

Principes communs aux préparations stériles

Bonnes Pratiques

Pr Philippe ARNAUD

Hôpital Bichat Claude Bernard AP-HP

DES de Pharmacie hospitalière
UE 4 Préparations pharmaceutiques
Fabrication et contrôle
Préparations stériles

Nancy Lundi 28 juin 2010



**Des flacons AFNOR et
ISO aux poches en
polymère**

Sans PVC

**Standardisation et mondialisation
le plastique remplace le verre**

■ Un des Objectifs du Contrat BUS:

Participer à l'amélioration de la sécurité du circuit du médicament (décret contrat BUS) en Cancérologie

- SECURITE des personnels (manipulation des médicaments cytotoxiques en isolateur centralisé en PUI)
- SECURITE des patients à l'hôpital et à domicile (risque iatrogène, erreurs médicamenteuses, risques infectieux car préparations magistrales stériles)
- 100 % de reconstitution des anticancéreux (dont cytotoxiques) en PUI

■ Conditions

- AUTORISATION provisoire ou définitive de l'Unité de préparation centralisée des anticancéreux (UPCA) par l'Inspection Régionale Pharmaceutique
- Etablissement d'un Système de qualité pharmaceutique en préparation avec contrôles des préparations
- Informatisation de la prescription et validation pharmaceutique de l'ordonnance par déploiement du logiciel spécialisé CHIMIO



Barème	
+3	L'établissement a commencé la préparation centralisée des traitements anticancéreux sous responsabilité pharmaceutique :
+2	Une réflexion est engagée pour la mise en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation
	Pourcentage de préparations de médicaments anticancéreux réalisées en unité centralisée sous responsabilité pharmaceutique :
2	compris entre 25 et 49 %
3	compris entre 50 et 74 %
4	compris entre 75 et 95 %
5	supérieur à 95 %
10	L'établissement a passé une convention de sous-traitance pour la centralisation de la préparation des chimiothérapies avec un établissement tiers. La sous-traitance est autorisée ou est en cours d'autorisation par l'inspection régionale de la pharmacie ou le département "contrôles et sécurité sanitaire des produits et des services de santé" de l'ARS

Autoévaluation par l'établissement en 2010

/10



REFERENTIELS

- **B.P.F. européenne édition 2009**
- **Lignes directrices particulières :**
(fabrication des médicaments stériles
- **G.M.P**
- **Pharmacopées**
- **Normes : ISO, Federal standards 209F**
- **Guidelines : (FDA, PIC), AFNOR**
- **Monographies ou Guides techniques (SFSTP)**
- **Procédures et référentiels internes**

GUIDELINES

- ✓ **Sterile drug products produced by aseptic processing (FDA)**
- ✓ **Guideline on general principles of process validation (FDA)**
- ✓ **Principles of qualification and validation in pharmaceutical manufacture (PIC) :**
 - **Validation Master Plan,**
 - **Installation and operational qualification,**
 - **Non sterile process validation**
 - **Cleaning validation**

ICH

Bonnes pratiques de préparation

Bulletin officiel spécial 2007/7 bis
12 février 2008



Article L. 5121-5 (CSP)

Préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments.



Un lieu défini par une licence ou une autorisation

- **un pharmacien gérant qui engage sa responsabilité pénale**
- **Des activités faisant l'objet d'autorisation**



LES SOUS-TRAITANCES POSSIBLES

Etablissement pharmaceutique

Oui

L. 5125-1

R5126-112

Décret 22/10/2009

Non

Oui

PUI

PUI

Officine

Officine

Oui

Oui

Oui

R5126-10

**Non,
mais.....**

L. 5125-1

Décret 22/10/2009

PUI



PUI

Décret PUI 03/10/2007 - Article R5126-10

Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer :

- 1° Certaines de ses opérations de contrôle par un laboratoire sous-traitant en vertu d'un contrat écrit[...] Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, l'activité de sous-traitance est autorisée par l'AFSSAPS ;
- 2° Tout ou partie de ses préparations magistrales, par une PUI relevant d'un autre gestionnaire dans les conditions prévues au cinquième alinéa de l'article L. 5126-2 et à l'article L. 5126-3 ;
- 3° Tout ou partie de ses préparations magistrales stériles, par d'autres pharmacies relevant du même gestionnaire ;

Si la pharmacie délégante dessert exclusivement des structures d'HAD, des unités de dialyse à domicile ou des unités d'autodialyse, cette autorisation peut lui être accordée pour la totalité des préparations magistrales ainsi que pour la division des produits officinaux.

