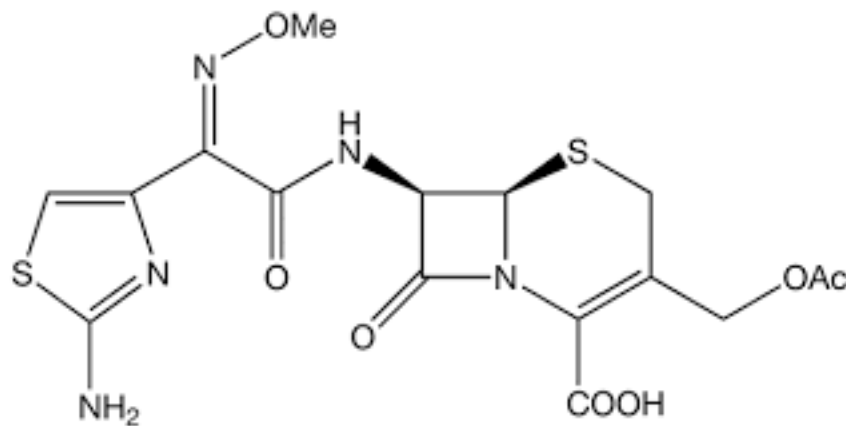


CONTRÔLES DES PRÉPARATIONS DE CYTOTOXIQUES



Elise D'Huart - Pharmacien Assistant

CHRU Nancy

2022

Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

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

Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

- **Contrôles de routine en production**
 - **Contrôles du process**
 - Contrôles organoleptiques
 - Contrôles analytiques
 - Autres contrôles
- Contrôles microbiologiques
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- Etudes de stabilité

Contrôles en cours de préparation

In process

Double contrôle visuel : adéquation entre la fiche de fabrication et la préparation (double lecture tracée)

→ par une personne habilitée et différente de celle qui manipule

Vidéo-assistance (exemple : DrugCam®)

→ identification des flacons et volumes

→ 45 000 euros

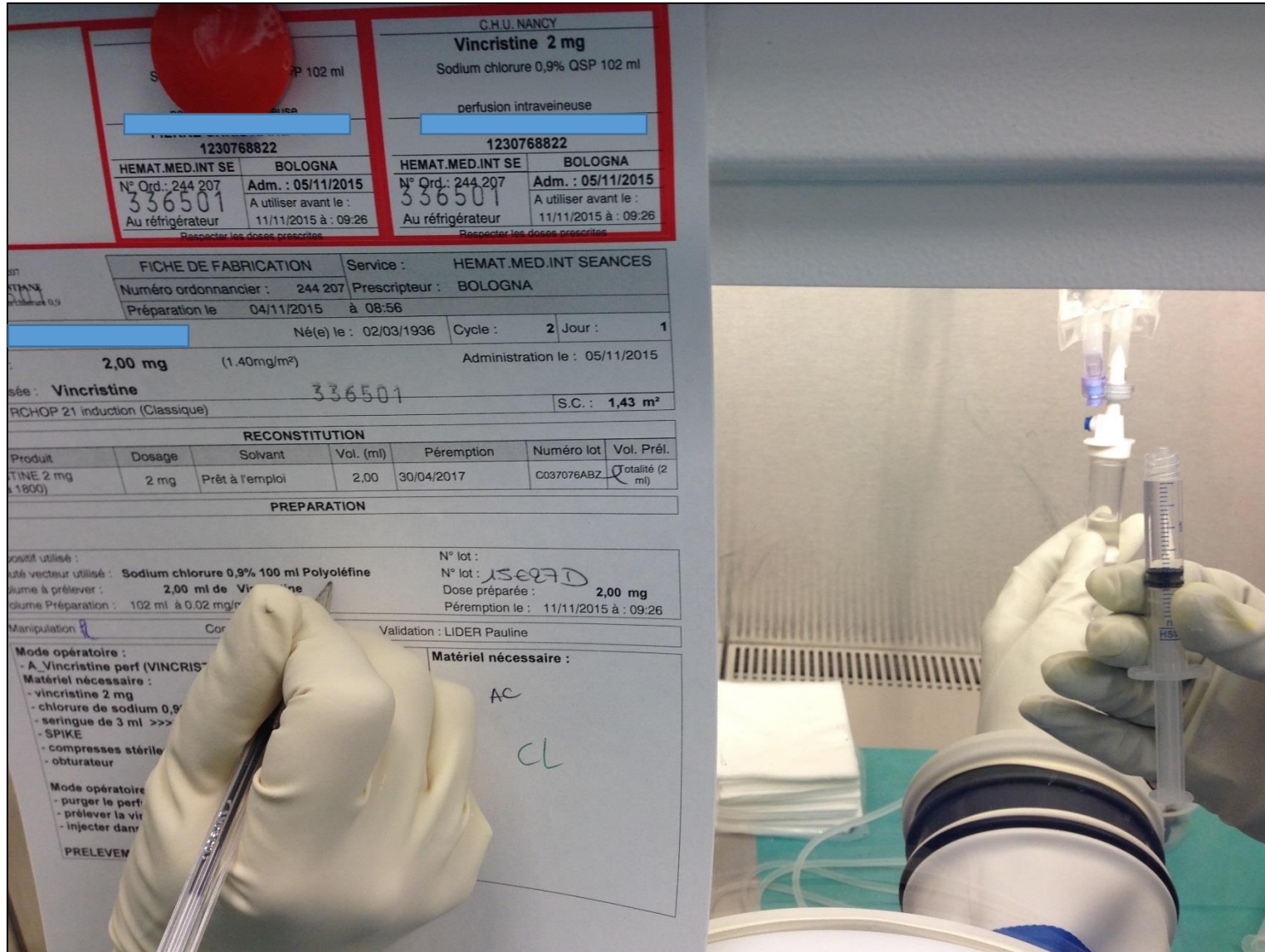
Contrôle gravimétrique *in-process* : système de pesées à l'aide d'une balance électronique connectée à un ordinateur.



Contrôle des flacons par codes à barres / Datamatrix

→ contrôle qualitatif : vérification de la correspondance entre la prescription et le flacon (produit, lot, date de péremption)

CONTRÔLES *in process*



- Contrôles visuels des volumes prélevés avant injection + traçabilité
- Attention : limites au contrôle humain !
- Cas des volumes > 50 mL, à l'abri de la lumière

Contrôle gravimétrique

- 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

Contrôle gravimétrique :

Comparaison du poids final de la préparation au poids théorique tenant compte des :

- poids de la poche,
- poids du perfuseur,
- poids de l'emballage,
- poids de l'étiquette,
- poids de principe actif ajouté.

Contraintes : flux d'air peut perturber la stabilité de la balance, changement de fournisseur, pas d'identification du médicament et du solvant

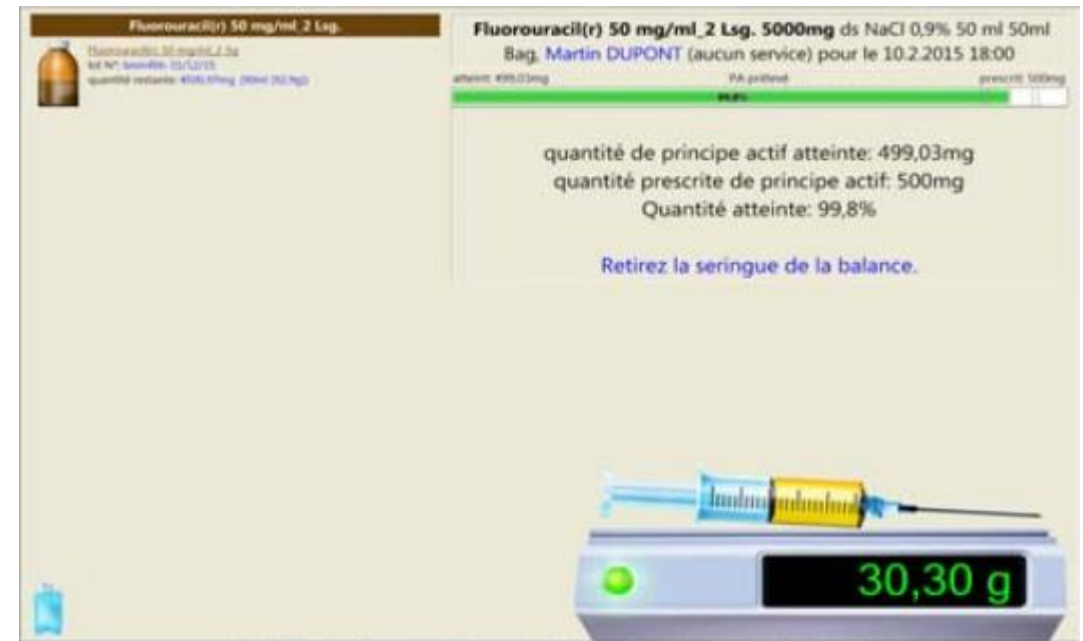
- Contrôle gravimétrique (exemple : HUG) CATO®



- Contrôle gravimétrique (exemple : HUG)



- Contrôle gravimétrique (exemple : HUG)



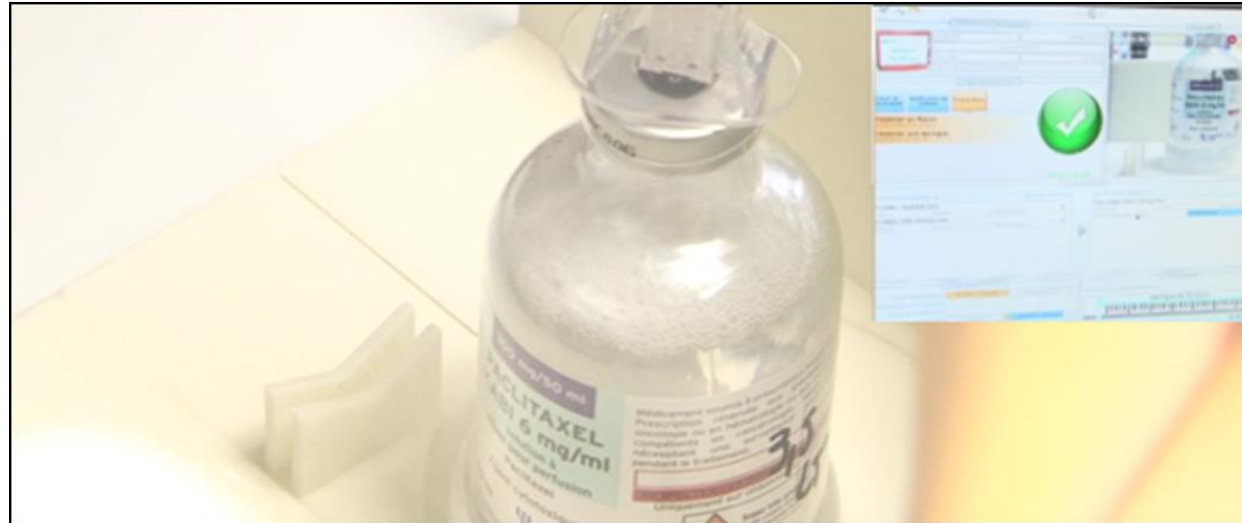
- Exemple : DrugCam® : in process ou *a posteriori*



- Exemple : DrugCam®



- Exemple : DrugCam®



Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

- **Contrôles de routine en production**
 - Contrôles du process
 - **Contrôles organoleptiques**
 - Contrôles analytiques
 - Autres contrôles
- Contrôles microbiologiques
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- Etudes de stabilité

Contrôles visuels avant dispensation

- vérification de la nature du véhicule, du solvant de reconstitution, du volume et du type de poche et de perfuseur,
- identification du produit,
- vérification des numéros de lot et des dates de péremption,
- vérification des volumes (produit, solvant),
- étiquetage de la préparation au nom du patient
- vérification de la date de péremption de la préparation.

