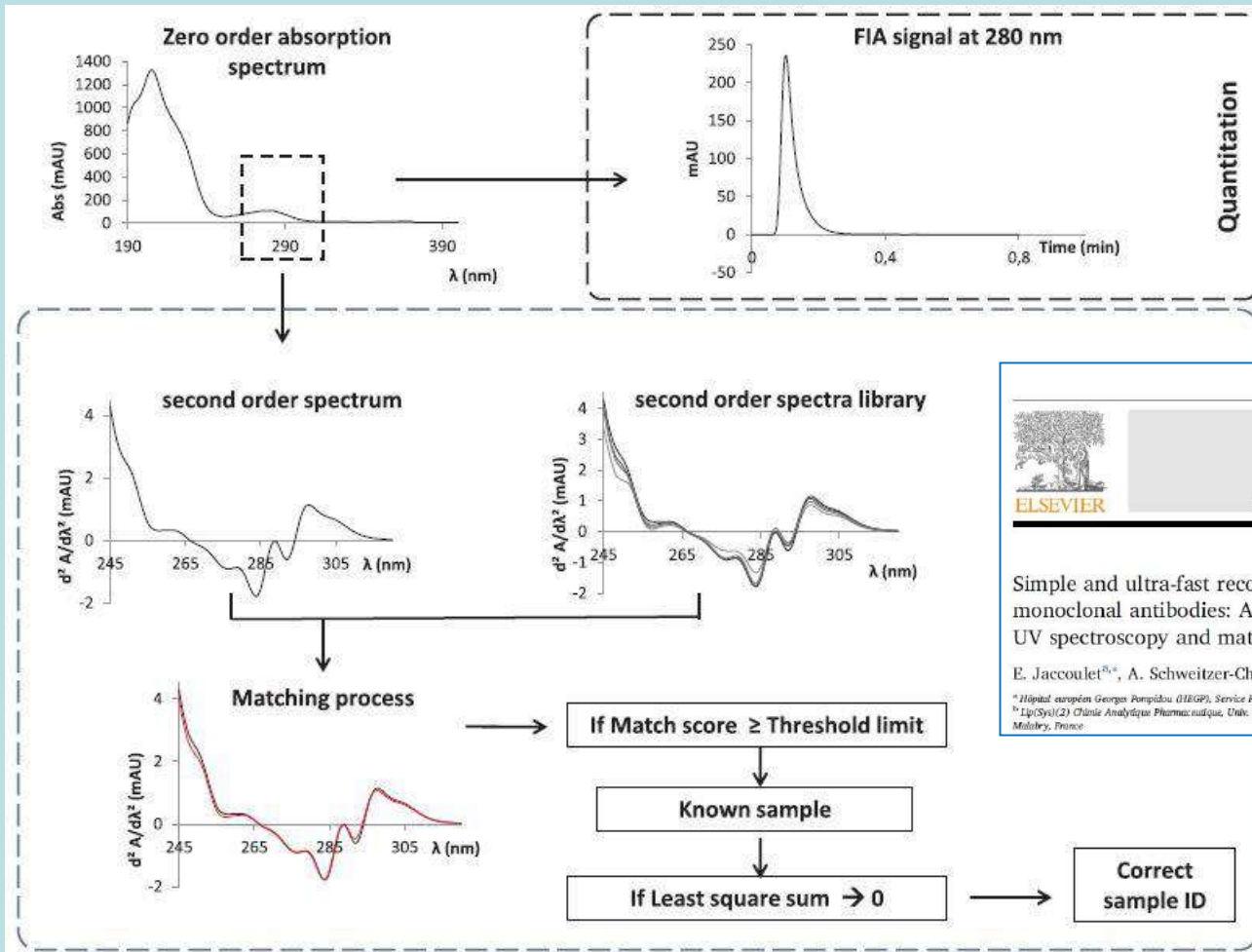
UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

Différentiation possible en utilisant la dérivée seconde



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

## Contraintes générales

- Calcul de la concentration théorique
  - Volume de la poche (surremplissage)
  - Volume injecté
  - Purge du perfuseur
- Contraintes analytiques
  - Validation de méthode
  - Changement de spécialité
  - Échantillons AQ

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

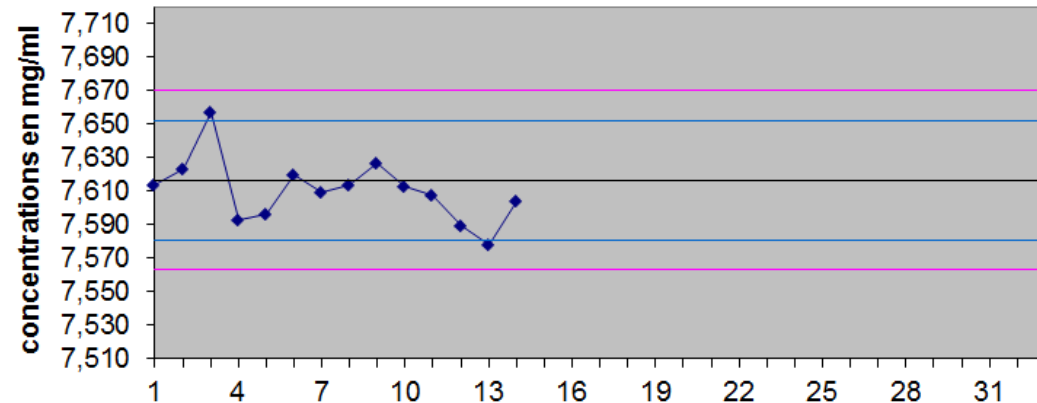
CARTE DE CONTRÔLE AQ GEMCITABINE

170614-1

LOT N°	GL31631Z	HOSPIRA	(2000mg/52,6 ml)
ddp	28/06/2018		

[illegible]

Valeur maxi en ordonnée	7,706		
Valeur LSAc	7,670	<b>Vr + 3s</b>	
Valeur LSAI	7,652	<b>Vr + 2s</b>	
<b>Valeur de référence</b>	<b>7,617</b>	s = écart-type =	0,01782134
Valeur LIAI	7,581	<b>Vr - 2s</b>	
Valeur LIAc	7,563	<b>Vr - 3s</b>	
Valeur mini en ordonnée	7,527		

**carte de contrôle AQ gemcitabine n°170614**

# Cytotoxiques : Contrôle de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes

Historique

**FIA/CLHP**

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

## • Expérience CHU Brabois bilan 2017

2017	pourcentage			total
	0-5	5-10	nc	
janv-17	75%	23%	2,0%	1377
févr-17	76%	22%	1,6%	1160
mars-17	78%	20%	1,6%	1340
avr-17	79%	21%	0,2%	859
mai-17	83%	16%	0,5%	1249
juin-17	84%	16%	0,5%	1372
juil-17	83%	16%	1,2%	1408
août-17	79%	18%	2,4%	1467
sept-17	81%	18%	0,4%	1193
oct-17	79%	19%	1,6%	1550
nov-17	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	0
déc-17	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	0
moyenne				