PUI

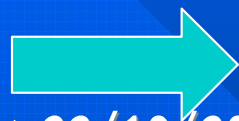


Labo pharma

- Article R5126-112 :

Les établissements mentionnés à l'article R. 5126-111 peuvent se procurer des spécialités pharmaceutiques reconstituées ainsi que des préparations magistrales ou hospitalières auprès d'une PUI ou d'un établissement pharmaceutique mentionné à l'article L. 5124-9, autorisés à cet effet dans les conditions respectivement prévues aux articles R. 5126-20 et R. 5124-69.

Officine



Labo pharma/Officine

- Article L . 5125-1 - Décret 22/10/2009

Une officine peut confier l'exécution d'une préparation, par un contrat écrit, à une autre officine qui est soumise, pour l'exercice de cette activité de sous-traitance, à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

Pour certaines catégories de préparations, une officine peut, par un contrat écrit, confier l'exécution d'une préparation à un établissement pharmaceutique autorisé par l'AFSSAPS. Cette activité de sous-traitance fait l'objet d'un rapport annuel transmis par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique au directeur général de l'AFSSAPS.

Ces préparations sont réalisées en conformité avec les BP mentionnées au L. 5121-5.

Les nouveautés d'HPST

Article 3

- ❑ Pour certaines catégories de préparations, une PUI d'un établissement de santé peut confier, par un contrat écrit, la réalisation de préparations à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments. Ces préparations sont réalisées en conformité avec les BP mentionnées à l'article L. 5121-5.

Les préparations réalisées en séries relèvent d'une échelle industrielle faisant intervenir un processus industriel au sens de l'article L. 5121-8 du CSP et doivent, par conséquent, répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en vigueur (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication) et, le cas échéant, faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP. Le guide de Bonnes Pratiques de Préparation concerne les préparations hospitalières et officinales réalisées en petites séries et destinées à un ou plusieurs malades en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à AMM. Ces préparations réalisées en petites séries peuvent être effectuées si un système d'assurance de la qualité a été mis en place dans le cadre du présent guide et pour des échelles de production compatibles avec les moyens humains et techniques dont ces pharmacies disposent. Le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries, dans les conditions du présent guide, est fixé à 300 unités galéniques par lot.



Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières).

N.B. : Il convient de préciser que la notion de disponibilité concerne les spécialités bénéficiant d'une AMM prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'ATU prévue à l'article L. 5121-12 du CSP.



Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP).



Produit répondant à la définition du médicament, pouvant être fourni aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. Il s'agit, soit du médicament expérimental tel que défini dans ce glossaire ci-dessus, soit d'un produit fourni comme médicament associé ou comme médicament de secours pour des raisons préventives, diagnostiques, ou thérapeutiques et/ou peut être nécessaire afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ce produit soit utilisé conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique.



La reconstitution peut être effectuée dans des unités de soins selon le ou le protocole de la recherche. Selon les circonstances et en considérant le risque inhérent à la reconstitution du médicament, elle peut être réalisée au sein d'une PUI. Dès lors qu'elle est réalisée dans une PUI, sa réalisation doit suivre les présentes bonnes pratiques afin de conserver l'unicité des procédures. En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévus par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation



Préparations en série rares

Préparations à l'avance rares

Dose banding : en cours

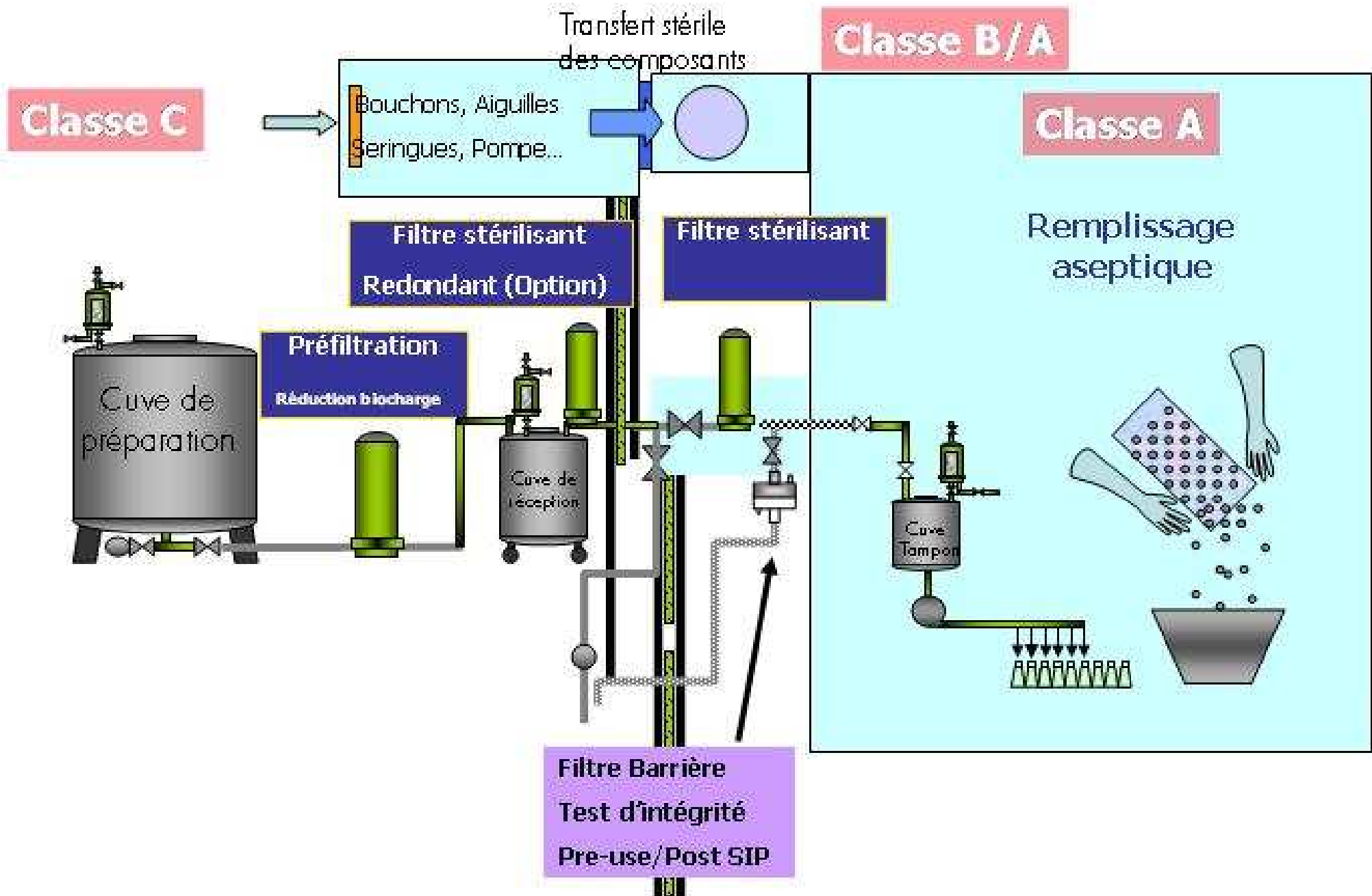


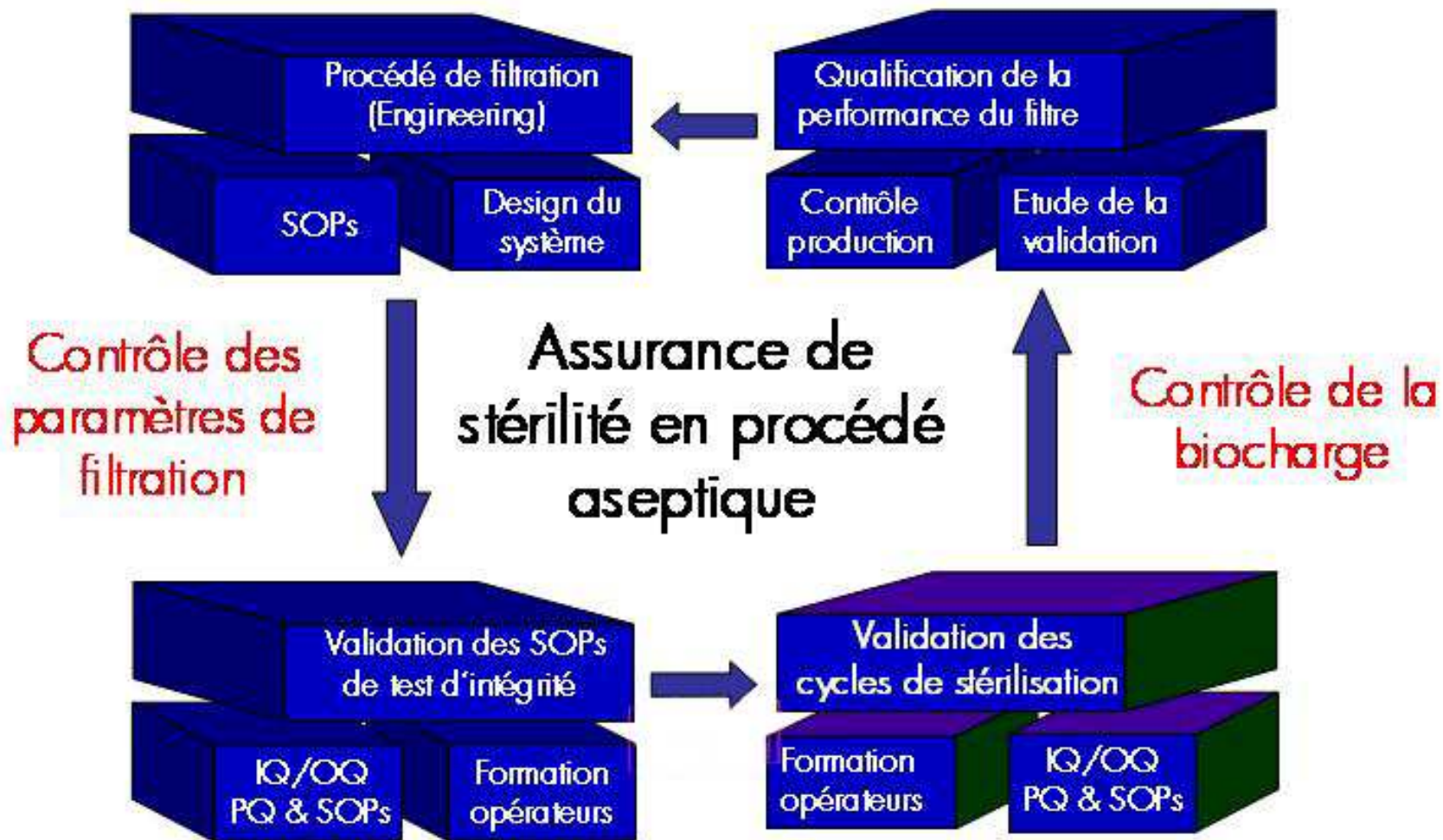
SOUS TRAITANCE : DEFINITION

AFNOR : Norme NFX 50.300

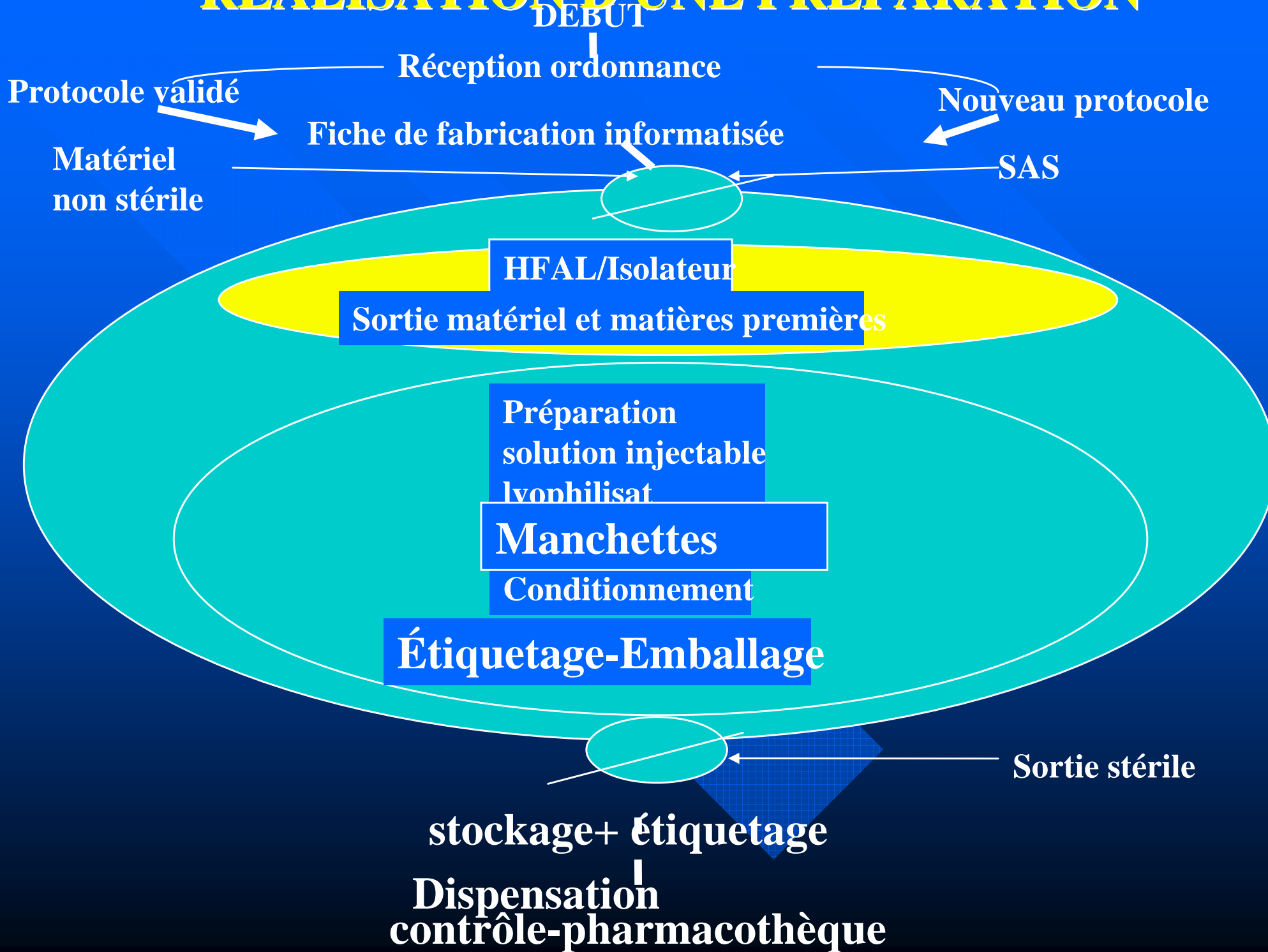
« peuvent être considérées comme activité de sous-traitance...toutes les opérations concourant, pour un cycle de production déterminé à l'une ou plusieurs des opérations de conception, d'élaboration, de fabrication, de mise en œuvre ou de maintenance du produit en cause, dont une entreprise, dite donneur d'ordre, confie la réalisation à une entreprise dite sous-traitant ou preneur d'ordre, tenue à se conformer exactement aux directives ou spécifications techniques arrêtées en dernier ressort par le donneur d'ordre...)