- Exemple du contrôle libératoire d'une préparation de **chimiothérapie**



Produits colorés



Purge du perfuseur



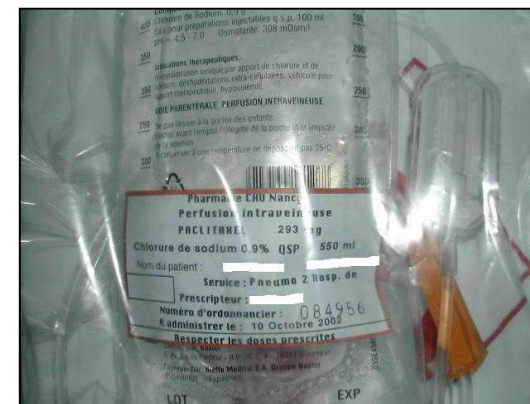
Volume de la seringue



Présence de mousse



Protection de la lumière

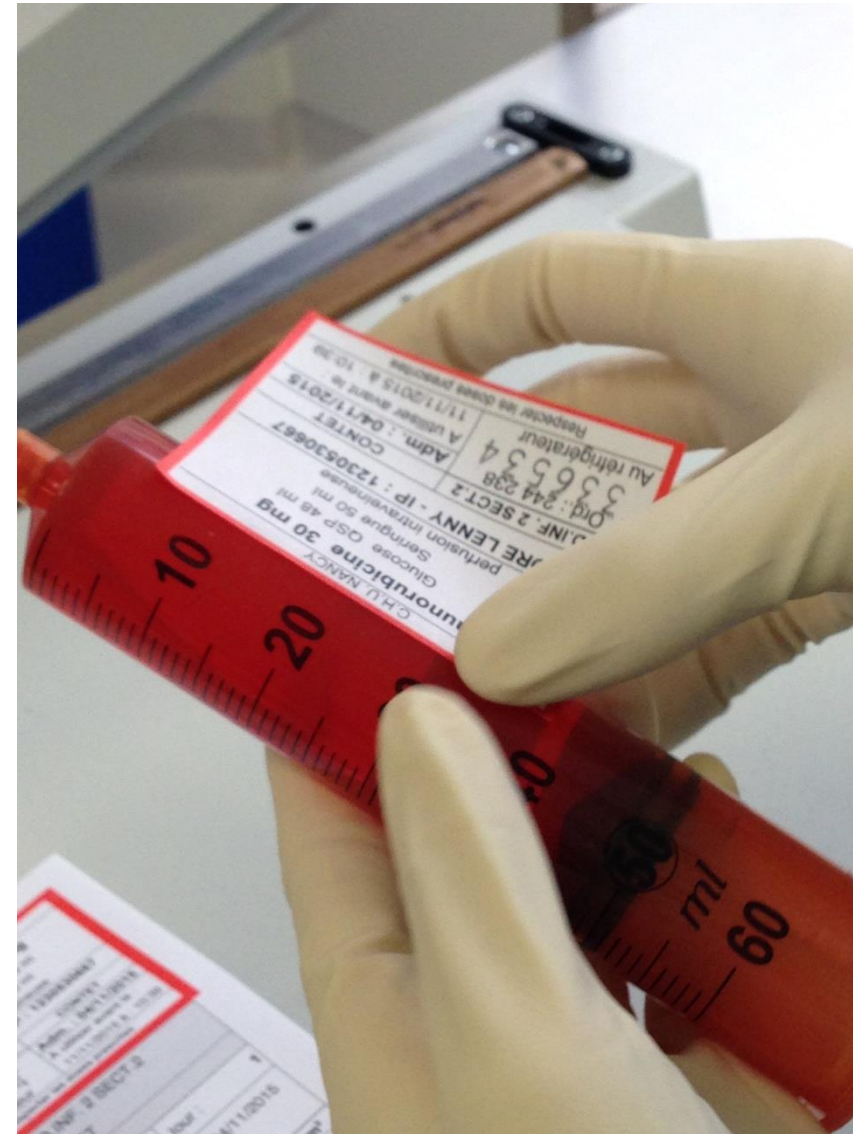
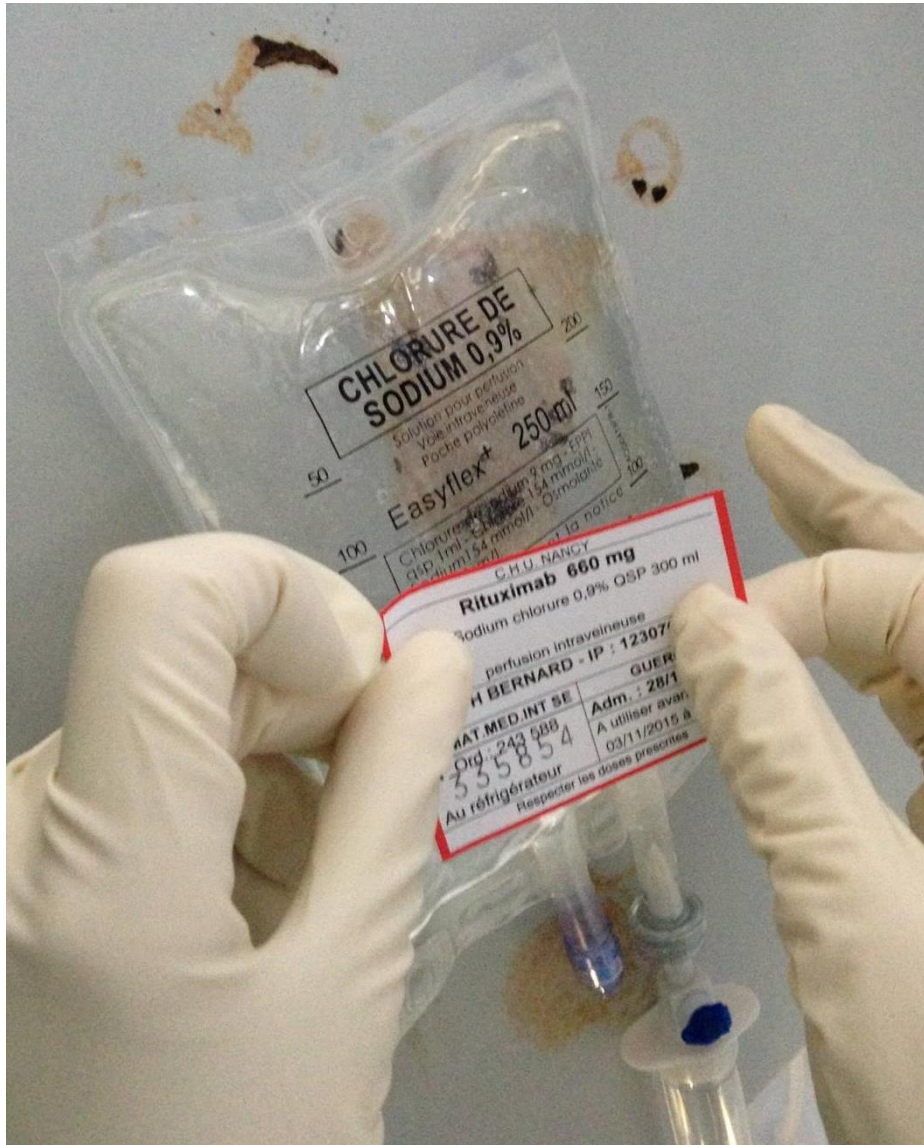


Type de perfuseur
(ici avec filtre)

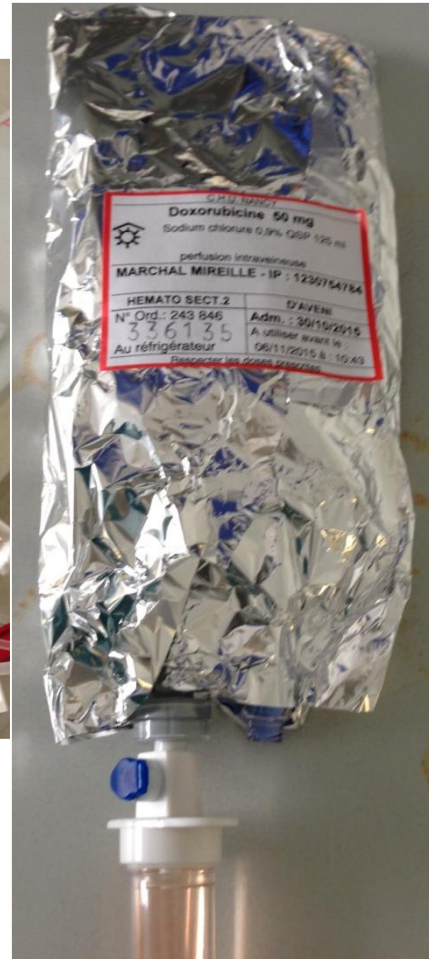
CONTRÔLES ORGANOLEPTIQUES



CONTRÔLES ORGANOLEPTIQUES



CONTRÔLES ORGANOLEPTIQUES



QUARANTAINE

Les préparations terminées en attente de contrôle

- **Isolées** des préparations acceptées et refusées
- Identification appropriée : « **attente de contrôle** »

Les contrôles comprennent :

- La **conformité** de l'étiquetage
- **L'adéquation** entre la prescription et l'étiquetage de la préparation terminée
- Les paramètres critiques du procédé de préparation
- Les aspects physico-chimiques
- Les aspects microbiologiques
- Les systèmes d'enregistrement (vidéo, etc.)

ENVOI DE LA PREPARATION



Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

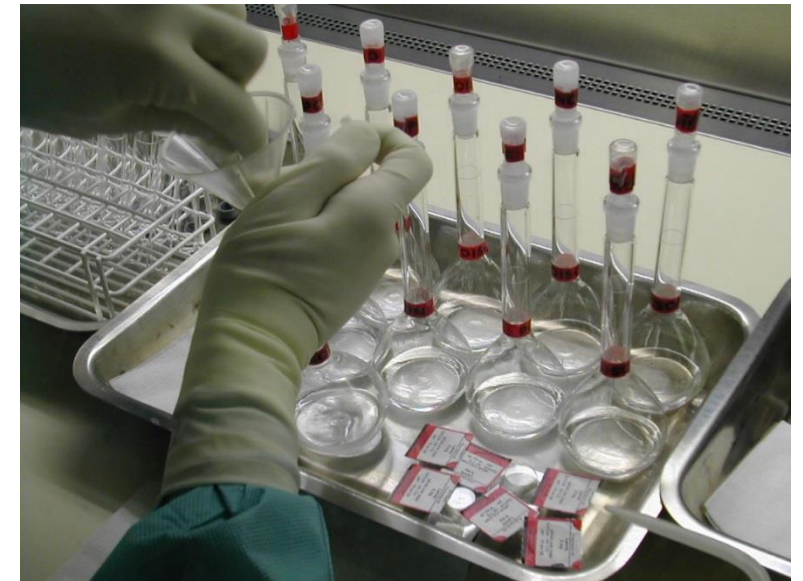
- **Contrôles de routine en production**
 - Contrôles du process
 - Contrôles organoleptiques
- **Contrôles analytiques**
 - Autres contrôles
- Contrôles microbiologiques
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- Etudes de stabilité

- **Méthodes d'analyse**

- UV – visible couplée à la spectrométrie IR (Multispec[®])
- UV – visible couplée à la spectrométrie Raman (QCprep[®])
- FIA - CLHP
- UV seul (DrugLog)

- Post production
- Majorité des cas : nécessité de prélever un échantillon

« 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. »



- Méthodes d'analyse

Méthodes **spectrophotométriques UV-Visible**, méthode **non séparative**

- Dosage et Identification

- de solutions d'antibiotiques pédiatriques
- de gélules pédiatriques
- de **solutions de cytotoxiques**

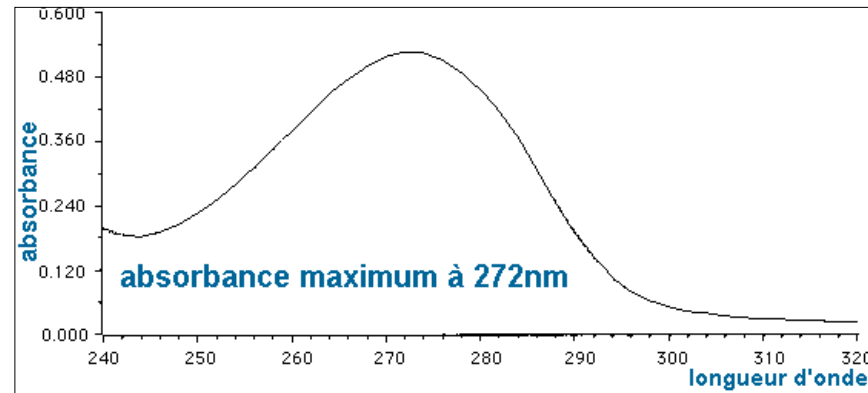
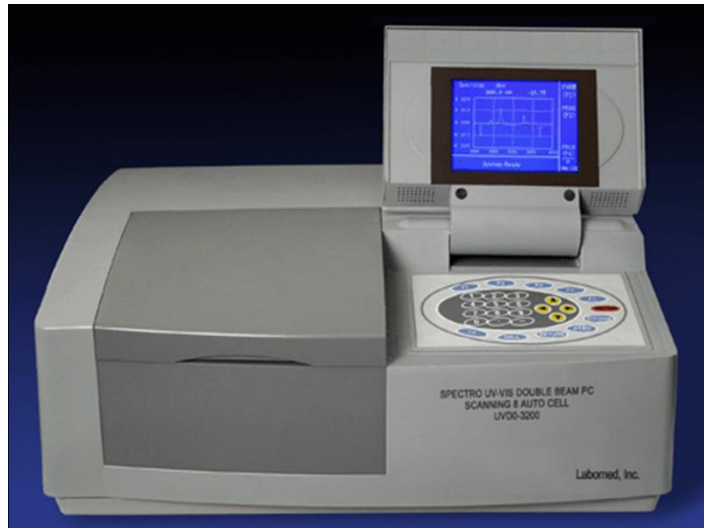
Loi de Beer-Lambert

$$A = \epsilon \cdot L \cdot C$$

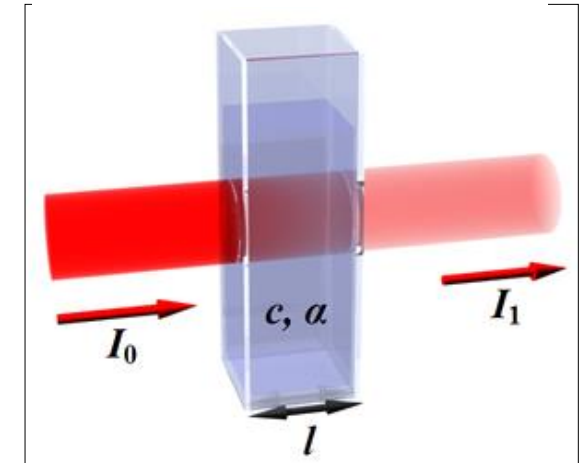
ϵ : coefficient d'atténuation molaire propre à l'entité chimique