# Cytotoxiques : Contrôle de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

## Suivi des non-conformités

94		396707	methotrexate ser 48 ml	45,0	55,4	23,2	47,5	5,6		1	
95		396757	vincristine 50 ml	1,00	0,69	-31,0	0,8	-19,6	1		
96	22/08/2017	397453	vincristine 50 ml	1,00			0,83	-16,6	1		
97		397457	vincristine 50 ml	1,00			1	0		1	
98	24/08/2017	397714	vincristine 50 ml	2,00	1,60	-21,9	1,66	-17,1	1		
99	25/08/2017	397882	etoposide 500 ml	113,0	144,50	27,9	111,6	-1,2		1	
100	28/08/2017	398042	cisplatine 250 viaflo	35,0	39,80	13,6					1
101		398058	etoposide 100 ml	45,0	62,20	38,3			1		
102	29/08/2017	398129	vincristine 50 ml	1,00	0,56	-43,6	0,71	-28,8	1		
103		398169	vincristine 50 ml	1,56	1,06	-32,0	1,35	-13,4		1	
104	30/08/2017	398284	oxaliplatine 250 ml	59,5	53,00	-10,9	53,00	-10,9	1		
105	31/08/2017	398413	vincristine 50 ml	2,00	1,58	-21,1	1,76	-12,2		1	
106	06/09/2017	398950	vincristine seringue	0,35	0,40	22			1		
	date	n° ordonnancier	preparation	dosage attendu (mg)	1er prelevement (mg)		2eme prelevement (mg)		conformite finale		
					dosage	% erreur	dosage	% erreur	non	oui	autre
107	08/09/2017	399259	vincristine 100 viaflo	0,9	1,0	8,2	1	8,2			1
108	13/09/2017	399583	methotrexate seringue	20,0	22,20	10,9	22,56	12,8	1		
109	15/09/2017	399882	etoposide 50 ml	20,0	22,60	13,1	22,29	11,4	1		
110	25/09/2017	400690	vincristine 50 ml Freeflex	0,98	1,60	58,8	1,01	2,7		1	
111	27/09/2017	400950	vincristine 50 ml Easyflex	1,20	0,96	-19,9	0,91	-24,5	1		
112	29/09/2017	401229	vincristine ser. 10 ml	0,35	0,43	23,7	0,62	75,7	1		
113	02/10/2017	401388	etoposide 250 ml	105,0	115,90	0,4	101,4	-3,4		1	
114	04/10/2017	401613	vincristine 50 ml	1,32	1,07	-19,3	1,22	-7,6		1	
115		401621	methotrexate seringue	20,0	22,6	13,0	22,9	14,2	1		
116	05/10/2017	401740	vincristine 50 ml	1,20	0,94	-21,6	1,06	-11,7		1	
117		401759	étoposide 1000 ml	620,0	704,8	13,7	631,1	1,8		1	
118	11/10/2017	402282	methotrexate seringue	20,0	22,5	12,3	22,6	13	1		
119		402327	ganciclovir 100 ml	350,0	310,8	-11,2	311,75	-10,9	1		
120	12/10/2017	402441	vincristine 100 ml	2,00	2,50	23,1	1,92	-3,8		1	

# Cytotoxiques : Contrôle de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

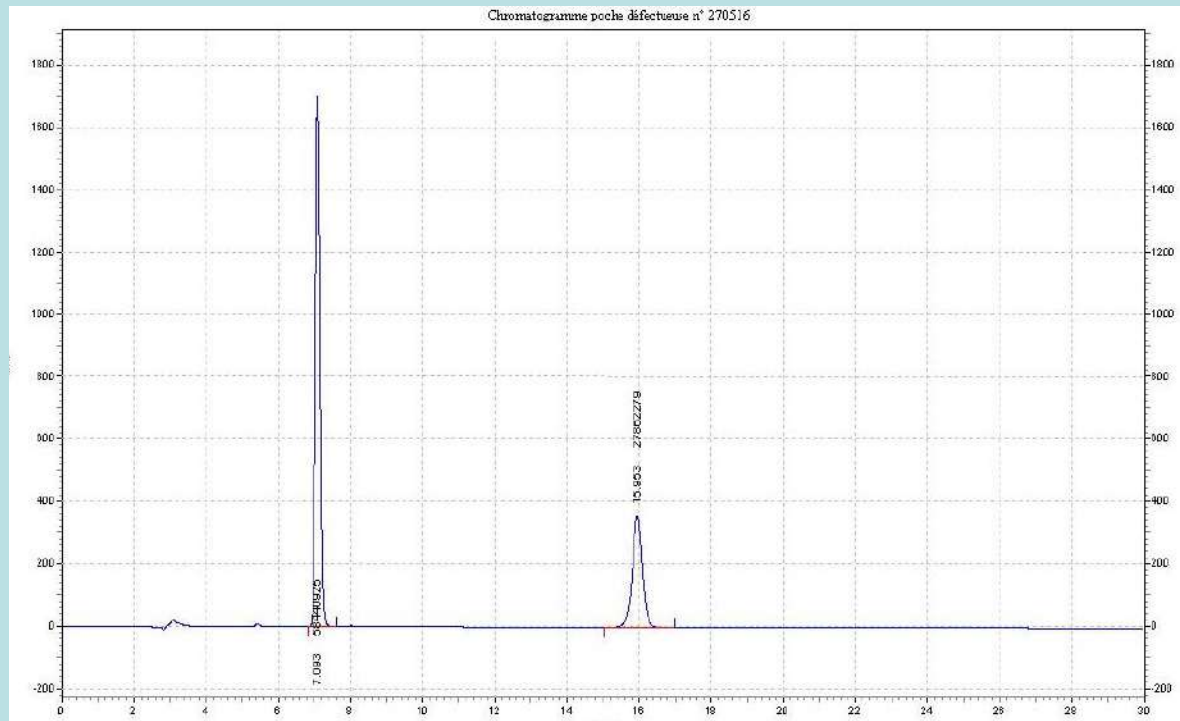
## Non-conformités majeures

Inversion irinotécan / oxaliplatine

Poches sans médicament injecté

Fabrication à la suite d'un même produit avec même dose

Mélange oxaliplatine et fluoro-uracile validé par CLHP





# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes	Historique	<b>FIA/CLHP</b>	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul
-------------	------------	-----------------	-------	----------	------------	---------

- Apport du contrôle pour le process de production
- Cas des préparations pédiatriques



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process		Contrôles organoleptiques		Contrôles analytiques		
Contraintes	Historique	FIA/CLHP	UV-IR	UV-Raman	Raman seul	UV seul

Spectro UV / IR (Multispec®)

(N'est plus disponible sur le marché)