Ligne de conditionnement aseptique typique





REALISATION D'UNE PREPARATION



Chapitre 6

Préparations de médicaments stériles



PRINCIPES

Exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

Locaux et matériels

Systeme de gestion de la qualité : procédures et Instructions

Formation des personnels et évaluation régulière

Ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de fabrication ou sur les préparations terminées,

Qualité des matières premières et articles de conditionnement, validation, maîtrise des procédés de préparation et des contrôles microbiologiques et particulaires de l'environnement, qualification du personnel



MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION

✓ **3 grands principes :**

- **empêcher l'entrée de la contamination extérieure**
- **éliminer en continu la contamination produite**
- **limiter la contamination produite**

EMPÊCHER L'ENTRÉE DE LA CONTAMINATION

- ✓ **la filtration de l'air**
- ✓ **la surpression**
- ✓ **les sas ou les systèmes d'entrée et de sortie**
- ✓ **la stérilisation et/ou la décontamination**

ÉLIMINER EN CONTINU LA CONTAMINATION PRODUITE

- ✓ le Taux de Renouvellement Horaire (TRH)
- ✓ le Schéma Aéraulique
- ✓ le Flux Laminaire

LIMITER LA CONTAMINATION PRODUITE

- ✓ la tenue des opérateurs
- ✓ les attitudes générales et la gestuelle des opérateurs
- ✓ la conception des machines, matériels et locaux
- ✓ le nettoyage et la décontamination

Bonnes Pratiques de préparations

Documents

Faisabilité de la préparation

Responsabilité de la décision de préparer : refus possible

Management de la qualité

Déclaration préparations hospitalières

Archivage : 1-5 ans en fonction des cas

PROCEDES DE PREPARATION

1-Matières premières

Matières premières à usage pharmaceutique

Spécialités pharmaceutiques stériles

Pharmacopée :

contamination microbiologique initiale

endotoxines bactériennes



2-Procédés de préparation

- la stérilisation terminale
- la filtration stérilisante
- la préparation aseptique



2.1. Stérilisation par la chaleur humide : méthode de choix (rare)

Substance(s) active(s) : stable

Validation

**Paramètres de chaque cycle :
enregistrement.**



**Conditionnement : pharmacopée pour
les produits stériles**

**Eviter présence d'endotoxines
bactériennes dans les contenants
intermédiaires utilisés lors de la
préparation et dans le contenant final.**



2.2. Filtration stérilisante

Filtre reconnu satisfaisant, en conformité avec les exigences de la pharmacopée.

Procédé et environnement choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne

Régulièrement contrôles appropriés.



Equipement, récipients, fermetures et fluides en contact avec la solution, composants de la préparation: stérilisation appropriée

Filtration : près du point de remplissage.

Opérations qui suivent la filtration stérilisante : conditions aseptiques.

Filtre stérile pores de diamètre $< 0,22 \mu\text{m}$,

Nature du filtre stérilisant



Membrane: MF-Millipore Membrane Filters- MCE (mixed cellulose esters)

Features: General/Buffer filtration and particle monitoring

Applications: Air monitoring for particulate contamination, contamination analysis for fuels and hydraulic fluids, clarification and sterilization of fluids/buffers. Use mainly with aqueous solutions.



Membrane: Durapore

**Membrane: Durapore Membrane
Filters - PVDF (Polyvinylidene
fluoride)**

Features: Low Protein Binding

**Applications: Particulate removal. Use
with aqueous solutions and some
organic solvents.**



Membrane: Express Membrane Filters- PES (Polyethersulfone)

Features: High throughput and low protein binding

Applications: Clarification and sterilization of fluids. Ideal for hard-to-filter solutions. Use mainly with aqueous solutions.



**Membrane: Isopore Membrane
Track-etched (Polycarbonate)
Features: Smooth, glass-like surface
Applications: Environmental/Air
analysis. Use with aqueous solutions
and some organic solvents**



Membrane: Nylon Membrane and Net Filters

Features: Low organic extractables and broad chemical compatibility

Applications: Particle analysis, large particle filtration, prefiltration of solvents.

Compatible with a broad range of solvents.



Membrane: Fluoropore Mitex LCR and Omnipore Membrane Filters- PTFE

Features: Broad chemical and temperature compatibility

Applications: Clarification of acids, bases and solvents, clarification of alcohol solutions, analysis of hydraulic fluids. Use with most organic solvents, acids and alkaline solutions.