L : longueur du trajet parcouru par la lumière

C : concentration de l'entité chimique



$$A = \log(I_0/I) = \log(1/T)$$



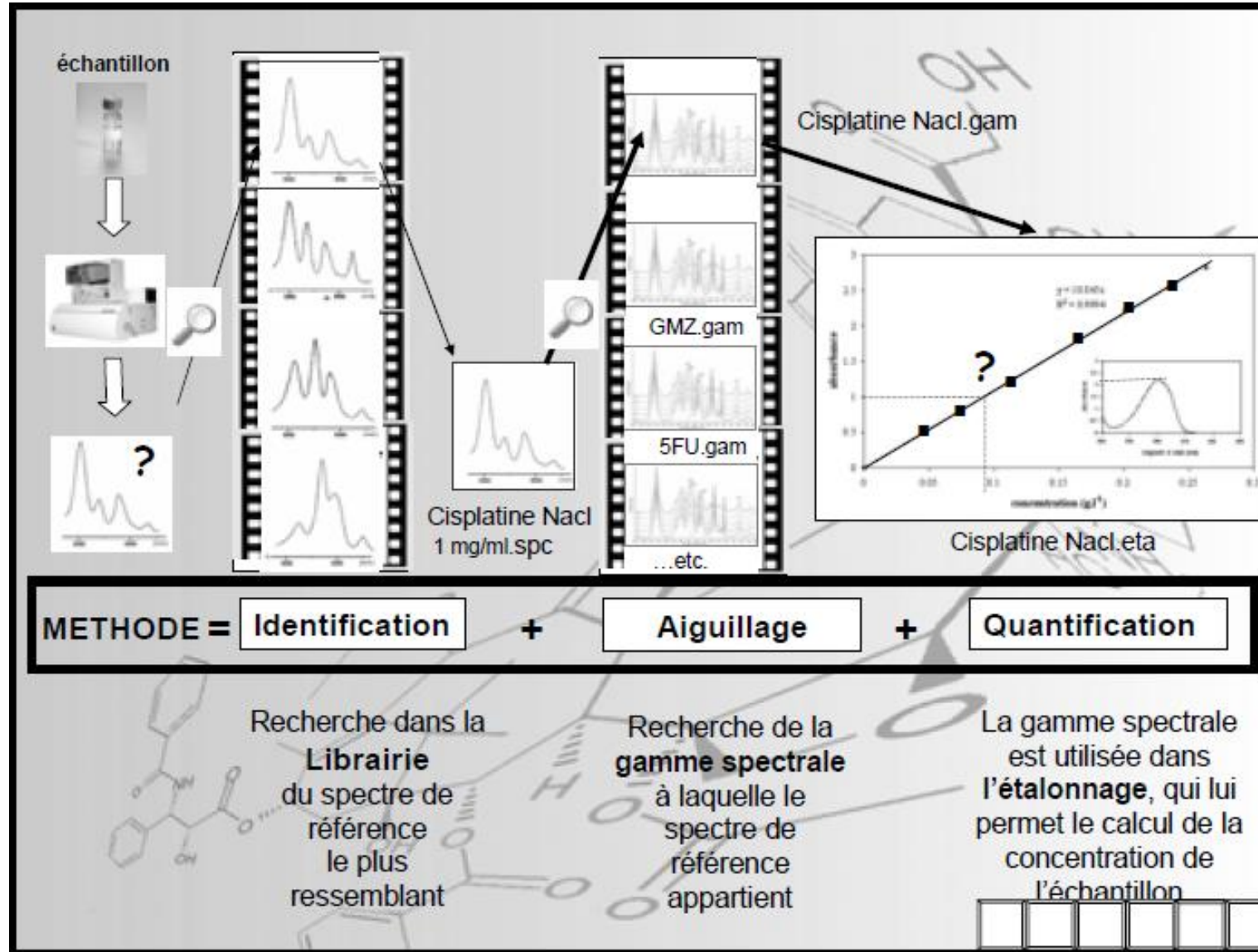
■ Méthodes d'analyse

Méthodes **spectrophotométriques UV-Visible - IR** : Multispec[®]

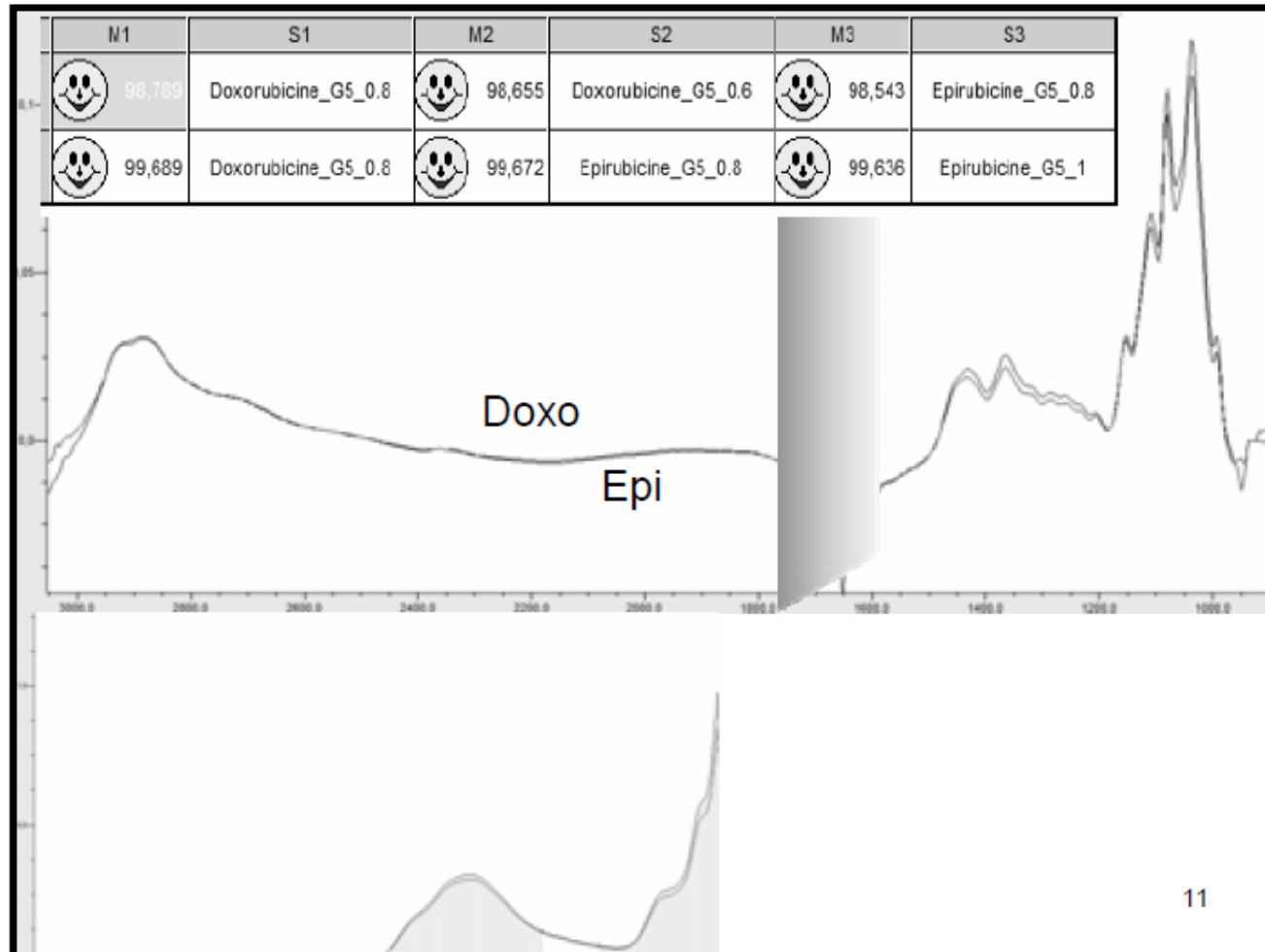
- Couplage de 2 techniques : + spécifique que UV seul
- Contrôle des poches de chimiothérapies
- **Quantification** (loi de Beer Lambert) et **identification** (molécules et excipients)
- En pratique : prélèvement de ≈ 1 mL des poches de chimiothérapies préparées puis analyse par le Multispec[®]
- N'est plus disponible sur le marché



Méthodes spectrophotométriques UV-Visible - IR : Multispec®



Méthodes **spectrophotométriques UV-Visible - IR** : Multispec[®]

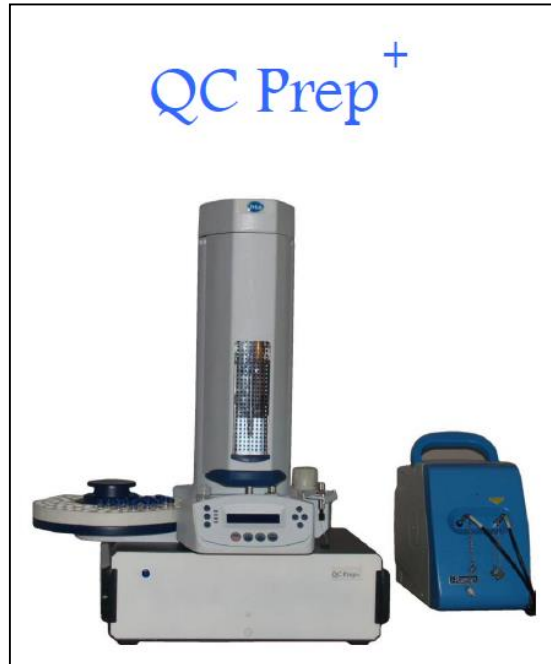


Problème : spécificité de la méthode

- Méthodes d'analyse

Méthodes **spectrophotométriques UV – spectrométrie Raman: QC Prep®**

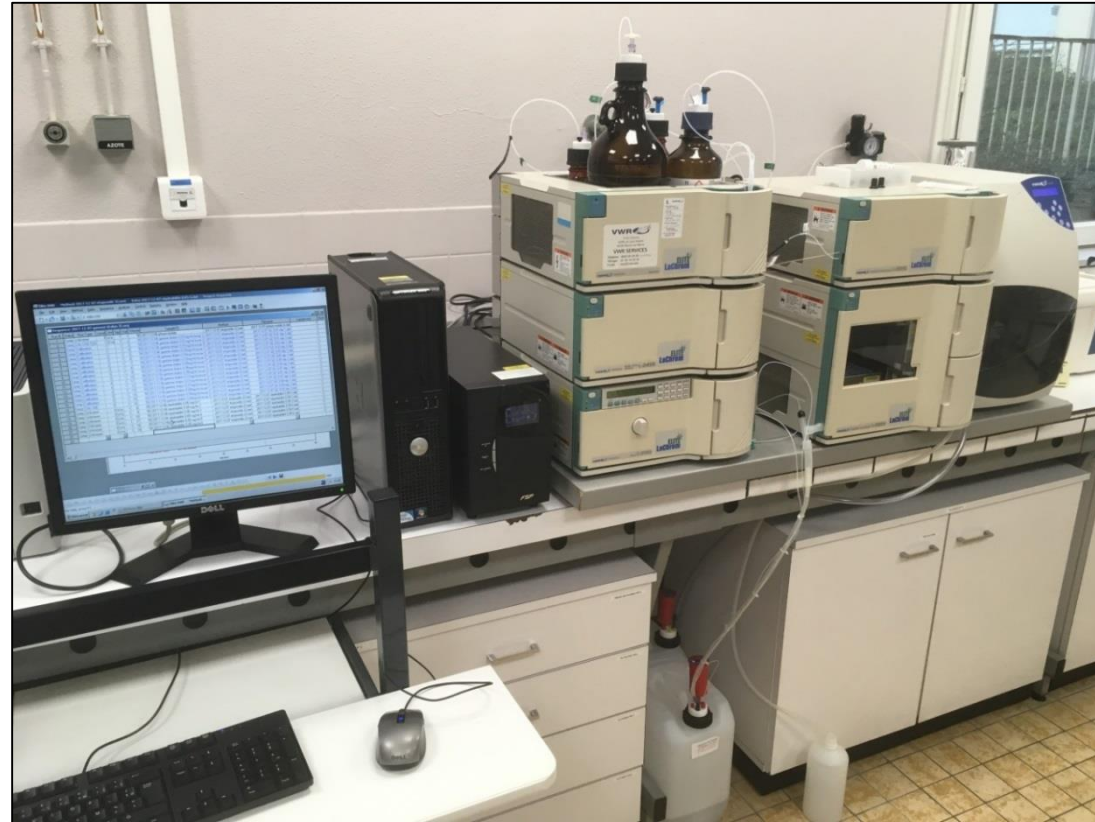
- Couplage de 2 techniques
- Technique sélective et spécifique
- Temps d'analyse est rapide (90 secondes)