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

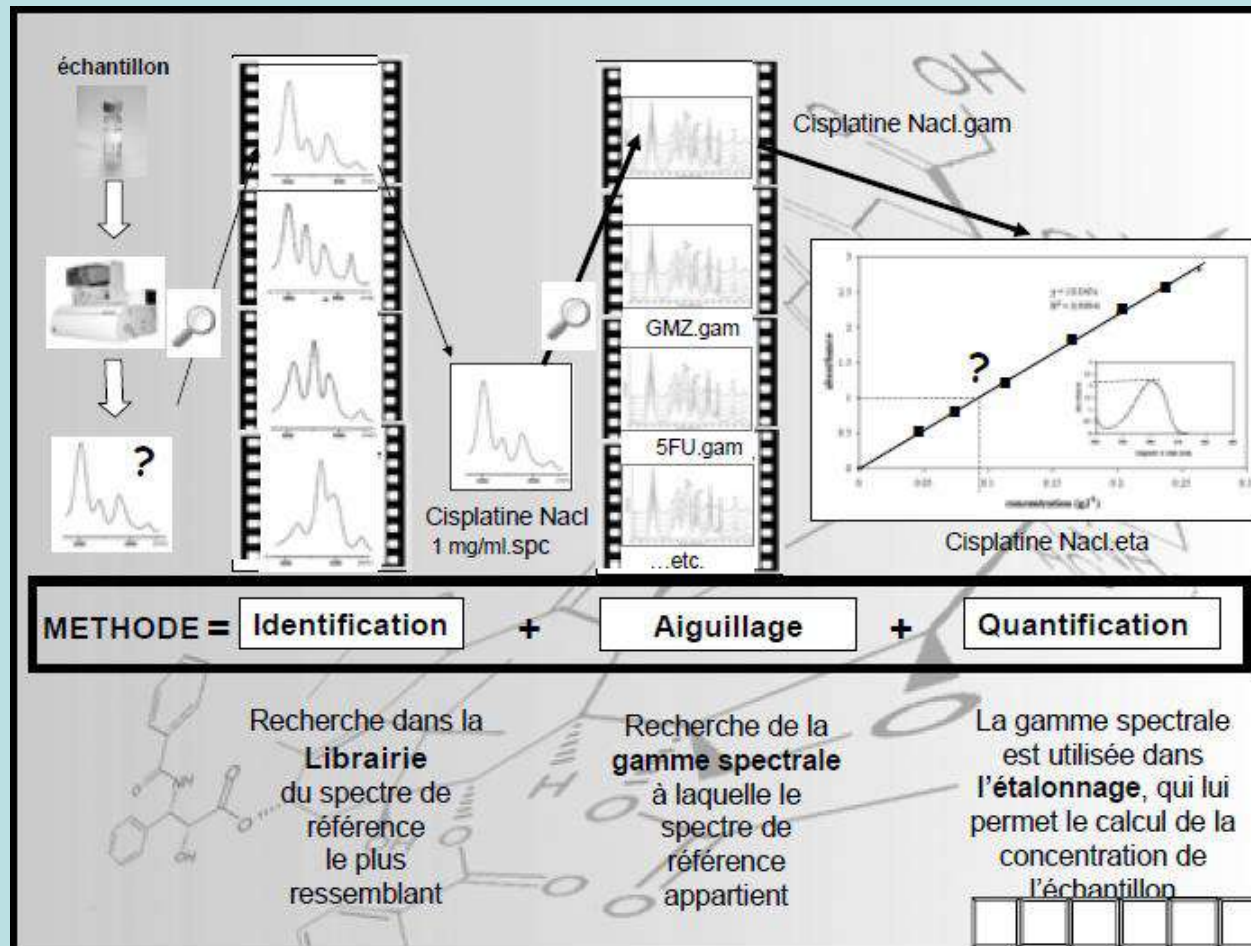
**UV-IR**

UV-Raman

Raman seul

UV seul

- XXXX



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

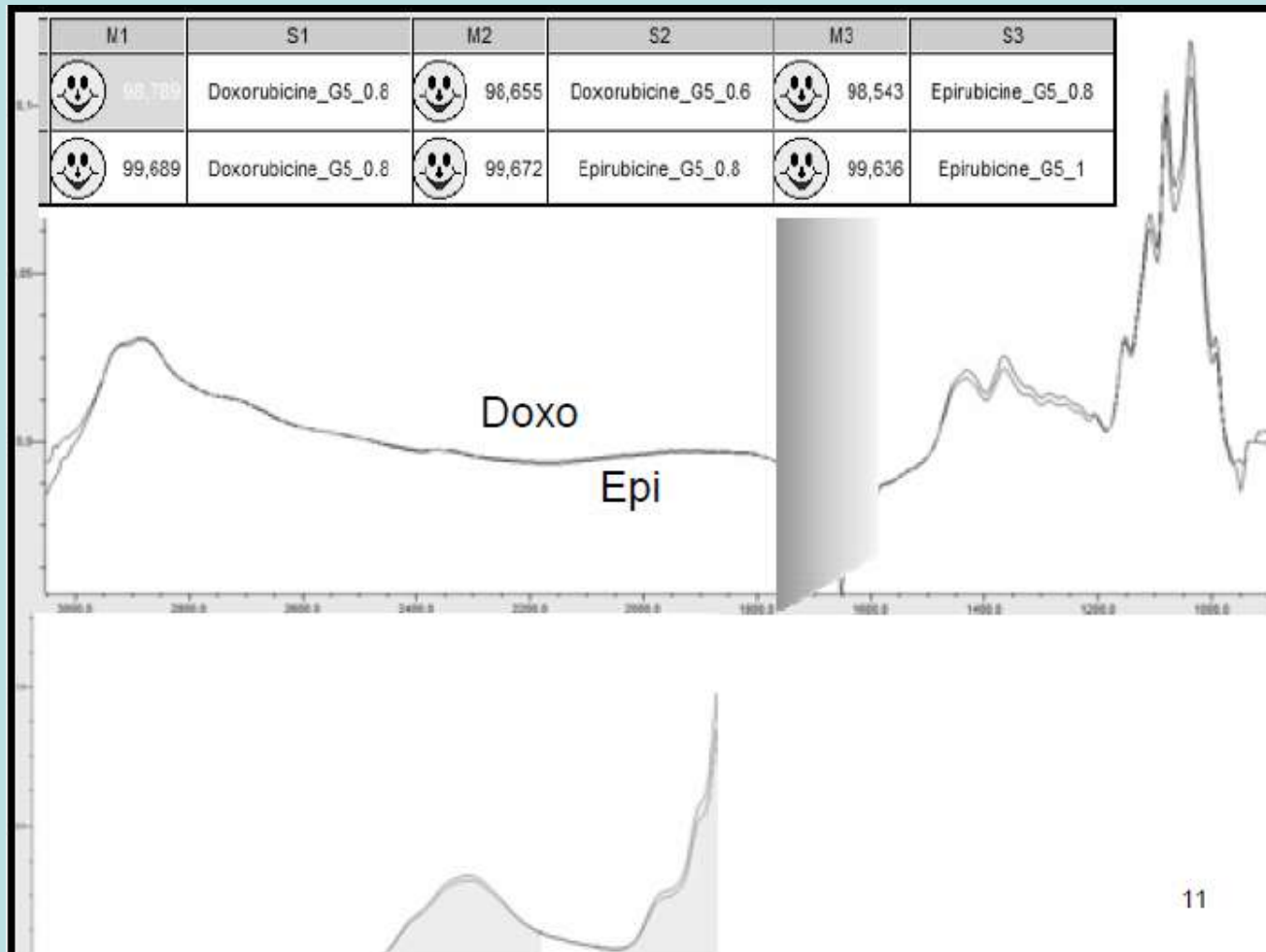
UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

- Spécificité ?!



# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

## Contrôles du process

# Contrôles organoleptiques

## Contrôles analytiques

# Contraintes

# Historique

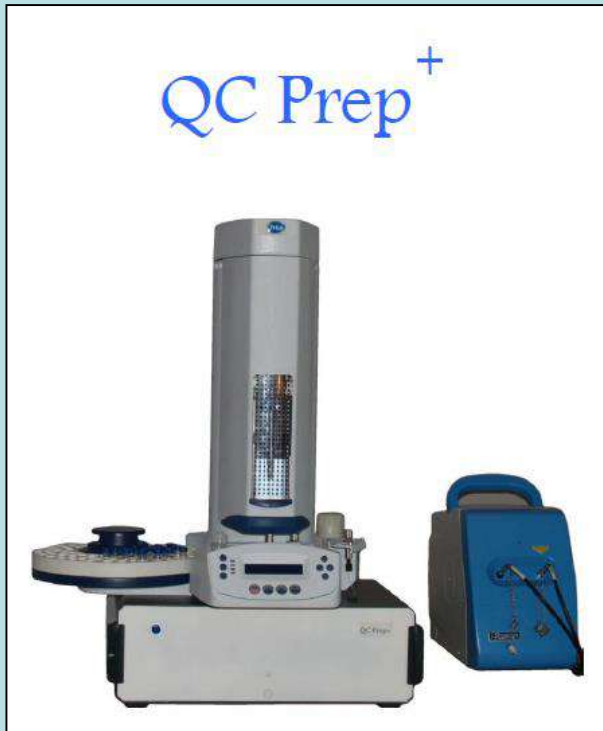
# FIA/CLHP

## UV-IR

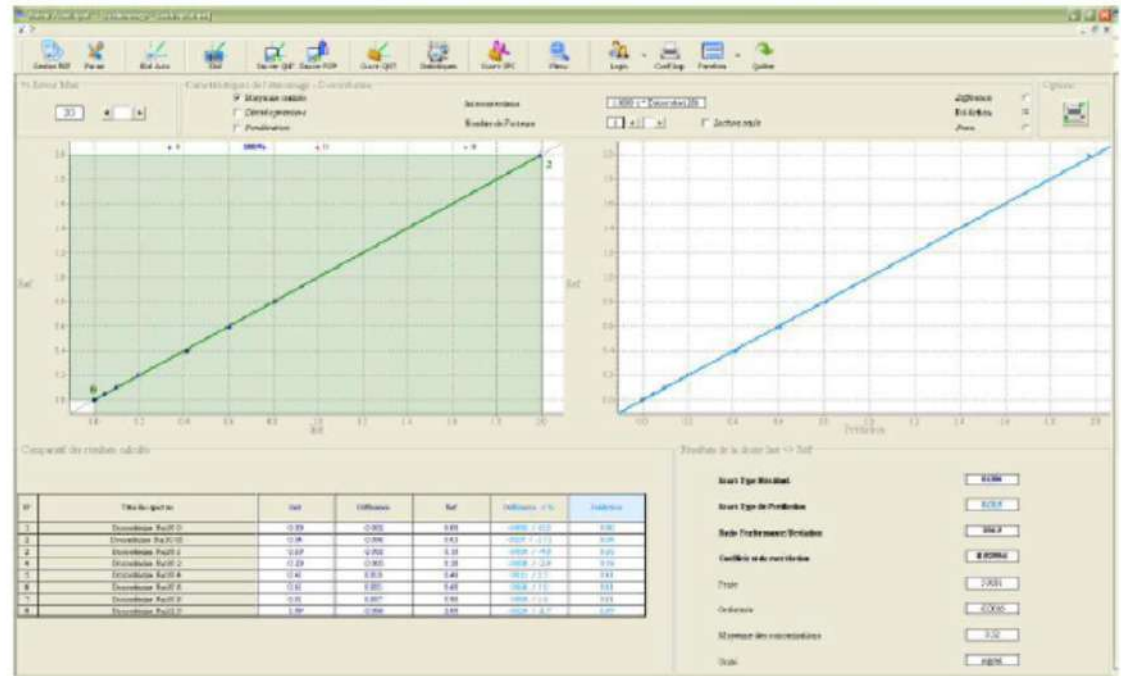
## UV-Raman

## Raman seul

# UV seul



## Logiciel d'étalonnage et de librairie spectrale QL Analyst





# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

UV seul

- <http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/B-Cassard-Diapos.pdf>