- Test de rétention bactérienne

Les fabricants qualifient les filtres stérilisants selon la méthode standard ASTM F838 avec au moins 10^7 *Brevundimonas diminuta* par cm^2 de membrane et des conditions de tests définies (durée, pression, température, débit, rapport volume filtré/unité de surface filtrante).

Cependant, les conditions réelles d'utilisation chez l'industriel pharmaceutique sont parfois plus défavorables. La FDA demande alors de simuler à l'échelle réduite ces conditions défavorables et de documenter que le filtre produit bien un effluent stérile. D'autre part, les caractéristiques physico-chimiques du produit peuvent influencer la capacité de rétention du filtre. Pour cette raison, l'inoculation directe de *B. diminuta* dans la formulation pharmaceutique, sera toujours préférable lors du test (3).

S'il s'avérait qu'un micro-organisme plus petit que *B. diminuta* soit mis en évidence lors de la caractérisation de la bio-charge, la FDA recommande de conduire l'étude avec ce germe.



- Détermination des substances extractibles

Le fabricant de médicament est tenu de documenter la nature, la quantité et la toxicité des substances extractibles générées par tous les matériaux en contact avec le produit (joint, tuyau, filtre...) ou par les conditions de process (durée de contact, mode de stérilisation, température).

Les extractibles sont souvent présents en faibles quantités par rapport aux composés actifs. Ceci complique leur détection. Dans ce cas, la FDA accepte une étude basée sur l'utilisation de solvants purs représentatifs du produit pharmaceutique et simulant les conditions les plus défavorables. Les substances extraites sont identifiées et quantifiées. Leurs conformités biologiques et toxicologiques sont ensuite vérifiées vis-à-vis des tests classe VI des plastiques et de la souris définis par l'USP.



- Détermination des paramètres spécifiques d'intégrité

Les tests de Point de Bulle ou de Diffusion sont dépendants du liquide de mouillage. Les spécifications des filtres hydrophiles sont généralement données avec de l'eau. Dans certains cas (difficulté de rinçage en fin de filtration, réalisation du test en cours de process), il est nécessaire de vérifier l'intégrité en utilisant le produit filtré lui-même. Des paramètres peuvent être déterminés en laboratoire puis seront confirmés lors de la qualification de performance



- **Compatibilité chimique**

Le filtre est mis en contact avec le produit pharmaceutique en simulant les conditions les plus défavorables. La conformité visuelle et pondérale du filtre ainsi que l'intégrité et le débit sont ensuite comparés aux spécifications.



Une analyse de risque conduit à considérer avec attention la filtration stérilisante. Afin de mener à bien la validation d'une nouvelle ligne de conditionnement aseptique, la qualification de performance du filtre stérilisant que nous venons d'exposer ne constitue qu'une première étape. Elle s'accompagnera de la QI/QO des équipements et des instruments puis des procédures de stérilisation (SIP/Autoclave) et de test d'intégrité (PQ). Enfin, un programme de formation et d'évaluation périodique des opérateurs sera mis en place. Cette approche globale doit alors garantir un haut niveau d'assurance de stérilité en procédé aseptique et un passage avec succès du prochain audit réglementaire



**Contamination microbienne
(biocharge) avant filtration.**

Pré-filtration

**Intégrité des filtres est à vérifier
après usage, quand la conception
du filtre le permet.**

**Toute anomalie : enregistrée et
examinée**



2.3. Préparation aseptique

si stérilisation dans le conditionnement final est impossible.

Objectif : maintenir la stérilité d'un produit obtenu à

partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée.

Conditions +installations pour empêcher la contamination microbienne : zone à atmosphère contrôlée



2.3.1. Préparation aseptique en système clos

"Procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement."



Sauf en cas d'un risque toxique il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat.

Utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable : préférée.



**Préparation exclusivement
réalisée avec du matériel stérile
et non réutilisable
(seringues, aiguilles, système de
transfert, système de filtration,
contenant final)**

Matières premières stériles



Matières premières : spécialités autorisées en France.

Poudre, lyophilisat, de solution, de suspension ou d'émulsion.

Préparations terminées : solutions ou des systèmes dispersés stériles dans un contenant stérile adapté à l'administration.