- Méthodes d'analyse

Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

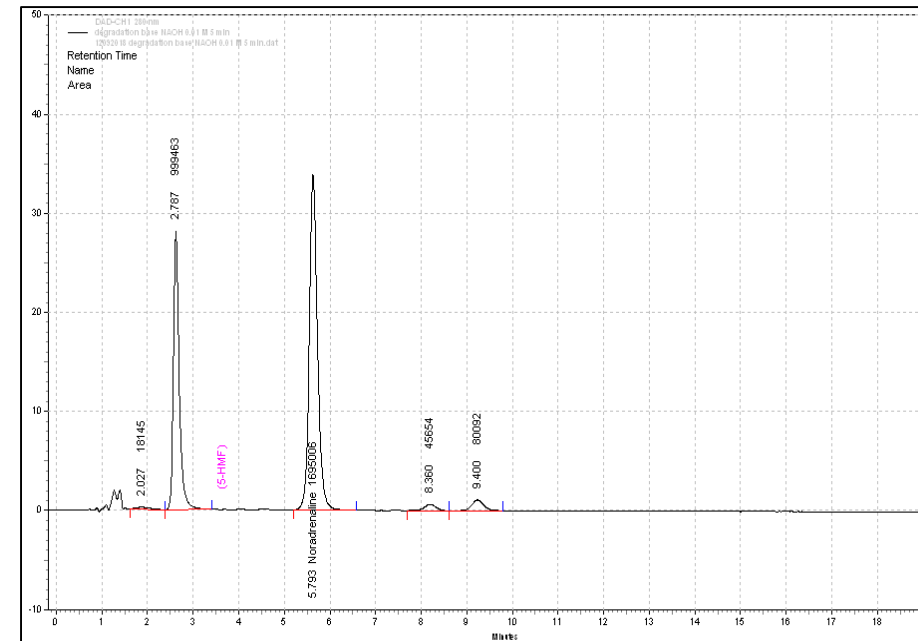
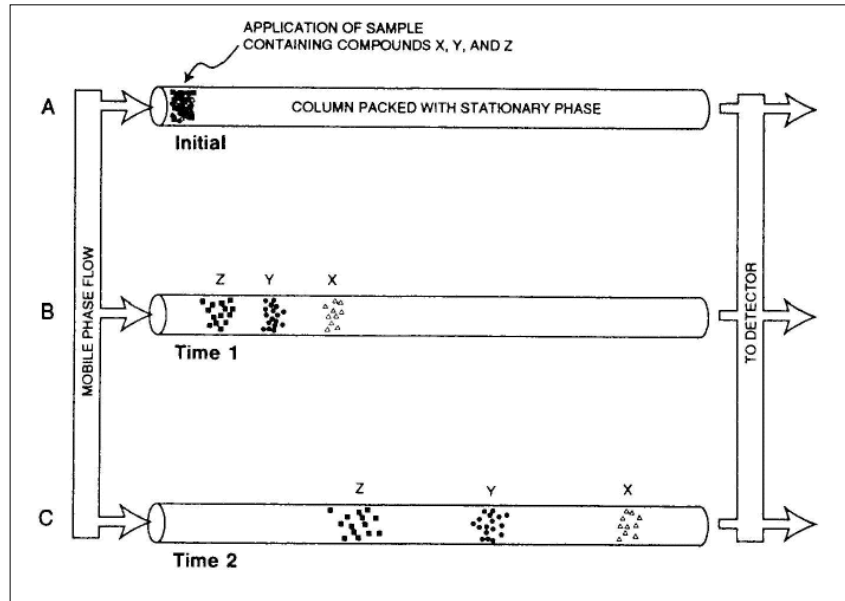
- Dosage et identification médicaments
- Suivi thérapeutique
- Toxicologie
- Etude de stabilité



■ Méthodes d'analyse

Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

- Séparation : \neq de distribution des solutés entre 2 phases non miscibles : phase stationnaire (colonne) et phase mobile



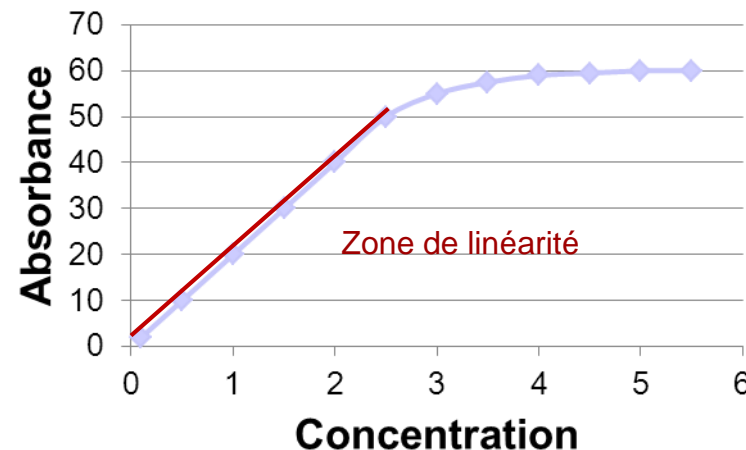
- Méthodes d'analyse

FIA (Flow injection analysis)

- Mis en place en 2007 à la pharmacie du CHRU de Nancy
- *Initialement au Centre Pompidou*
- **Rappel sur la spectrophotométrie UV**

Loi de Beer-Lambert :

L'absorbance d'une solution varie linéairement avec la concentration jusqu'à une certaine concentration limite. À des concentrations plus élevées, la relation linéaire se transforme en plateau.

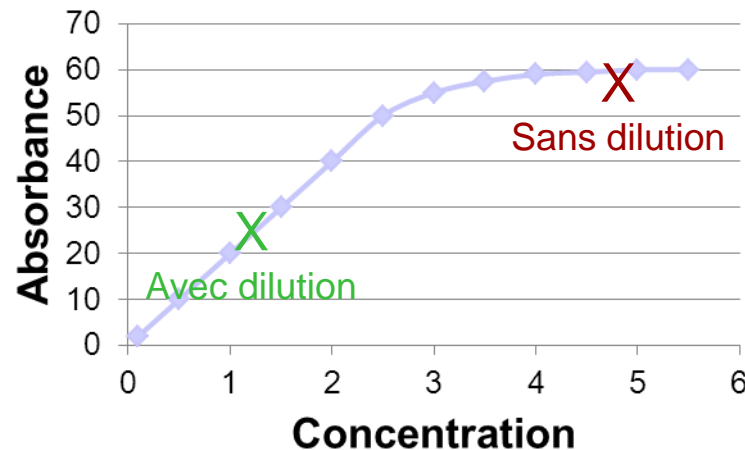


- Méthodes d'analyse

Spectrophotométrie UV classique :

Nécessité de diluer l'échantillon car les préparations cytotoxiques sont souvent trop concentrées pour se trouver dans la zone de linéarité.

→ **Contrôle libératoire impossible.**

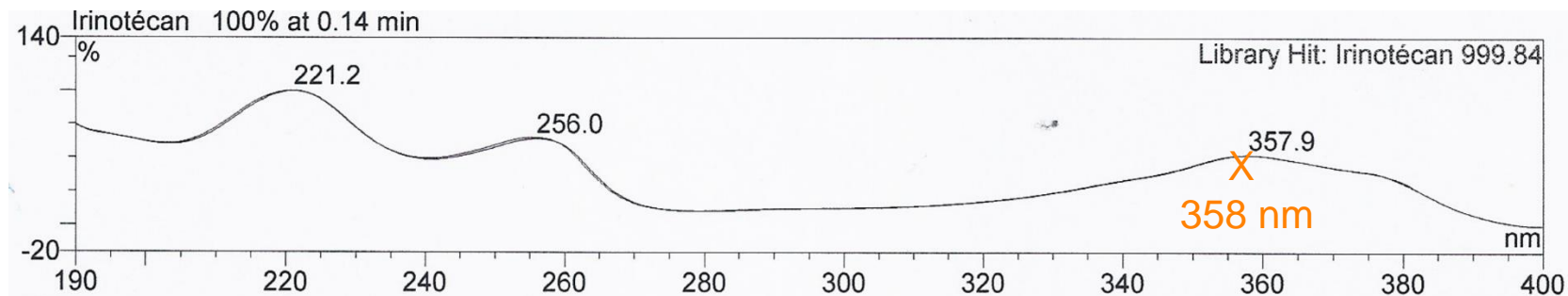


- Méthodes d'analyse

FIA (Flow injection analysis)

Astuces pour arriver dans la zone de linéarité sans diluer l'échantillon :

- Jouer sur le **volume d'injection**
(ex: 2 μL au lieu de 20 μL = dilution de 10x)
- Choisir une **longueur d'onde** avec une absorbance plus faible :



→ **Contrôle libératoire possible.**

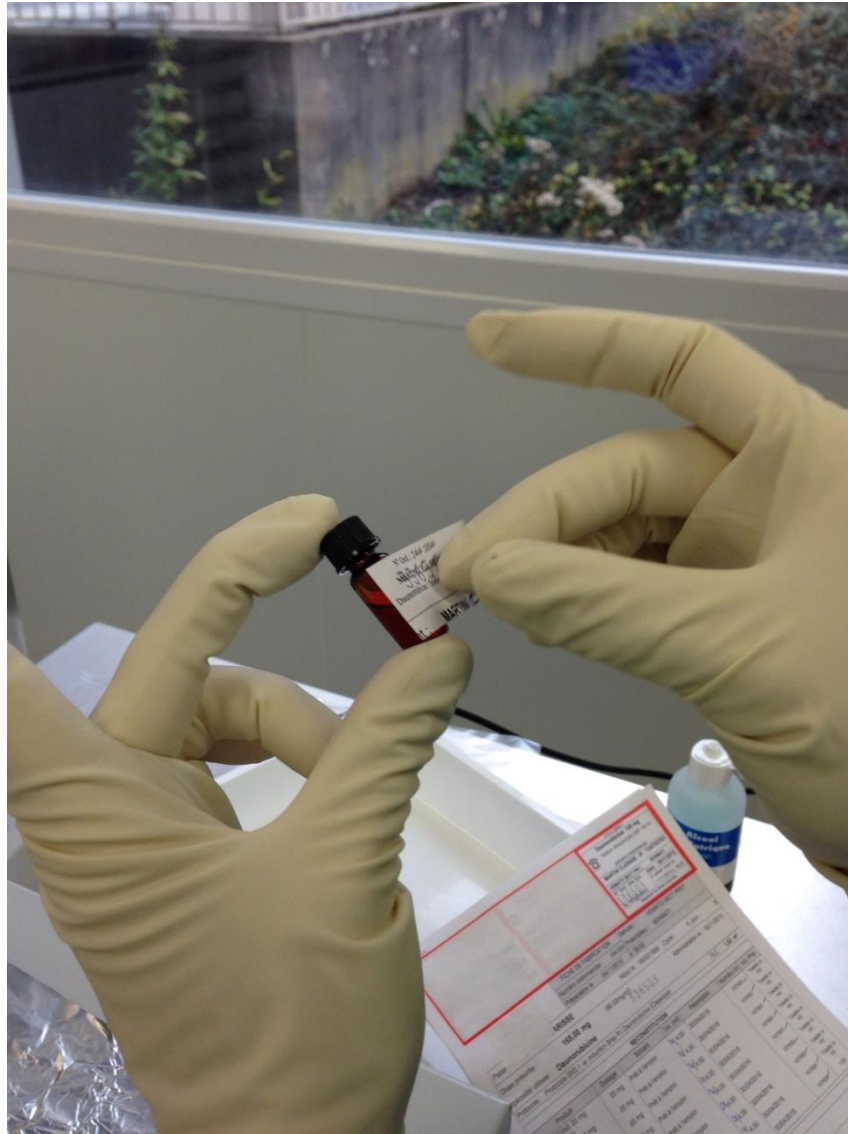


- Méthodes d'analyse

FIA (Flow injection analysis)



CONTRÔLES ANALYTIQUES



- Méthodes d'analyse

FIA (Flow injection analysis)

Injection d'un faible volume de l'échantillon qui est poussé par de l'eau ultra pure dans un tuyaux vide, puis détecté par une barrette de diode (DAD).