## La spectroscopie Raman

Une solution ultra-rapide et non destructrice  
pour le contrôle de qualité analytique  
des solutions injectables

*Application aux oxazaphosphorines*

Bruno Cassard<sup>1</sup>, Rozenn Clément<sup>1</sup>, Patrice Prognon<sup>2</sup>, Philippe Bourget<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

<sup>2</sup> Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

Contrôles analytiques

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

UV-IR

UV-Raman

Raman seul

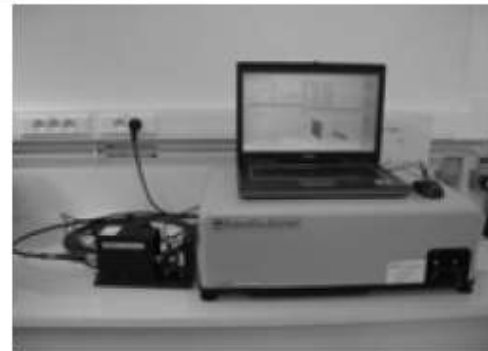
UV seul

- XXXX

## Intérêts et atouts de la solution technique

### ■ Identification et quantification

- ◆ non destructrice
- ◆ au travers des contenants  
(blisters, verres, poches pour perfusion...)
- ◆ analyse extemporanée et sans préparation



### ■ Analyse d'échantillons à matrice aqueuse

- ◆ H<sub>2</sub>O ne diffuse pratiquement pas en SR

# Cytotoxiques : Contrôles de routine en production

Contrôles du process

Contrôles organoleptiques

**Contrôles analytiques**

Contraintes

Historique

FIA/CLHP

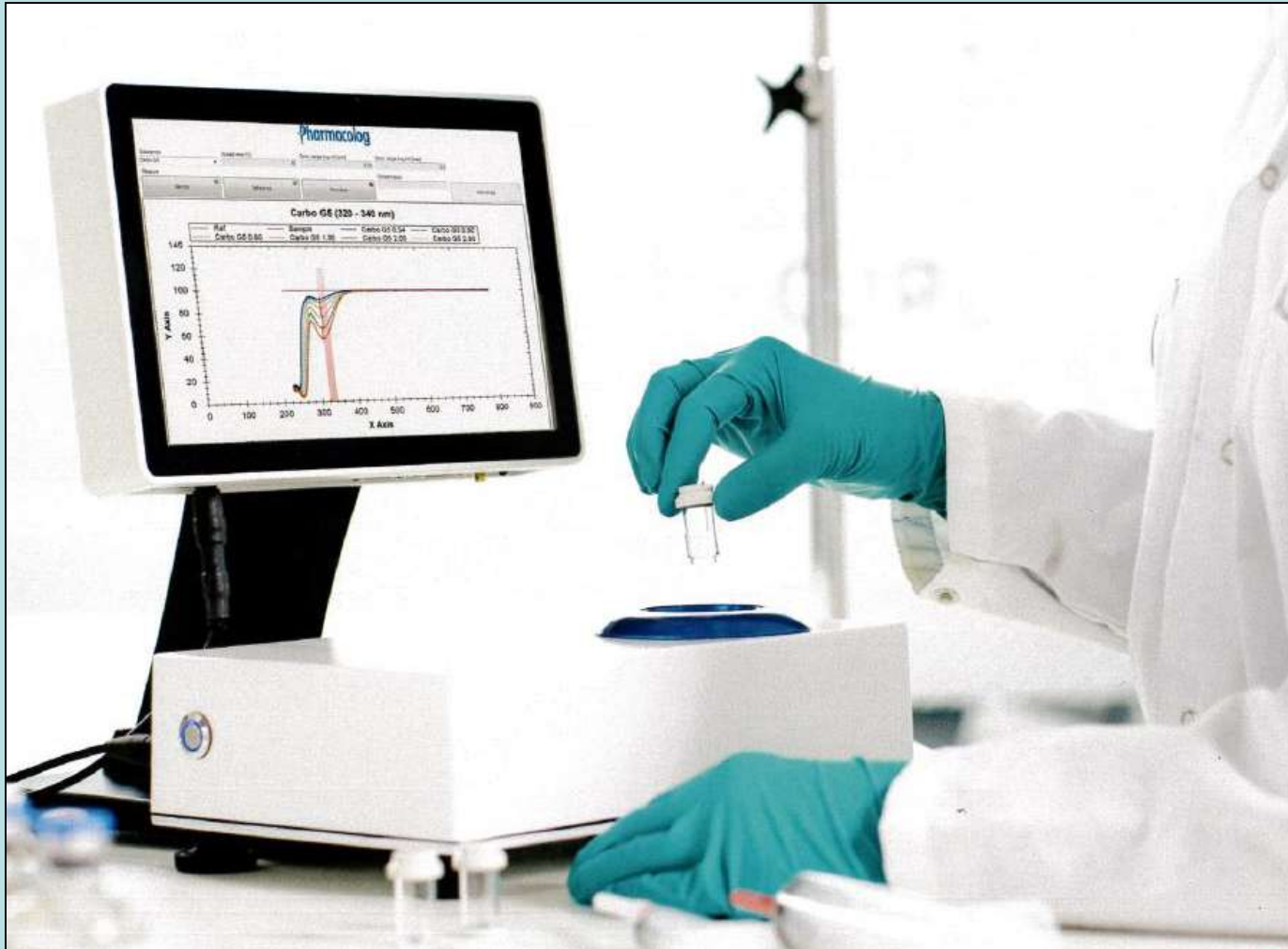
UV-IR

UV-Raman

Raman seul

**UV seul**

## DrugLog (Pharmacolog)



# Les contrôles en relation avec la production des médicaments cytotoxiques en unité centralisée

- Contrôles de routine en production
- **Contrôles microbiologiques**
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- Etudes de stabilité

# Préparation

- BPP 2007
- « La validation des procédés de préparation aseptique passe par une **simulation avec des milieux de culture**. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes »



# Les contrôles de stérilité

□ Seringue remplie de milieu de culture



□ Poche et ligne de perfusion remplie de milieu de culture



# Préparation

- BPP 2007
- « La préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés »

# Prélèvement bactériologique des surfaces



# Contrôle bactériologique de l'air (MAS 100)



## Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité

	Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	Boîtes de Pétri (diam 90 mm)	Gélose contact (diam 55 mm)	Empreintes de gant (5 doigts)
A	<1	<1	<1	<1
B	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	5
C	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	-
D	200	100	50	-



# Caractéristiques particulières des différentes ZAC

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m3, de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

# Locaux

- Pour les produits avec **risque de contamination microbiologique faible**
  - Pièce comportant une **hotte** à flux d'air laminaire : **classe C**
  - Pièce comportant un **isolateur en surpression** : **environnement de classe D**
  - Pièce comportant un **isolateur en dépression** : **environnement de classe C**

# Les contrôles en relation avec la production des médicaments cytotoxiques en unité centralisée

- Contrôle de routine en production
- Contrôles microbiologiques
- **Recherche des cytotoxiques dans l'environnement**
- Etudes de stabilité

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

**1979 : Falck et al** >> mutagénicité des urines

## **Années 1980**

Echanges de chromatides soeurs

Etude des aberrations chromosomiques

Impact sur le personnel infirmier

>> premières recommandations

## **Années 1990**

Recherches dans les urines

cyclophosphamide

ifosfamide

cisplatine, ...