Préparation aseptique en système clos = méthode de choix.



2.3.2. Préparation aseptique en système ouvert

Une des étapes pas réalisée en système clos



**Attention particulière sur les
contenants intermédiaires : qualité
microbiologique et endotoxines
bactériennes.**

**Préparation aseptique en système
ouvert : filtration stérilisante <
0,22µm.**



(Préparations dangereuses : chapitre 7)

* PRINCIPES GENERAUX :

- Locaux dédiés à ces préparations contenant des substances dangereuses

- Exigences cumulatives avec chapitre 6 si préparations stériles

- Principe de fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux (*cf. chapitre 7.3 BPP*) :

= acceptable SI PRECAUTIONS PARTICULIERES :

- . Nettoyage
- . Décontamination
- . Désinfection

**RISQUE
DE
CONTAMINATION
CROISEE**

**LOCAUX
EQUIPEMENTS
MATERIELS**

3. Niveaux de risques

Risque pour la préparation et pour le patient (risque de contamination microbiologique) ;

Risque pour le manipulateur et pour l'environnement (principes actifs toxiques, médicaments cytotoxiques, antiviraux, radiopharmaceutiques et Organismes Génétiquement Modifiés).

Choix équipement + environnement.



3.1. Risque de contamination microbiologique

3.1.1. Procédé par filtration stérilisante et préparation aseptique

3.1.1.1. Risque « faible » de contamination microbiologique

**Préparation système
clos, avec matériel stérile
et non réutilisable**



3.1.1.2. Risque « élevé » de contamination microbiologique

Au moins une des étapes de la préparation réalisée en système ouvert



3.1.2. Risque pour le personnel et pour l'environnement

Trois niveaux de risques

Risque faible (forme liquide)	Risque Modéré (forme liquide)	Risque élevé (forme pulvérulente)
Injection dans un contenant clos Dissolution dans un contenant clos Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants Filtration en ligne dans un récipient clos	Ouverture des ampoules Injection dans un contenant ouvert Dissolution dans un contenant ouvert Filtration dans un contenant ouvert	Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition



4. Locaux et équipements

4.1. Définition des zones d'atmosphère contrôlée

Locaux et/ou équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées.

Classées selon leur niveau de contamination.

Niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées.



Méthodes de préparation Travail aseptique

① Salles

blanches/HFAL

② Isolateurs

souple

rigide



Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité » : niveaux propreté de l'air au « repos »

« au repos » : situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste.

« en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.



Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , 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

Classe A : ISO 4.8

Classe B ISO 5

Classe C ISO 7 (repos) et 8 (activité)

Classe D ISO 8



Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	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



5.1. Stérilisation terminale

Avec risque inhabituel de contamination microbologique :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Préparation	Classe C	Classe C
Remplissage	Classe A	Classe C*

* sauf en cas de préparation en isolateur en surpression (voir chapitre 6.5.2.)



5.1. Stérilisation terminale

Sans risque inhabituel de contamination microbologique :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Préparation	Classe D	Classe D
Remplissage	Classe C	Classe D



5.2. Préparation aseptique et filtration stérilisante

Avec risque de contamination microbiologique élevé :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe B



5.2. Préparation aseptique et filtration stérilisante

Avec risque de contamination microbiologique faible :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe C



5.3. Préparation aseptique et filtration stérilisante pour les substances dangereuses

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression***	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe B* Classe C**

* : en cas de risque de contamination microbiologique élevé

** : en cas de risque de contamination microbiologique faible

*** : utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur



Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus (Norme ISO 9000 : 2005 du 15 septembre 2005).



La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale.



Classe	OPÉRATIONS SUR DES PRODUITS STÉRILISÉS DANS LEUR RÉCIPIENT FINAL (voir paragraphe 11)
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.



CONCLUSION:

- **Nécessité d'appliquer le texte des BPP**
- **S'appuyer sur les BPP pour obtenir les moyens humains et matériels et NE PAS rechercher d'abord des dérogations auprès des services d'inspection**
- **Absence de contradiction avec les travaux PIC'S**