- Méthodes d'analyse

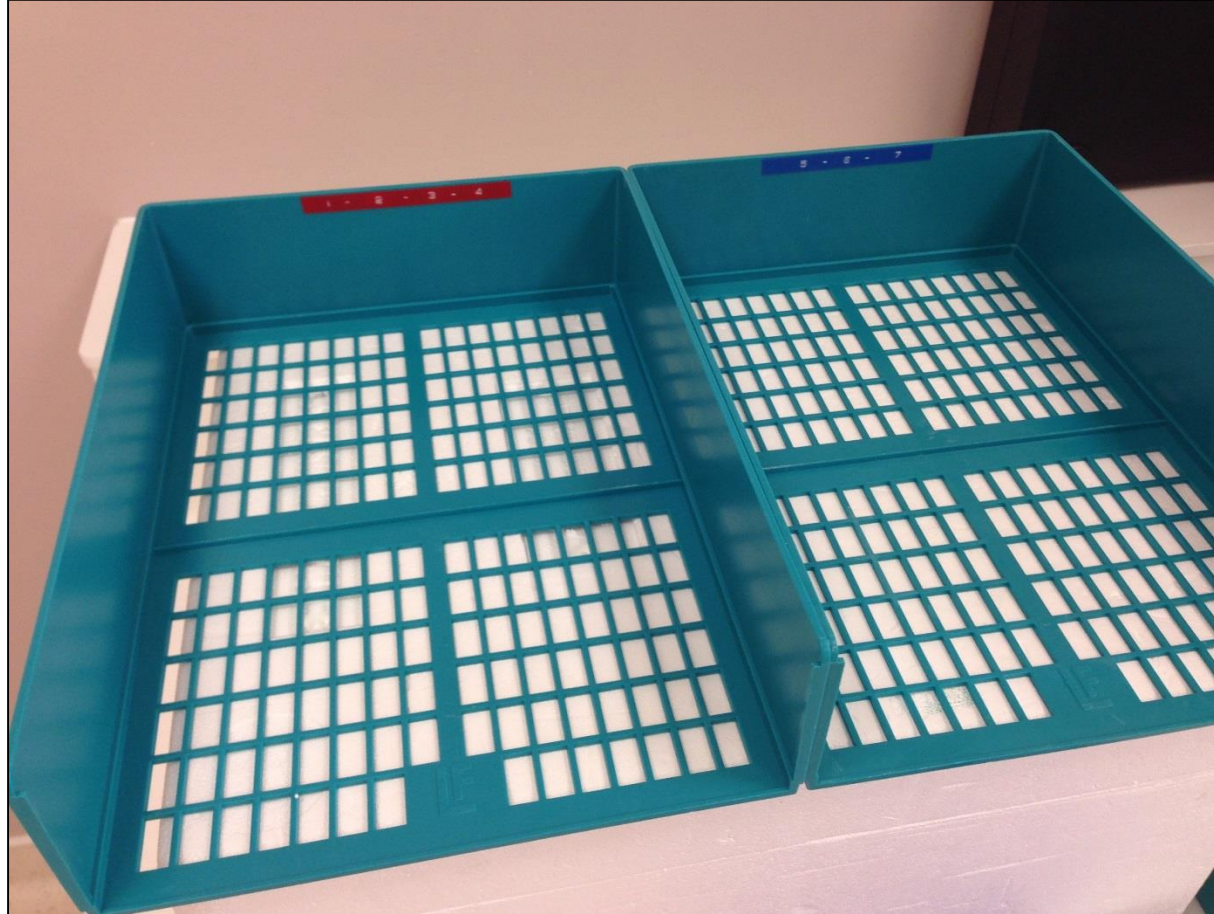
FIA (Flow injection analysis)

- Contrôle des préparations de cytotoxiques
- Prélèvement de 1 mL sur chaque perfusion dosable (200 μ L pour les seringues)
- Analyse directe sans dilution
- Rendu du résultat en 3 min

Contrôle **QUALITATIF** (comparaison au spectre de référence) et **QUANTITATIF** grâce à des gammes étalon



CONTRÔLES ANALYTIQUES



CONTRÔLES ANALYTIQUES

CHIMIO - Computer Engineering/ le 04/11/15 à 09

C.H.U. NANCY

Vincristine 2 mg
Sodium chlorure 0,9% GSP 102 ml

REIGNIER DANIEL - IP : 1230119936
HEMAT.MED.INT SE - BOLOGNA
N° Ord. : 244 213 A utiliser avant le : 11/11/2015 à : 09:47
336511
Au réfrigérateur
Respecter les dates prescrites

FICHE DE FABRICATION
Service : HEMAT.MED.INT SEANCES
Numéro ordonnancier : 244 213 Prescripteur : BOLOGNA
Préparation le : 04/11/2015 à 09:17 Né(e) le : 09/01/1938 Cycle : 4 Jour : 1
Dose prescrite : **2,00 mg** (1.40mg/m²) Administration le : 05/11/2015
Spécialité utilisée : **Vincristine**
Protocole : **RCHOP 21 consolidation (Classique)** 336511 S.C. : **2,00 m²**

RECONSTITUTION					
Produit	Dosage	Solvant	Vol. (ml)	Péremption	Numéro lot
VINCRISTINE 2 mg (Pharma 1850)	2 mg	Prêt à l'emploi	2.00	30/04/2017	0037076ABZ

PREPARATION

Dispositif utilisé :
Soluté vecteur utilisé : **Sodium chlorure 0,9% 100 ml Polyoléfine**
Volume à prélever : **2,00 ml de Vincristine**
Volume Préparation : **102 ml ± 0.02 mg/ml**
N° lot :
N° lot : **15027D**
Dose préparée : **2,00 mg**
Péremption le : **11/11/2015 à : 09:47**

Manipulation :
Contrôle :
Validation : LIDER Pauline

Mode opératoire :
- A Vincristine perf (VINCRISTINE (MAX 2 MG)) :
Matériel nécessaire :
- vincristine 2 mg
- chlorure de sodium 0,9% POCHÉ EASYFLEX
- seringue de 3 ml >>>>(TUBERCULINE LL SI 1 mg)
- SPIKE
- compresses stériles en non tissé
- obturateur

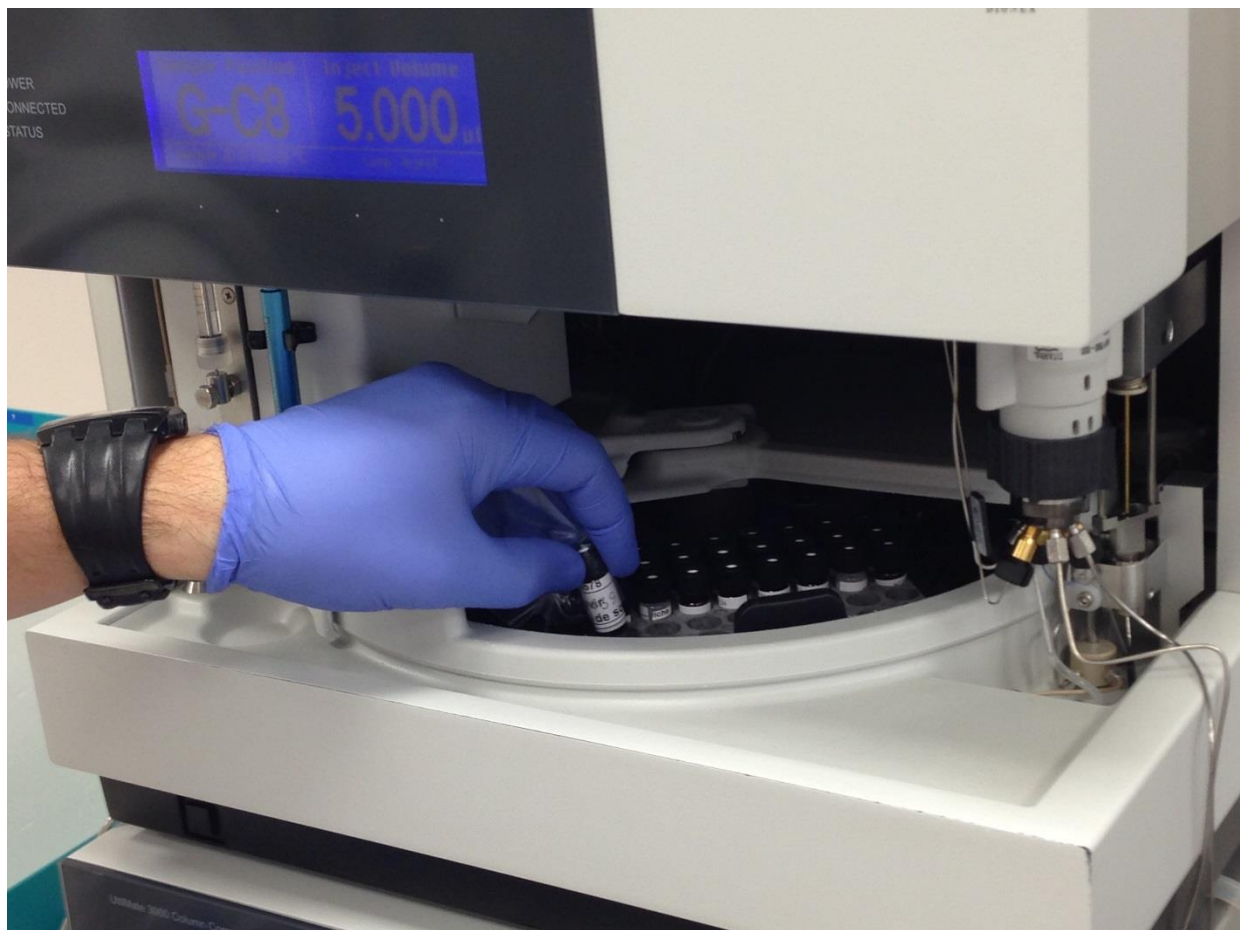
Mode opératoire :
- purger le perfuseur
- prélever la vincristine
- injecter dans la poche - NE PAS RINCER

PRELEVEMENT POUR CONTRÔLE ANALYTIQUE

CHIMIO - Computer Engineering/ le 04/11/15 à 09

C.H.U. NANCY

CONTRÔLES ANALYTIQUES



Contrôle de l'appareil

- Assurance qualité :
 - 1 échantillon AQ analysé une fois par semaine
 - Milieu de gamme ou concentrations la plus utilisées
- Maintenance (1x/an suivi de l'étalonnage)
 - Analyse d'une gamme étalon pour chaque molécule)
- Utilisation des spécialités (Attention ! → différents lots)

CONTRÔLES ANALYTIQUES



AQs du jour à décongeler

semaine : 2 2021

Pos	Molécule	N°	Concentration en mg/ml	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi	ddp	date	qte
RA2	Bendamustine	210101	0,482	0,435					04/01/22	####	
RA3	Carboplatine	210102	0,950	0,951					04/01/22	####	
RA4	Carfilzomib	200911	0,623	0,619					04/03/21	####	
RA5	Cisplatine	200316	0,2545	0,2530					17/03/21	####	
RA6	Cyclophosphamide Basse	200916	1,963	1,997					10/09/21	####	
RA7	Cyclophosphamide Haute	200915	10,47	10,82					10/09/21	####	
RA1	Cytarabine Basse	201209	0,748	0,755	0,740	0,735			15/08/21	####	
RA8	Cytarabine Haute	200609	11,95	12,09					18/02/21	####	
RA2	Dacarbazine	200906	1,961		1,986				02/03/21	####	
RA3	Daunorubicine	200310	0,791		0,794				12/03/21	####	
RA4	Docétaxel	200907	0,494		0,495				02/03/21	####	
RA2	Doxorubicine	200309	0,509						11/03/21	####	
RA3	Etoposide G5	201203	0,498						04/03/21	####	
RA4	Fludarabine	210104							04/01/22	####	
RA5	Fludarabine G5	200202	0,507						05/02/21	####	
RA6	5 fluorouracile	200908	6,986						02/03/21	####	
RA7	Fotemustine	200317	0,611						17/03/21	####	
RA8	Ganciclovir	200913	2,536						04/03/21	####	
RA2	Gemcitabine	200204	7,825						11/02/21	####	
RA3	Idarubicine	201205	0,1495						10/10/21	####	
RA4	Ifosfamide	200909	20,82						02/03/21	####	
RA5	Irinotécan	201006	1,006						20/10/21	####	
RA6	Methotrexate Bas	200313	1,988						12/03/21	####	
RA7	Methotrexate Haut	200314	30,01						12/03/21	####	
RA8	Mitoxantrone	200611	0,2977						26/06/21	####	
RA2	Oxaliplatine	200319	0,505						17/01/21	####	
RA3	Paclitaxel	201202	0,753						04/06/21	####	
RA4	Topotécan	201120	0,0500						06/11/21	####	
RA5	Vinblastine	201206	0,1026						10/06/21	####	
RA6	Vincristine	201207	0,0190						10/06/21	####	
RA7	Vindésine	201208	0,0480						10/06/21	####	
RA8	Vinorelbine	200701	0,489						03/07/21	####	

Concentrations < 0,4 mg/ml ==> 4 décimales

CONTRÔLES ANALYTIQUES

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

CARTE DE CONTRÔLE AQ GEMCITABINE

170614-1

Vr + 3s

Vr + 2s

Vr - 2s

Vr - 3s

semaine n°	Valeurs mg/ml
31	7,614
32	7,623
33	7,657
34	7,593
35	7,596
36	7,620
37	7,609
38	7,614
39	7,627
40	7,613
41	7,608
42	7,589
43	7,578
44	7,604

Valeur maxi en ordonnance	7,706	
Valeur LSAc	7,670	
Valeur LSAI	7,652	
Valeur de référence	7,617	
Valeur LIAI	7,581	
Valeur LIAC	7,563	
Valeur mini en ordonnance	7,527	

s = écart-type =
0,01782134

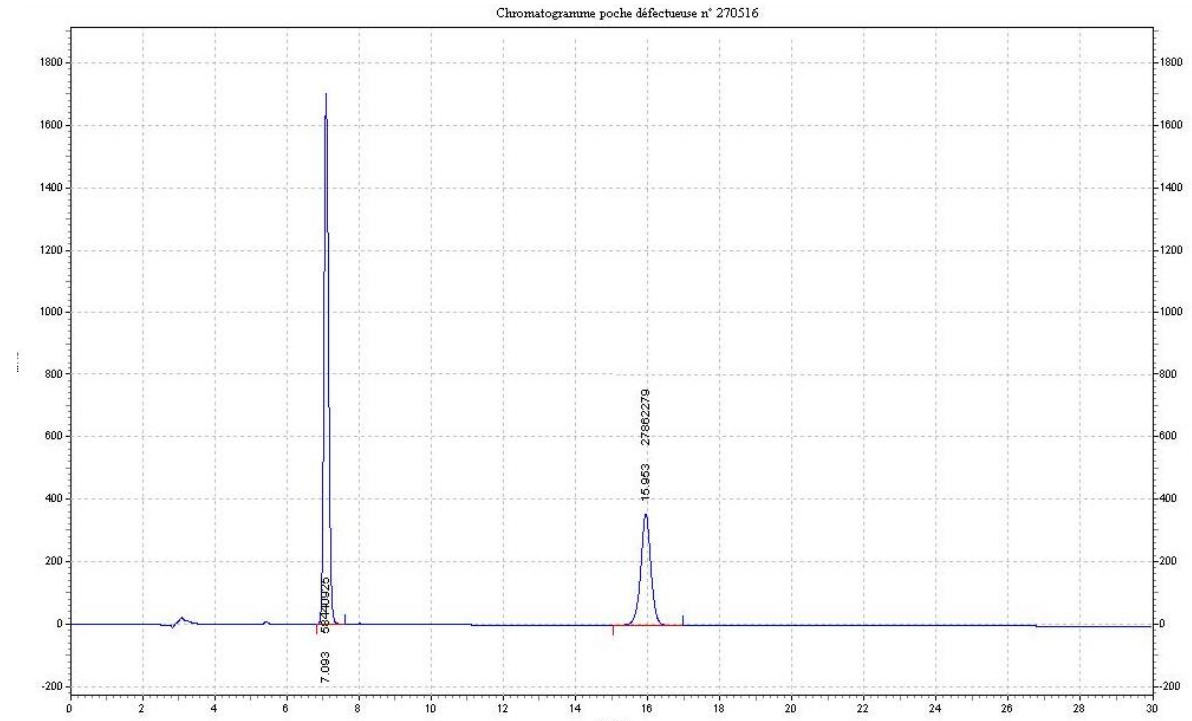
carte de contrôle AQ gemcitabine n°170614