et dans l'environnement

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

Perméabilité des gants

Emballage des poches

Contamination des gants

Différents  
contrôles  
chimiques

Air de la pièce de  
préparation

Contamination externe des flacons

Intérieur isolateur et hotte

Impact de la purge des  
lignes de perfusions

Contamination des piston  
des seringues

Sol de l'unité



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

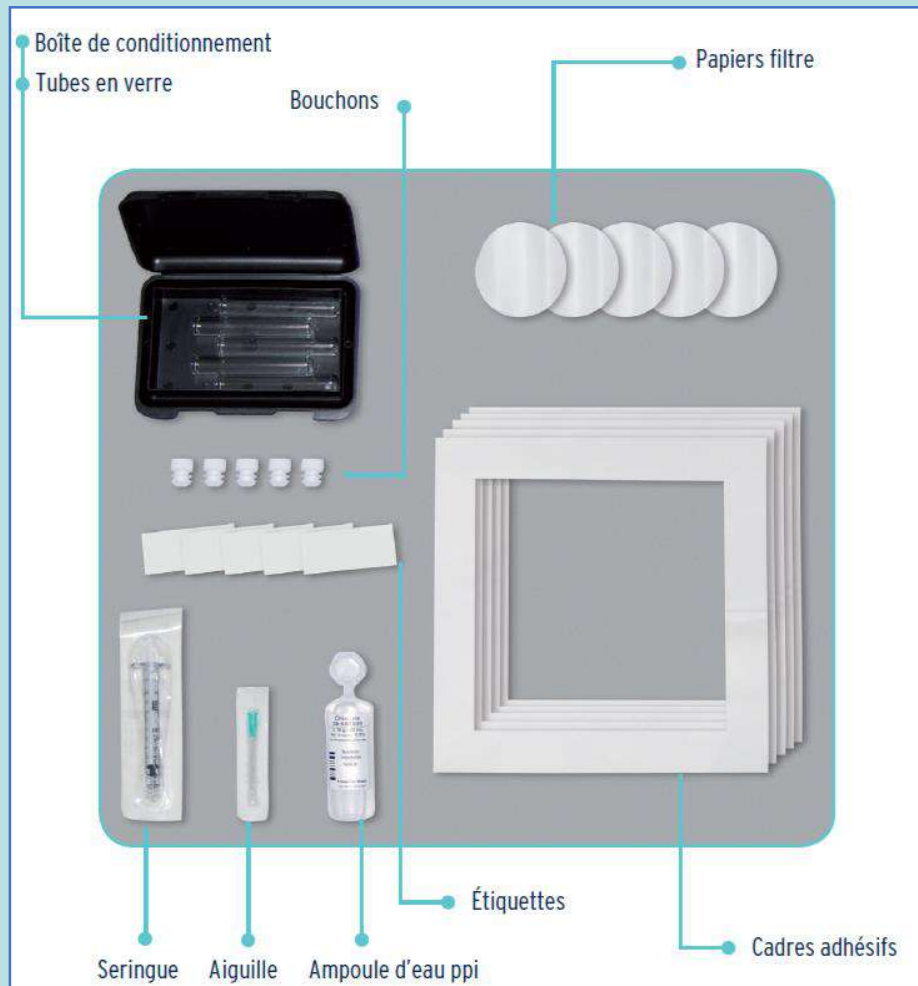
Techniques analytiques

Expériences

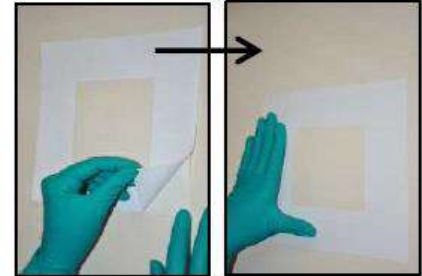

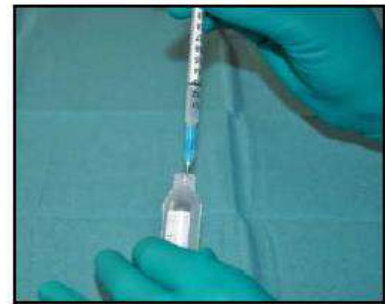
Stratégies



Mesure de la contamination des surfaces par les anticancéreux



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique	Prélèvements	Techniques analytiques	Expériences	Stratégies
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Si surface plane, positionner le cadre adhésif de prélèvement et le coller</li><li>- Si surface non plane (ex : poignée de porte), prélever toute la surface</li></ul>			
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Connecter la seringue et l'aiguille</li></ul>			
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prélever <b>0.3 ml</b> d'eau PPI (volume précis)</li><li>- <i>Ce volume convient à une humidification homogène, sans détrempage.</i></li></ul>			

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

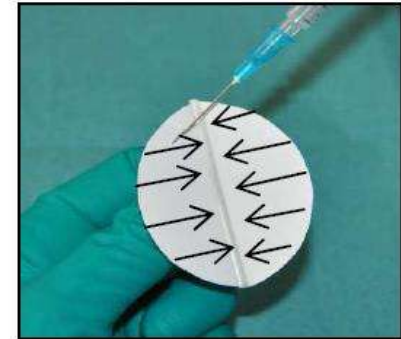
Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

- Imbiber par pulvérisation les deux faces du papier filtre à l'aide des 0.3 ml d'eau (cf. image ci-contre).



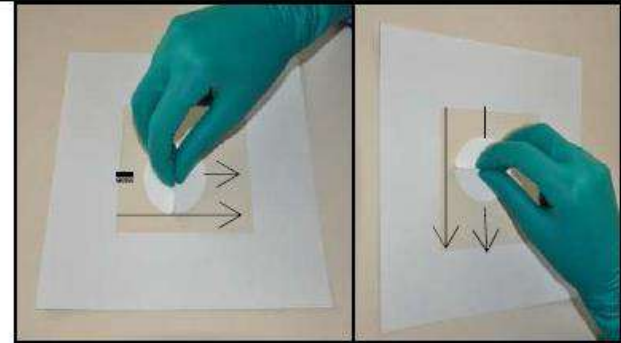
- Reboucher la seringue et la positionner sur un sachet stérile.



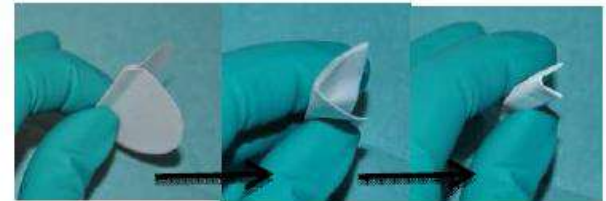
# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique	Prélèvements	Techniques analytiques	Expériences	Stratégies
------------	--------------	------------------------	-------------	------------

- Passer le papier filtre sur la totalité de la surface à prélever (sans déborder sur le cadre) en exerçant une pression « dynamique ».



- Rouler sur lui-même le papier filtre pour qu'il rentre dans le tube, de la manière décrite par l'image ci-contre (sans toucher la face ayant réalisé le prélèvement).



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

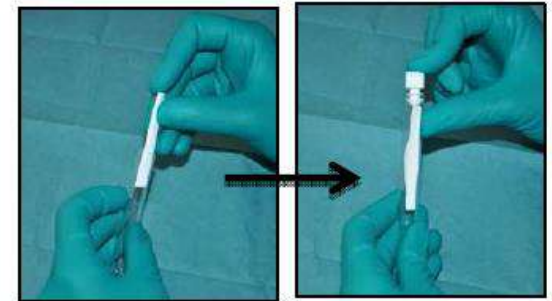
Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

- Mettre le papier filtre dans un tube en verre et fermer avec le bouchon.



- Coller une étiquette d'identification du tube (prélèvement n°x).





# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

**Prélèvements**

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## **Prélèvements urinaires**

- Différentes méthodes de recueil (publis de 2010 à 2015)
  - Collectes ponctuelles (n=10)
  - Collectes de 24 heures (n=10)
  - Collectes de 28 à 30 heures (n=3)
  - Collectes de 8 heures (n=1)
  - Collectes de 4 heures (n=1)

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Prélèvements d'air

Pyy et al. first used personal samplings to identify potential exposure situations [31]. Samples were collected on 37-mm glass-fiber filters, pre-washed with cyclohexane and dried for 2 h at 250 °C. For stationary samples the flow-rate was 20 l/min, and the air sample volumes varied from 0.5 to 30 m<sup>3</sup>. For personal samples the sampling rate was 2 l/min and the air sample volumes were 100–1000 l. Stability of CP, chosen as model compound, was also measured, and a decrease of 15% of the CP concentration on filter and 25% in the water extracts was observed in 8 days.



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Chromatography B, 789 (2003) 169–209

JOURNAL OF  
CHROMATOGRAPHY B

[www.elsevier.com/locate/chromb](http://www.elsevier.com/locate/chromb)

Review

Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods

Roberta Turci<sup>a,\*</sup>, Cristina Sottani<sup>a</sup>, Giuseppe Spagnoli<sup>b</sup>, Claudio Minoia<sup>a</sup>

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique	Prélèvements	Techniques analytiques	Expériences	Stratégies
------------	--------------	------------------------	-------------	------------

- Méthode séparative ( à privilégier)
- Grande sensibilité
- CLHP
  - Détection DAD (?)
  - LC-MS-MS
  - Détection par fluorescence
- Chromatographie phase gazeuse
  - Détection masse (GC-MS)
  - Détection masse en tandem (GC-MS-MS)
- Voltamétrie (platines, non séparative)
- Spectrométrie absorption atomique (platines, non séparative)
- Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)
- Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif à secteur magnétique (ICP-MSMF)

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

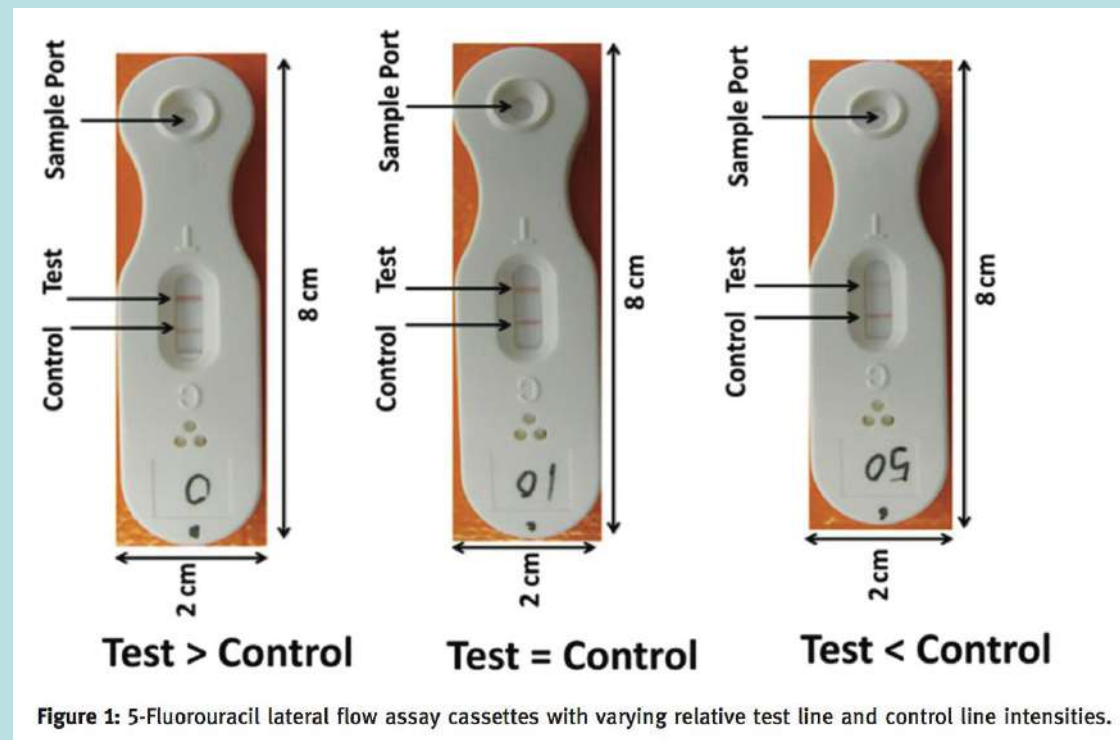
Stratégies

DE GRUYTER

Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2016; 1(3): 107–114

Thomas H. Connor\* and Jerome P. Smith

## New Approaches to Wipe Sampling Methods for Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Validation classique de la méthode analytique

- Linéarité (mais domaine concentration très bas)
- LOD, LOQ
- Répétabilité
- Influence de la matrice (urine)
- + aspect spécifiques



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Validation de la désorption du papier avec différentes solutions

Différentes solutions pour extraction

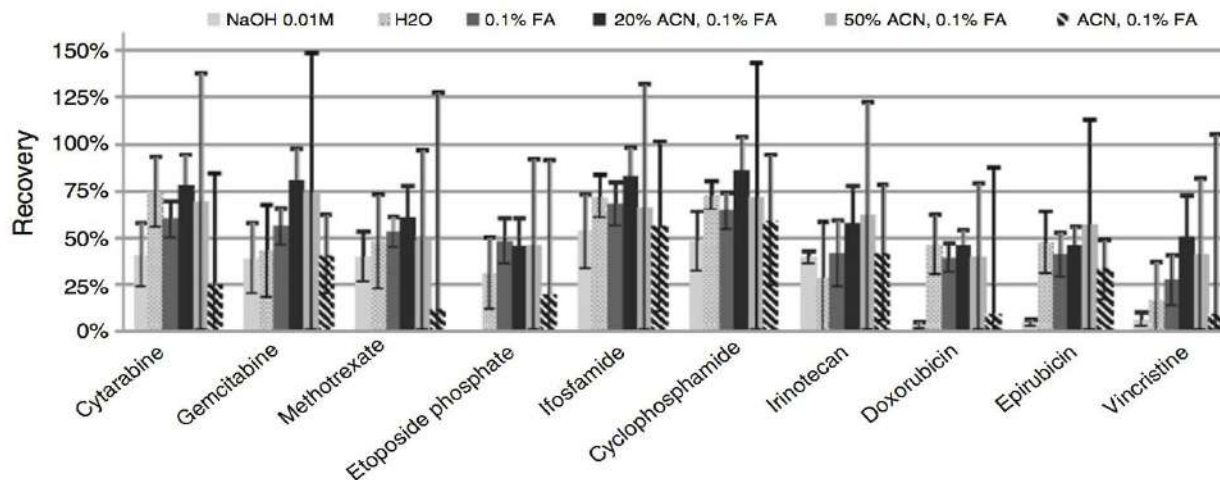
Eau ppi

acide formique

acétonitrile / acide formique, ...

Utilisation du bain à ultrason

Centrifugation



**Fig 4** Wiping step development: recovery of cytotoxic drugs as function of different wiping solvents (water, FA 0.1%, NaOH 0.01 M, 20% ACN with 0.1% FA, 50% ACN with 0.1% FA and ACN with

0.1% FA). Wiping was performed with Whatman filter paper on stainless steel surface as described in "Experimental"

Susanne Nussbaumer et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem* (2012) 402:2499–2509

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

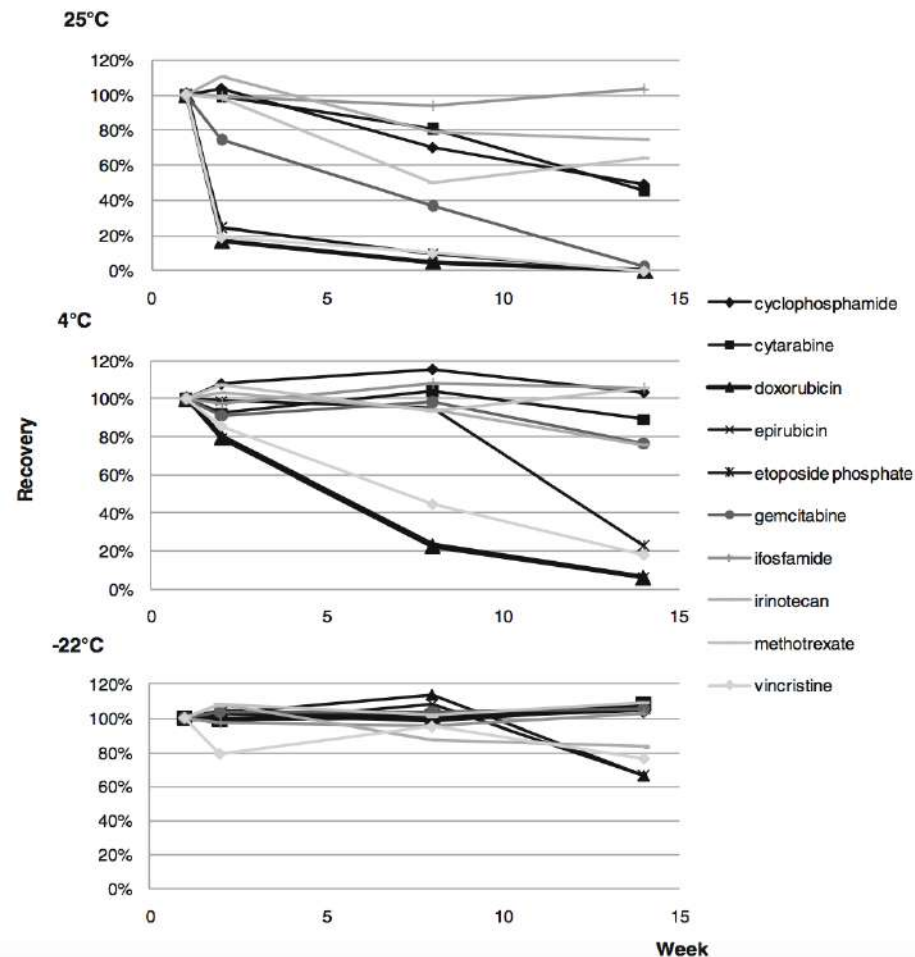
Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Validation de la stabilité de cytotoxiques sur le papier