CONTRÔLES ANALYTIQUES

Récapitulatif non-conformité cytos 2022											
date	n° ordonnancier	preparation	dosage attendu (mg)	1er prelevement (mg)		2eme prelevement (mg)		conformite finale			remarque
				dosage	% erreur	dosage	% erreur	non	oui	autre	
10/01/2022	537801	vincristine 50 mL	0,90	0,70	-17,2	0,8	-9,4		1		
11/01/2022	537843	topotecan seringue 50 mL	0,40	10,20	2455,00	0,44	9,20		1		possible contamination echantillon
12/01/2022	538002	ifosfamide 500 mL	7000	6184	-11,7	6406	-8,5		1		mauvaise homogénéisation
24/01/2022	538790	vincristine 50 mL	0,87	0,66	-17,2	0,76	-13,2		1		mauvaise homogénéisation
	538806	cytarabine seringue	37,50	50,60	35,1	39,82	6,2		1		mauvaise homogénéisation
25/01/2022	538851	cytarabine seringue	37,50	41,9	11,9	37,84	0,9		1		mauvaise homogénéisation
26/01/2022	538981	vincristine 50 mL	0,78	0,66	-16,0	0,73	-7,1		1		mauvaise homogénéisation
	538978	daunorubicine seringue	24,50	28,20	15,0	25,25	3,1		1		mauvaise homogénéisation
28/01/2022	539238	vincristine 50 mL	2,00	2,40	22,3	2,00	0,8		1		mauvaise homogénéisation
08/02/2022	539965	vincristine 100 mL	2,00			2,03	1,6		1		probleme analytique 1ere injection?
10/02/2022	540220	aracytine seringue	45,0	23,3	-48,3	22,23	-50,3	1			
22/02/2022	541120	cyclophosphamide 250 ml	500,0	555,0	11,0	560,00	12,1	1			
23/02/2022	541301	vincristine 50 mL	2,00	1,60	-21,5	1,60	-21,5	1			
	541202	cytarabine seringue	73,0	61,0	-16,5	63,60	-12,9	1			
24/02/2022	541382	vincristine 50 mL	1,29	1,10	-17,8	1,10	-17,8	1			
	541325	cytarabine seringue	63,0	55,6	-11,8	55,00	-12,6	1			
	541427	fludarabine100 mL	58,0	51,9	-10,5	51,9	-10,5	1			
25/02/2022	541626	cyclophosphamide 250 ml	500,0	557,0	11,3	557,0	11,3	1			
04/03/2022	541070	vincristine 10 mL	0,60	0,49	-18,2	0,50	-16,3	1			
07/03/2022	542189	fotémustine 250 ml	160,0	183,3	14,6	88,3	-44,8				perf conservée à temp. ambiante pendant 4 jours==>dégradée
	542239	topotécan seringue 48 ml	0,40	0,34	-16,0	0,35	-12,4		1		
08/03/2022	542320	topotécan seringue 48 ml	0,40	0,34	-16,0	0,35	-12,4		1		
10/03/2022	542523	aracytine seringue 30 ml	57,0	50,1	-12,1	49,9	-12,4	1			
	542593	vincristine 50 ml	1,29	1,09	-15,5	1,07	-17,1	1			
11/03/2022	542729	ganciclovir 100 ml	400,0	305,7	-23,6	295,5	-26,1	1			
	542721	ganciclovir 100 ml	400,0	463,8	16,0	4536,0	13,4	1			
	542746	ganciclovir 100 ml	400,0	343,0	-14,3	333,0	-16,8	1			
	542749	fludarabine100 mL	35,00	31,08	-11,2	31,57	-9,8		1		
14/03/2022	542859	vindésine 50 mL	2,0	1,78	-11,3	1,8	-9,0		1		
15/03/2022	542984	vincristine 50 mL	1,26	1,04	-17,9	1,38	9,5		1		
17/03/2022	543186	vincristine seringue 10mL	0,60	0,46	-23,5	0,48	-19,8	1			
	543223	vincristine 50 mL	0,65	0,53	-19,2	0,57	-12,3		1		
29/03/2022	544103	paclitaxel 500 ml	280,0	249,7	-10,8	250,20	-10,6	1			changement de lot de la spécialité récurrent : extension tolérance à 15%

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



■ Méthodes d'analyse

FIA (Flow injection analysis)

Limites de la méthode

- Contenants impossible à prélever (diffuseurs portables)
- Mélange
- Molécules n'absorbant pas dans l'UV visible (absence de chromophore)
- Différentiation des molécules apparentées difficile (doxorubicine / épirubicine ...)
- Viaflo® : β - caprolactam (200-220 nm) et cyclophosphamide (205 nm), ifosfamide (205 nm), cisplatine (210 nm)
- 5-HMF et oxaliplatine, carboplatine



Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

- Contrôles de routine en production
 - Contrôles du process
 - Contrôles organoleptiques
 - Contrôles analytiques
 - **Autres contrôles**
- Contrôles microbiologiques
- Recherche des cytotoxiques dans l'environnement
- Etudes de stabilité

ESSAIS PHYSIQUES

Objectifs :

- vérifier la performance d'un système : qualification initiale et surveillance

Contrôle anémométrique

But : contrôle de **vitesse et uniformité des flux d'air**



Comptage particulaire

But : vérifier l'efficacité du filtre d'entrée



CHRU Nancy

Contrôle du bruit



CHRU Nancy

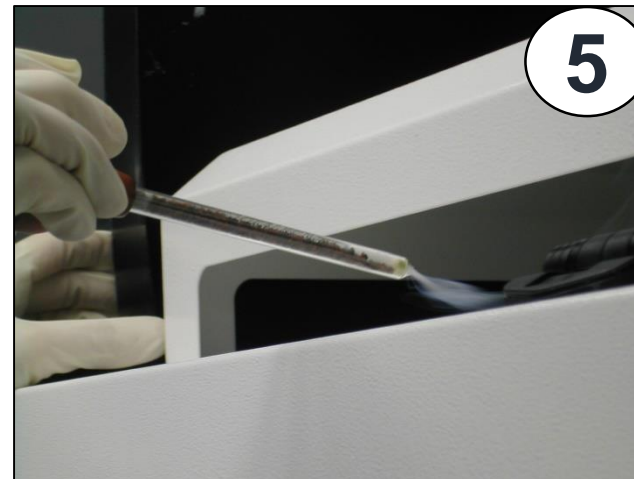
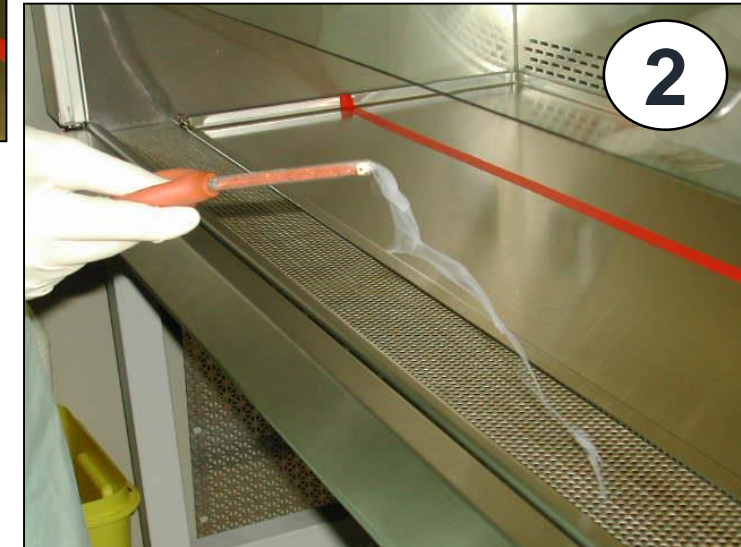
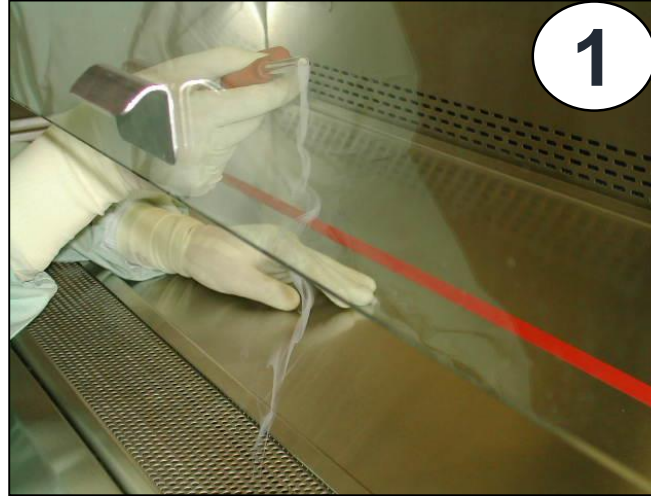
Contrôle de l'éclairage



Test à la fumée

Buts : vérifier

1. Protection du manipulateur
2. Protection du produit
3. Ligne de division des fumées
4. Flux d'air vertical
5. Evacuation de la hotte



Autres contrôles

- Intégrité des filtres
- Intégrité des manchettes (PSM type III)
- Vitesse du flux d'air avant de démarrer la production
- De la pièce où se trouve la hotte :
 - Pressions
 - Contrôles microbiologiques
 - Contrôles d'ambiance
- Pressions des différentes pièces
- Alarmes, témoins lumineux

- A chaque panne = maintenance **curative** : par constructeur
- Maintenance **préventive**
 - SAV
 - Contrat de maintenance
 - Impact sur le choix d'un fabricant
 - Fréquence établie
- Contrôles après maintenance !

Tableau 11. Surveillance « de routine »

Surveillance des locaux et des équipements	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire

Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

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

- BPP – 2022

« La validation des procédés de préparation aseptique comprend une **simulation du procédé** (ou test de remplissage aseptique) **à l'aide de milieux de culture**.

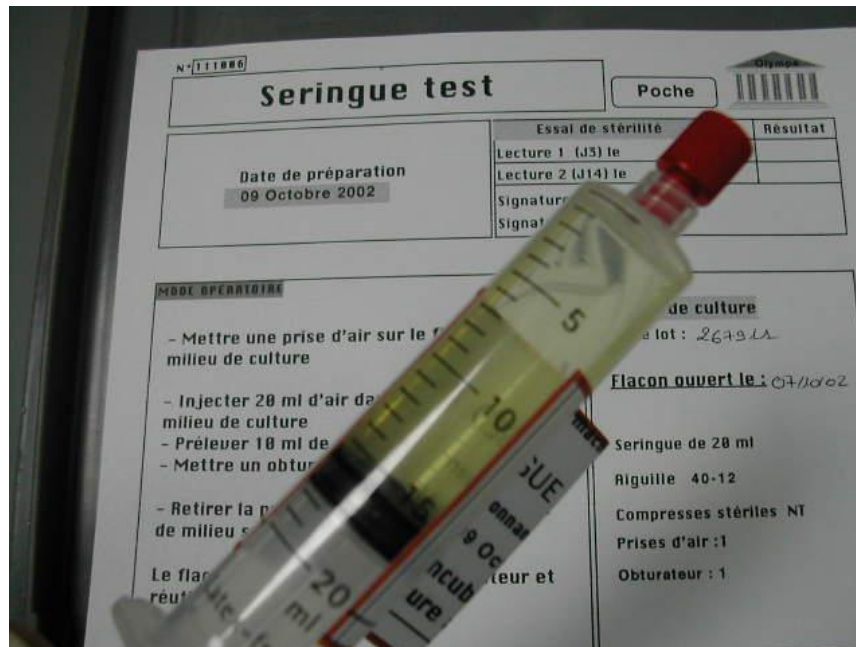
L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Il est réalisé par un personnel préalablement qualifié pour la préparation aseptique. Cette simulation est répétée après toute modification importante du procédé, par exemple modification de l'équipement ou des matières utilisés. »

■ Contrôles microbiologiques

Préparation test

Objectif : tester la stérilité de "préparations tests" dont le mode de préparation est proche des préparations prescrites

Incubation 37°C
Lecture à J3 et J14



BPP-2022

« La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de production ou sur les préparations terminées. Elle dépend également de la **qualité des matières premières à usage pharmaceutique** (MPUP) et des articles de conditionnement, de la validation et la maîtrise des procédés de préparation et des contrôles **microbiologiques** et **particulaires** de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel. »

▪ Contrôles microbiologiques

Prélèvements d'air

Au sein d'une ZAC (UCPC) :

- tous les jours à la fin des manipulations
- dans la pièce de préparation et dans le système clos
- 2 types de milieux sont utilisés :
 - géloses **Sabouraud** glucosée pour la contamination fongique
→ incubation 5 -7 jours à 20 – 25°C
 - géloses **Trypticase – soja** pour la contamination totale
→ incubation 3 jours à 30 – 35°C
- MAS100®
- Contrôlé régulièrement au laboratoire de contrôles
- Couvercle + tête de masse : stérilisé tous les jours.