**Fig 5** Stability data of the ten cytotoxic drugs on wiping papers stored at -22, 4 and 25°C for 3 months



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

Dépend de l'état de surface

- » Métal, polypropylène, verre >> supérieur à surfaces plus rugueuses
- Gants en latex ou souris informatique

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

- Expériences locales
- Centralisation des dosages
  - MASS (CHU Lyon et Centre Léon Bérard)
  - Munich (Rudolf Schierl - Ludwig maximilian Universität, Munich)
  - Hollande (Sessink)
  - Genève (Bonnabry et al, HUG)
  - Europe (ESOP)
  - Canada (Sainte Justine)

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## MASS (CHU Lyon et centre Léon Bérard)

### Groupe 1

5-Fluorouracile

### Groupe 2

Cytarabine, Dacarbazine, Doxorubicine, Epirubicine, Gemcitabine, Melphalan

### Groupe 3

Cyclophosphamide, Docétaxel, Etoposide, Ifosfamide, Irinotécan, Méthotrexate, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotécan, Vinblastine

### Groupe 4

Total dérivés du platine  
(Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine)

### Groupe 5

Toutes les molécules



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

DE GRUYTER

Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2016; 1(3): 139–150

Antje Böhlandt and Rudolf Schierl\*

## Benefits of Wipe Sampling: Evaluation of Long-Term 5-Fluorouracil and Platinum Monitoring Data

**Table 2:** Percentiles of FU samples (pg/cm<sup>2</sup>) from all locations (years 2000–2015).

Location	N	% ≥ LOD	GM	Median	75th	90th	Max
Floor in front of BSC/isolator	390	64	1.9	1.5	7.0	27.7	1,303
Other floors (Prep. room center, storage)	384	65	2.0	2.0	7.3	36.4	2,155
Storage	289	71	5.1	4.3	25.8	239.0	165,000
Pre-preparation	573	47	1.1	ND	3.3	20.0	17,250
BSC	385	65	3.5	2.5	17.0	227.0	1,725,000
Post-preparation, Sealing	492	52	1.2	0.5	3.5	22.4	19,322
Waste disposal, Pactosafe	146	51	1.6	0.7	7.8	95.8	1,680
Other surfaces (office, telephone, doorknobs)	503	44	0.9	ND	2.5	14.0	1,570
Transport boxes	201	57	1.8	1.0	7.5	39.8	7,912
Transfer chamber (for material)	161	50	1.1	ND	3.0	14.2	253,333
Isolator	60	72	3.1	3.3	11.6	114.2	231
Total	3584	56	1.69	1.0	6.2	40.8	1,725,000

Limit of detection (LOD): 0.5 pg/cm<sup>2</sup>.

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

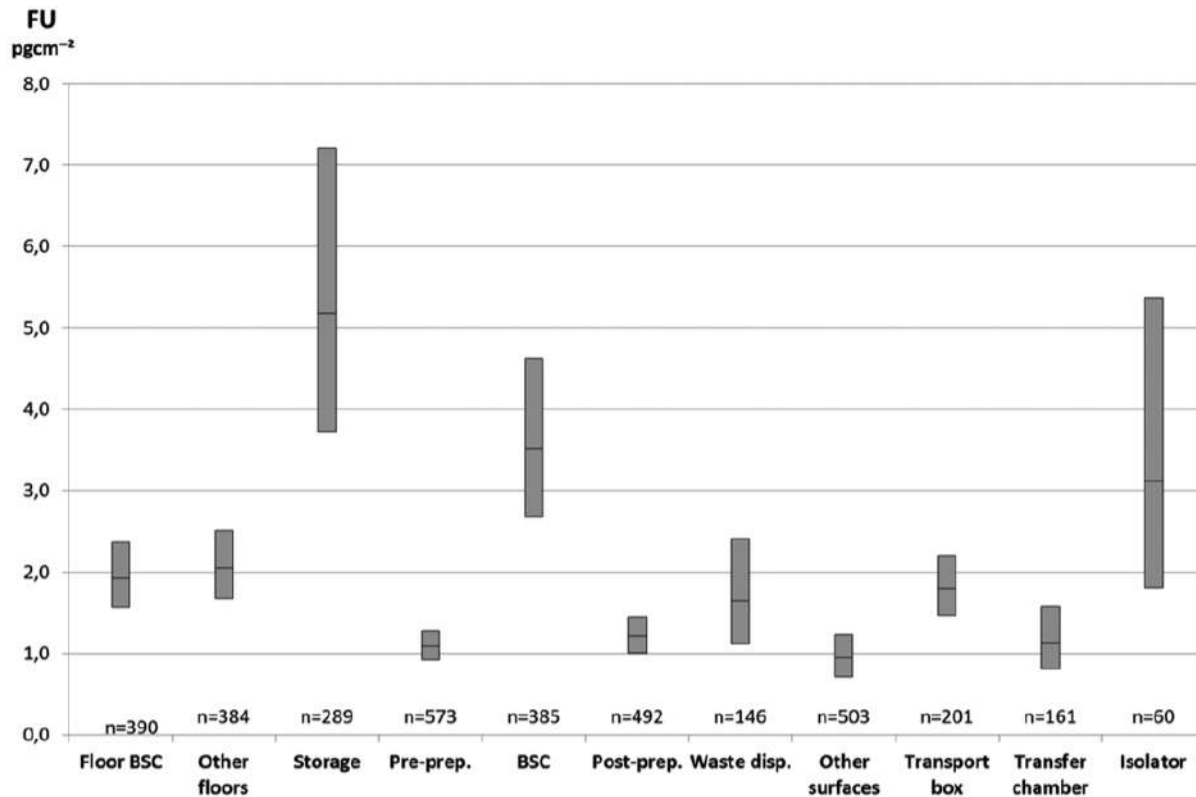
Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies



**Figure 1:** Geometric mean (GM) and 95 % confidence interval (CI) of the FU wipe samples (n) from all locations (years 2000–2015).

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

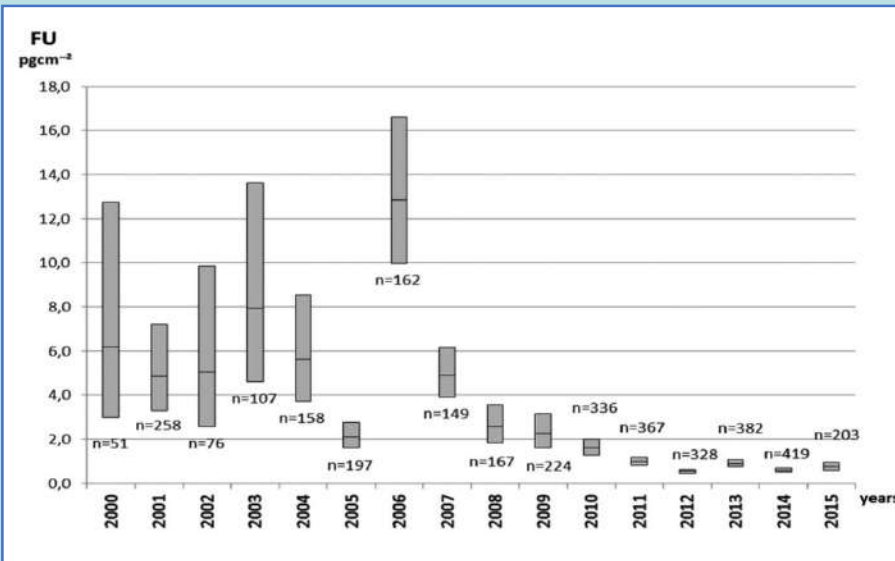
Historique

Prélèvements

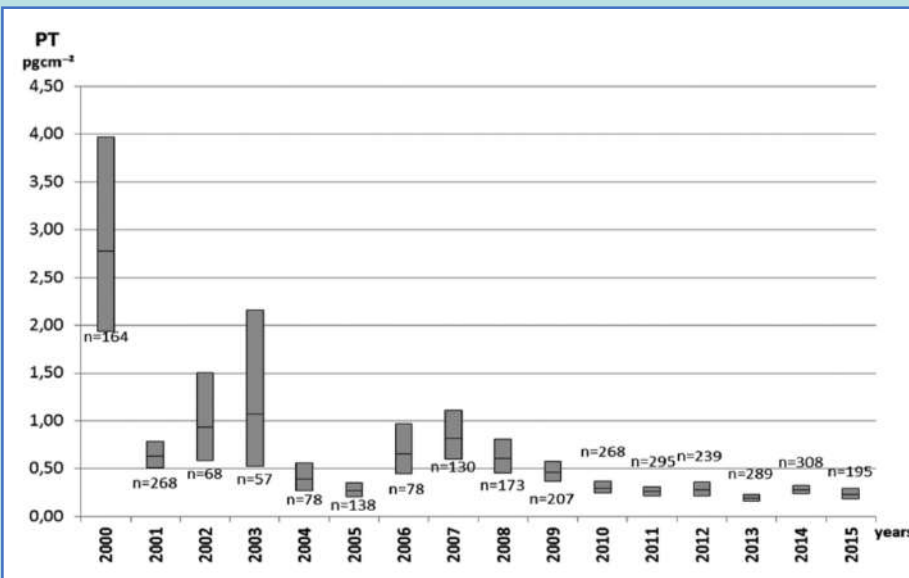
Techniques analytiques

Expériences

Stratégies



**Figure 3:** (a) FU contamination over time: geometric mean (GM) and 95 % confidence interval (CI) of all wipe samples per year.



**Figure 4:** PT contamination over time: geometric mean (GM) and 95 % confidence interval (CI) of all wipe samples per year.

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Au Canada

- Etude multicentrique sur les **surfaces**
  - CHU Sainte Justine (Jean François Bussières)
  - 48  pitaux
  - 3 produits (CPM, IFM, MTX)
  - 4 campagnes entre 2008 et 2014
  - 12 sites standardisés
    - 6 en pharmacie
    - 6 en service de soin

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Au Canada

- Etude multicentrique sur les urines
  - Etude pilote à Sainte Justine
  - 4 produits (CPM, IFM, MTX, FBAL)
  - Initiée en 2015
  - Prélèvement
    - Après période de travail d'au moins 8 heures
    - Boire 200 ml d'eau 90 minutes avant la fin du poste
    - Prélèvement de 100 ml en flacon polypropylène
    - Congelé à -20°C jusqu'à analyse

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

**Tableau II. Paramètres de la méthode analytique**

Paramètres	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Méthotrexate	FBAL
<b>LD (pg/ml)</b>	9.0	9.7	75	120
<b>LQ (pg/ml)</b>	30	32	250	400
<b>Limite de déclaration (pg/ml)</b>	30	32	250	400
<b>Linéarité</b>	LOQ-25,000	LOQ-25,000	LOQ-100,000	LOQ-250,000
<b>Récupération (%)</b>	110	110	65	99
<b>Répétabilité (%)</b>	5.0	4.9	10	5.0
<b>(niveau)</b>	52	52	210	560

*Légende.* FBAL : alpha-fluoro-béta-alanine ; LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification

## Annexe F

Original Article

### Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers

Céline Poupeau<sup>1</sup>, Cynthia Tanguay<sup>1</sup>, Caroline Plante<sup>2</sup>, Sébastien Gagné<sup>3</sup>, Nicolas Caron<sup>3</sup> and Jean-François Bussi res<sup>1,4</sup>

#### Abstract

**Purpose:** There are health risks to workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. We hypothesized that implementing a biological monitoring program would be feasible. The goal was to present the results of our pilot cross-sectional study of biological monitoring of four antineoplastic drugs.

JOURNAL OF  
ONCOLOGY  
PHARMACY  
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice

0(0) 1-10

  The Author(s) 2016

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1078155216643860

opp.sagepub.com

SAGE



# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement


Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences


Stratégies



250ml

ESOP

- Home
- Constitution
- Declaration
- Activities
- Board of directors

 **MASHA**  
Research about Environmental Contamination by Cytotoxics  
and Management of Safe Handling Procedures

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Aspects réglementaires Bonnes Pratiques de Préparations (2007)

### 2.3.4. Contrôles réalisés

Les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières (substances actives, excipients et adjuvants de préparation), les articles de conditionnement, les préparations terminées et **la surveillance de l'environnement**.

**Une surveillance médicale adaptée** et régulière est mise en place notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction.

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

Aspects réglementaires  
Bonnes Pratiques de Préparations (2007)

7.9. Transport des préparations contenant des substances dangereuses  
Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, délai, protection contre la lumière si nécessaire...).

Après le transport, chaque fois que cela est possible, **l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risque est vérifiée.**

Aspects réglementaires  
USP 800

USP General Chapter <800> recommends performing baseline wipe sampling for hazardous drugs and periodically afterwards (every six months or as often as

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

## Que rechercher et où rechercher ?

### Choisir les bons traceurs

- *Surfaces en production*

- Etagères de stockage
- Isolateur
- Hotte
- Gants
- Sol
- SAS (entrée et sortie des produits)
- Extérieur et emballage des poches
- Cartouches de pneumatique
- Caisse d'envoi
- Souris d'ordinateur
- Laboratoire de contrôle

- *Surfaces en service de soin*

- Fauteuil d'administration en HDJ
- Étagères

- *Urines*

- Préparateurs
- Pharmaciens
- Personnel de laboratoire
- Infirmières
- Médecins
- Chirurgiens (CHIP)
- Autres personnels

# Recherche des cytotoxiques dans l'environnement

Historique

Prélèvements

Techniques analytiques

Expériences

Stratégies

- Personnel (Information ++, consentement)
- Définir les produits en fonction de la fréquence de production
- Fréquence de la campagne de prélèvement
- Mesures correctives entre les campagnes
- Réévaluation
- Attention à la méthode de rendu des résultats !

# Les contrôles en relation avec la production des médicaments cytotoxiques en unité centralisée

- Contrôles de routine en production
- Contrôles microbiologiques
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- **Etudes de stabilité**



# Stability studies in oncology

## A marketing tool for pharmaceutical companies, a scientific mission for hospital pharmacists

Jean Vigneron, PharmD<sup>a</sup>, Elise D'Huart, Pharm, Resident<sup>a,\*</sup>, Béatrice Demoré, PhD<sup>a,b</sup>

### Abstract

**Introduction:** Hospital pharmacists, physicians, and nurses need stability information on the drugs used in their daily practice. The objectives of this work were to evaluate if the information given by pharmaceutical companies about the stability of reconstituted and diluted solutions in the field of oncology were sufficient in the daily practice of hospitals.

**Methods:** The first step was to establish a list of the main needs about stability data on the basis of the daily practice of hospital pharmacists. The second step was to search through information given by pharmaceutical companies and then to compare to hospital pharmacists' needs. The third step was to find information in the cases, in which pharmaceutical companies' information was not sufficient.

**Results:** The situation is different depending on the product. For originators, stability data given by pharmaceutical companies are often very limited, the goal being to obtain the marketing authorization. For generics or biosimilars, extended stability studies are carried out to conquer the market and are part of the marketing strategy.

A list of studies to fill the gap of companies' information was presented. Examples including bortezomib, rituximab, azacitidine, nivolumab, and some mixtures were presented. The importance of stability studies conducted in hospitals is emphasized.

**Conclusion:** Pharmaceutical companies perform stability studies for their products and for their own interest. In many cases, the results of these studies are insufficient and do not meet the need for information that hospital pharmacists are looking for. Conducting stability studies by hospital pharmacy teams should be encouraged.

**Abbreviation:** SmPC = Summary of Product Characteristics.

**Keywords:** anticancer drugs, marketing, stability