▪ Contrôles microbiologiques

Prélèvements de surface

- Numération des micro-organismes présents sur les surfaces.
- Pas d'identification des germes .



Les prélèvements d'air et de surfaces sont incubés puis lecture des résultats :

- Après incubation : dénombrer les colonies
- Résultat normal :
 - contamination bactériologique sous la hotte (<1)
 - 5 colonies maximum sur chaque gélose dans la pièce.
- Ces résultats ne sont évaluable qu'en moyenne et non pas en prélèvement isolé

Caractéristiques **particulaires** (BPP)

	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

« **Au repos** » : en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation

« **En activité** » : dans l'environnement immédiat de la préparation et/ou de son récipient lorsque ceux-ci sont en contact direct avec l'environnement (système ouvert)

Recommandations pour la **surveillance microbologique** (BPP)

	Limites recommandées de contamination microbologique (a)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m3	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

Critères de choix *selon le procédé* (BPP)

123. Tableau 8 : Si préparation aseptique

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression (cf pt 60)	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
poste à flux d'air unidirectionnel	Classe A	B (procédé en système ouvert) C (procédé en système clos)

124. Si la réalisation de la préparation fait intervenir un procédé de filtration stérilisante, le tableau 8 est adapté.

Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

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

1979 : Falck et al >> mutagénicité des urines
AMES test (*Salmonella typhimurium*)

Années 1980

- Echanges de chromatides sœurs
 - Etude des aberrations chromosomiques
 - Impact sur le personnel infirmier
- >> premières recommandations ≈ 1982 : hotte, EPI

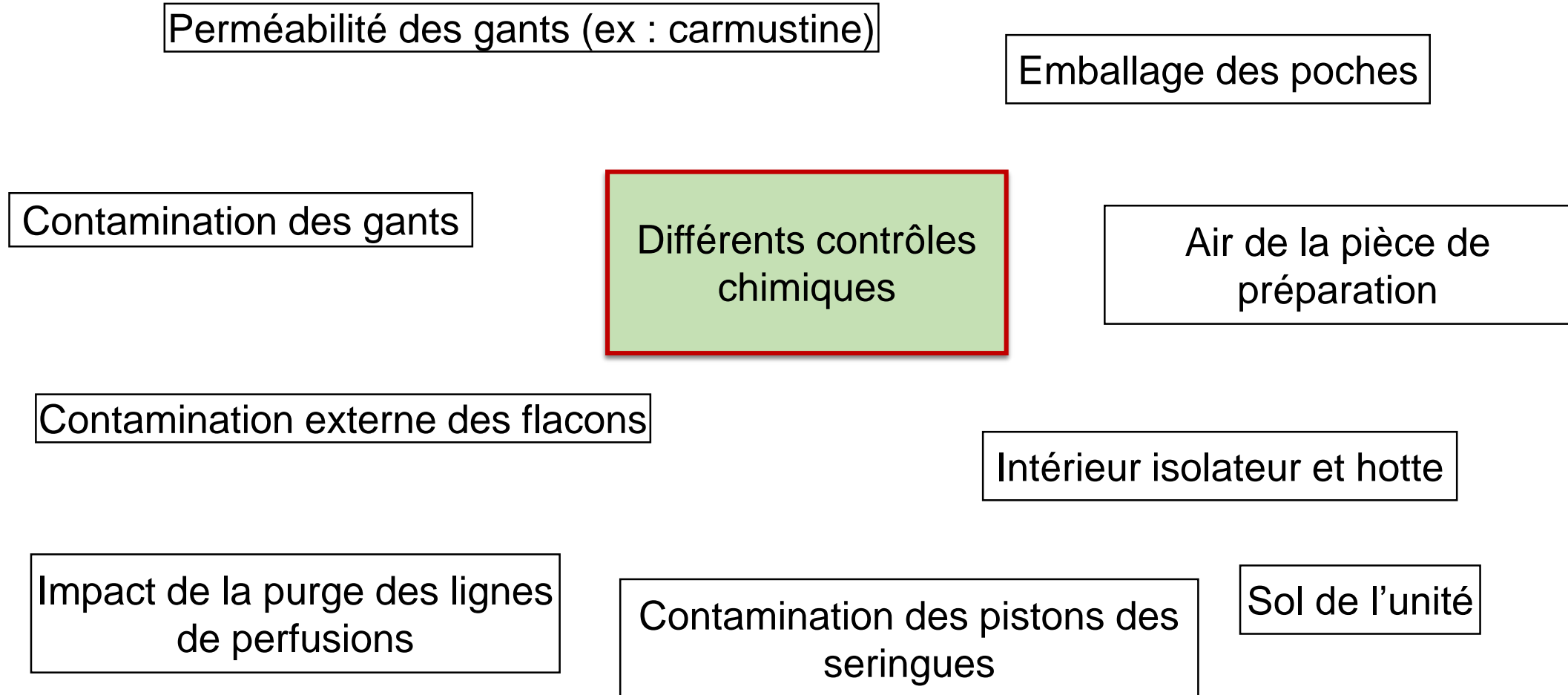
Années 1990

- Recherches dans les urines
 - cyclophosphamide
 - ifosfamide
 - cisplatine, ...
- et dans l'environnement



**PAS SPECIFIQUE AU
CHIMIOThERAPIE**

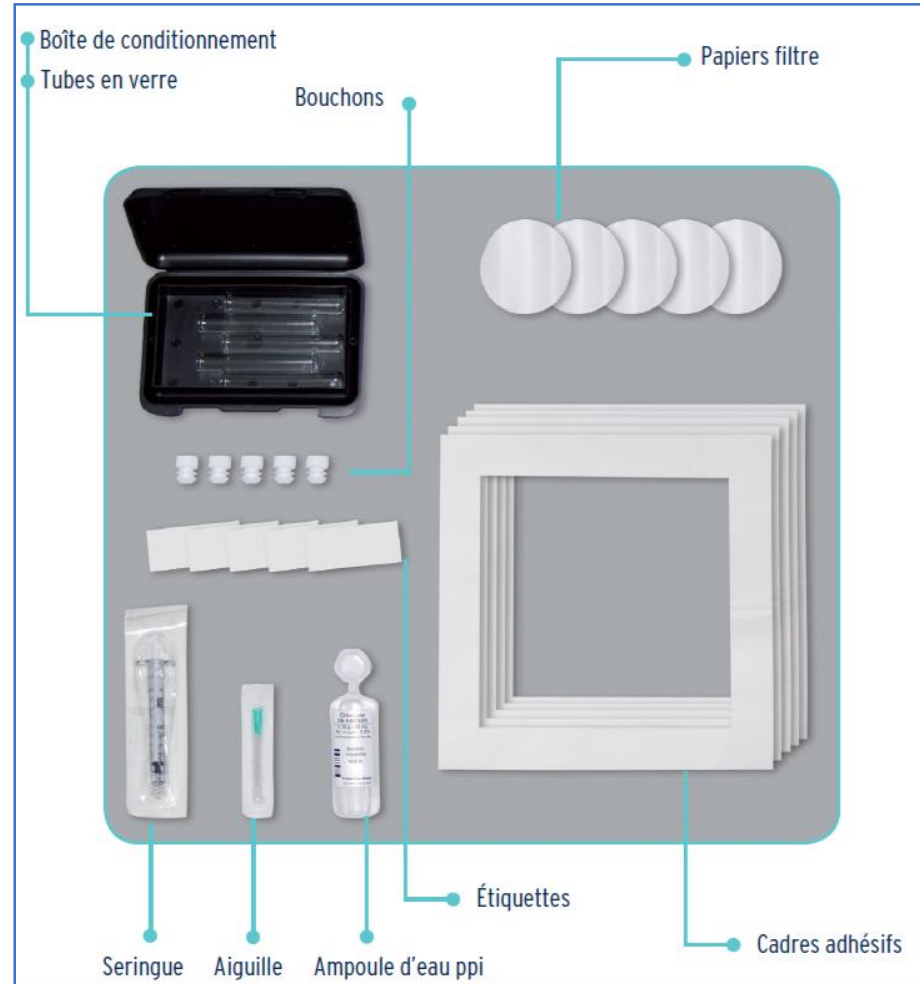
RECHERCHE DES CYTOTOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT



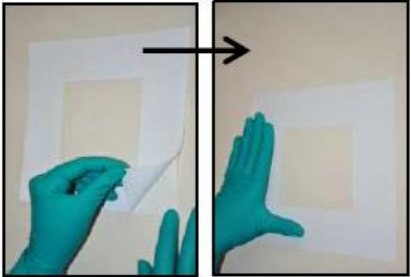


RECHERCHE DES CYTOTOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT



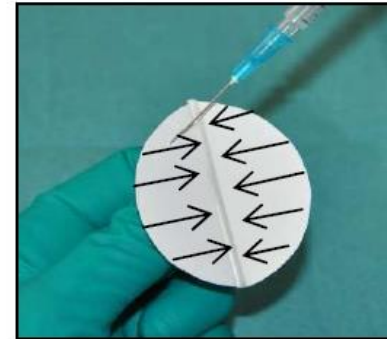
Mesure de la contamination des surfaces par les anticancéreux



RECHERCHE DES CYTOTOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

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

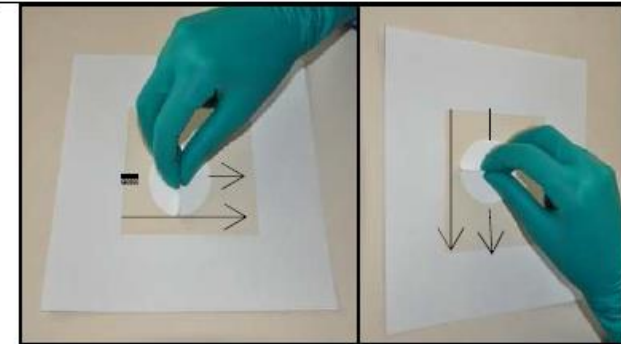
- Imbiber par pulvérisation les **deux faces** du papier filtre à l'aide des 0.3 ml d'eau (cf. image ci-contre).



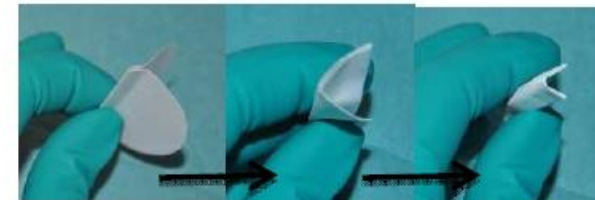
- Reboucher la seringue et la positionner sur un sachet stérile.



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

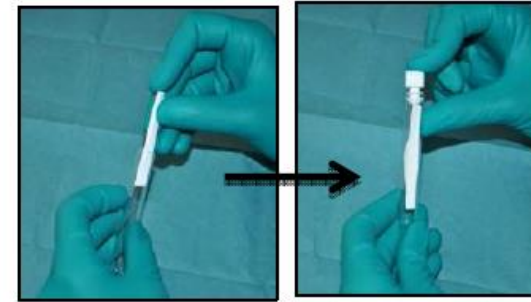


- Rouler sur lui-même le papier filtre pour qu'il rentre dans le tube, de la manière décrite par l'image ci-contre (sans toucher la face ayant réalisé le prélèvement).



RECHERCHE DES CYTOTOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

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



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



Prélèvements urinaires

- Différentes méthodes de recueil (publications 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)

Prélèvements d'air : notamment sur cyclophosphamide et ifosfamide
Stabilité des prélèvement, validation de la méthode

Thomas H. Connor* and Jerome P. Smith

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

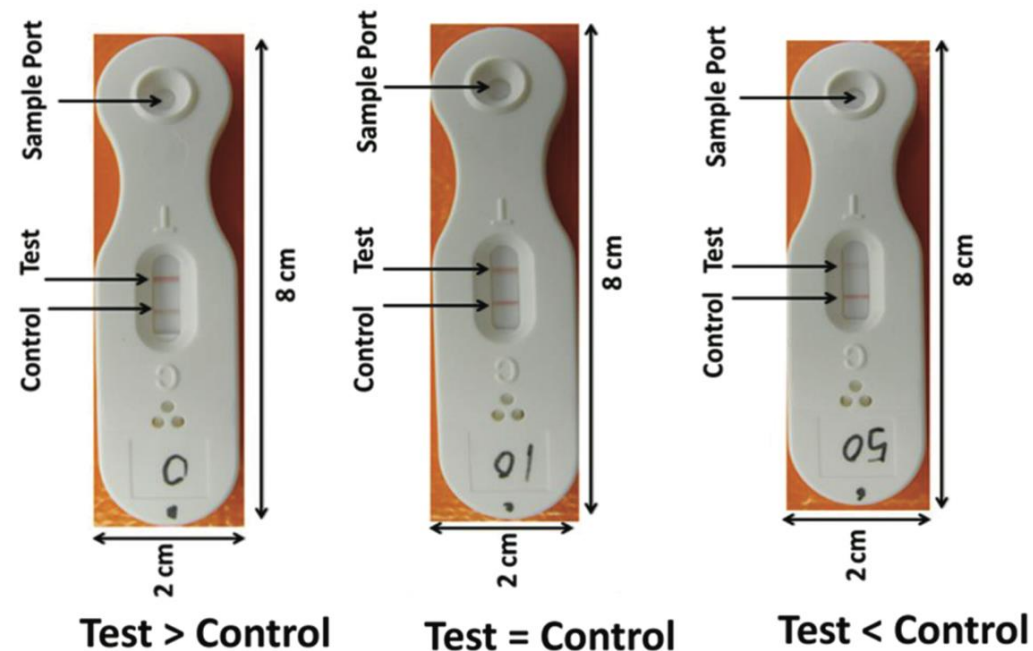


Figure 1: 5-Fluorouracil lateral flow assay cassettes with varying relative test line and control line intensities.

- 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)

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

Antje Böhlandt and Rudolf Schierl*

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

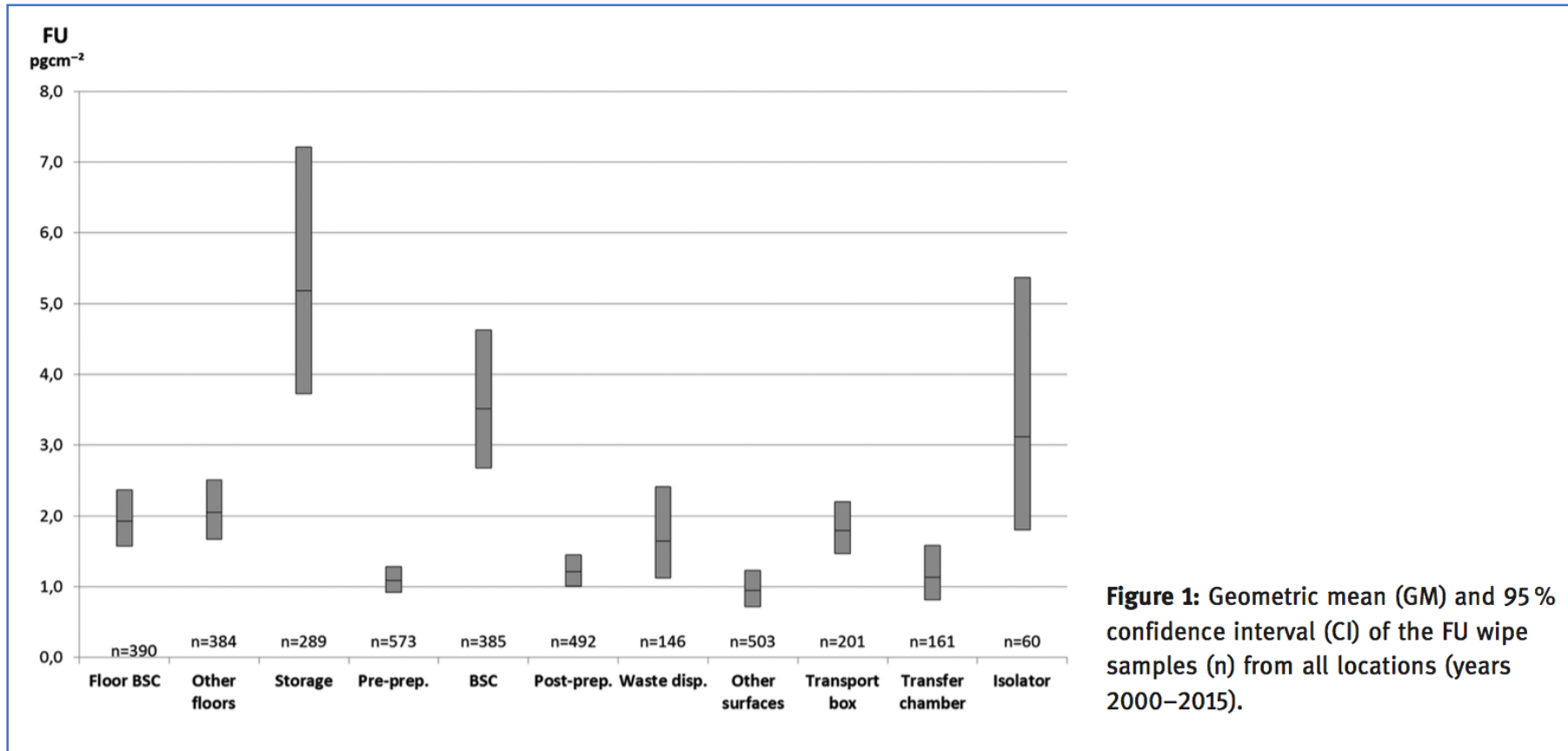
Il faut une technique
d'analyse très
sensible
Ex : CLHP couplée à
SM

Table 2: Percentiles of FU samples (pg/cm²) from all locations (years 2000–2015).

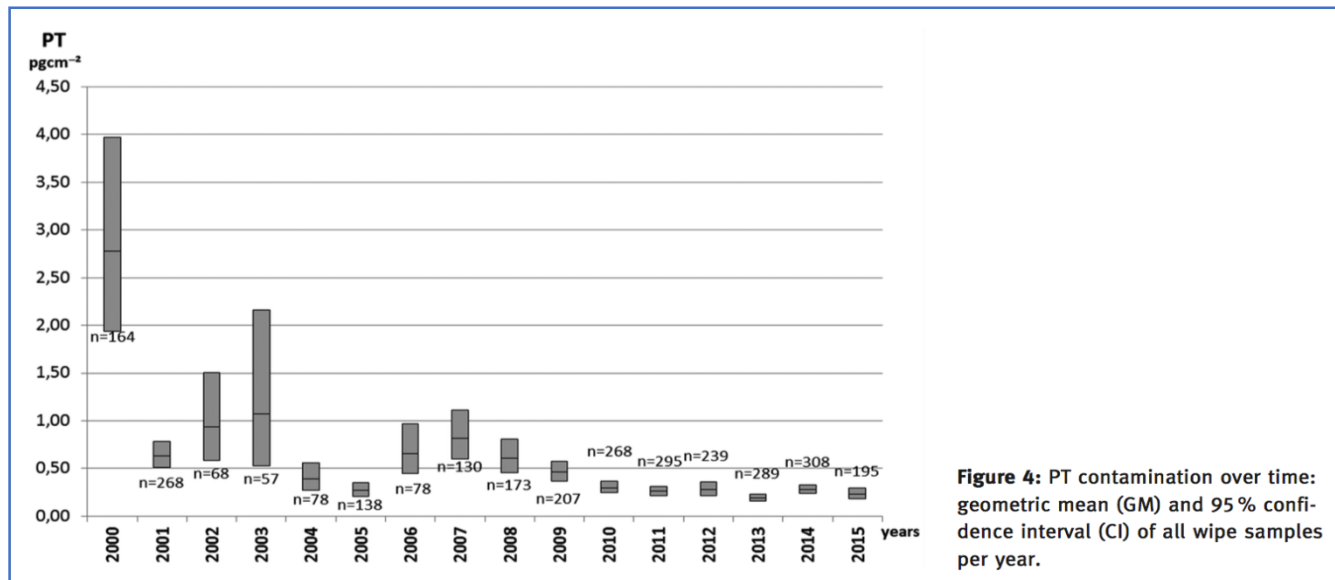
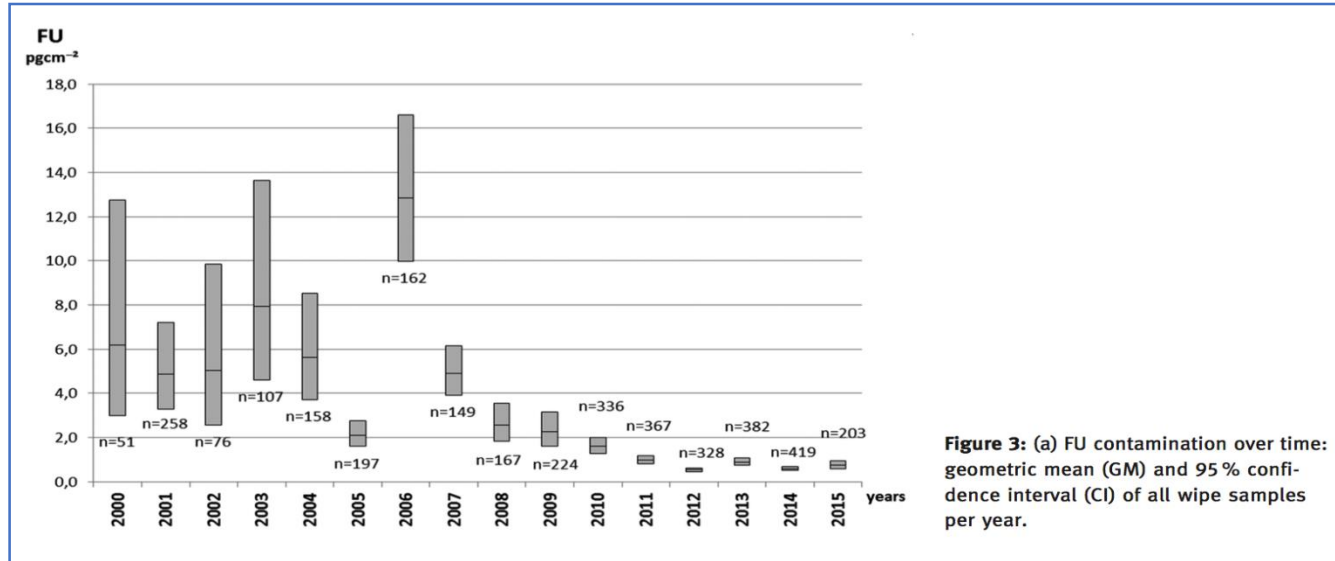
Location	N	% ≥ LOD	GM	Median	75th	90th	Max
Floor in front of BSC/isolator	390	64	1.9	1.5	7.0	27.7	1,303
Other floors (Prep. room center, storage)	384	65	2.0	2.0	7.3	36.4	2,155
Storage	289	71	5.1	4.3	25.8	239.0	165,000
Pre-preparation	573	47	1.1	ND	3.3	20.0	17,250
BSC	385	65	3.5	2.5	17.0	227.0	1,725,000
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/cm².

RECHERCHE DES CYTOTOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT



RECHERCHE DES CYTOTOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT



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 soins

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

Contrôles des préparations de cytotoxiques

PLAN

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

Contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique

- Préparations réalisées à l'avance, conservation prolongée

« La stabilité d'une préparation pharmaceutique correspond à la **durée** pendant laquelle une **préparation terminée, conserve**, dans des limites spécifiées et tout au long de la période d'entreposage et d'utilisation, les **mêmes propriétés et caractéristiques** qu'elle possédait au moment de sa réalisation. »

- Date limite d'utilisation (DLU)

« La **date limite d'utilisation** des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou **d'essais de stabilité** »

Contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique

- Date limite d'utilisation (DLU)
- Détermination à partir de méthodes d'analyse = données de stabilité
→ quantification de la ou des SA et des produits de dégradations
- Où trouver des données de stabilité ?
 - Informations du laboratoire
 - Littérature – base de données (Stabilis® ; www.stabilis.org)
 - Réalisation d'une étude de stabilité

Contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique

- Date limite d'utilisation (DLU)



Dernière mise à jour : 06/01/2021



[www Infostab](#)

[Liste des molécules](#)

[Listes récapitulatives](#)

[Recherche d'incompatibilités](#)

[Tableau d'incompatibilités](#)

[Bibliographie](#)

Stabilité et compatibilité des médicaments

Bienvenue dans Stabilis.

Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email. [Inscrivez-vous](#)

Pour toute question ou remarque, contactez : infostab@stabilis.org

Base de données

Références bibliographiques :	2474
Molécules :	802
Classes pharmacologiques :	46
Stabilités en solution :	5733
Stabilités en mélange :	1160
Incompatibilités :	9773
Noms commerciaux :	4371
































Nouveautés - Molécules

		Flecainide acetate	04/12/2020
		Cefotiam	04/12/2020
		Carbimazole	01/12/2020
		Durvalumab	25/11/2020
		Imipenem-Cilastatin / Relebactam	12/11/2020
		Avelumab	04/11/2020
		Meropenem Vaborbactam	06/09/2020
		Dezocine	05/09/2020

Contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique

- Date limite d'utilisation (DLU)

Ex : monographie rituximab

		4 mg/ml	2-4°C		28 	4016 	
		4 mg/ml	25°C		15 	4016 	
		4 mg/ml	4°C		90 	2881 	
?		1 >> 4 mg/ml	2-8°C		7 	3657 	
?		1 >> 4 mg/ml	25°C	?	24 	3657 	
	∅	120 mg/ml	2-8°C	?	28 	2825 	
	∅	120 mg/ml	30°C		24 	2825 	

Stability studies in oncology

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

Jean Vigneron, PharmD^a, Elise D'Huart, Pharm, Resident^{a,*}, Béatrice Demoré, PhD^{a,b}

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

Merci pour votre attention

Elise D'Huart - Pharmacien Assistant

CHRU Nancy

2022