

LIGNES DIRECTRICES SUR LA PRÉPARATION DES PRODUITS STÉRILES DANS LES PHARMACIES



AVANT-PROPOS

Les présentes lignes directrices, élaborées par le *Groupe de travail de la SCPH sur l'élaboration de lignes directrices sur la préparation des produits stériles* à la demande de plusieurs organisations pharmaceutiques, sont le fruit des efforts de nombreuses personnes. La SCPH a sollicité la collaboration d'un large échantillon de membres de la profession au Canada. Plusieurs organisations ont participé, par l'entremise d'un de leurs membres, aux activités du groupe de travail, à savoir :

l'Alberta Pharmaceutical Association l'Association pharmaceutique canadienne la Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada la Manitoba Pharmaceutical Association la Newfoundland Pharmaceutical Association l'Ordre des pharmaciens du Nouveau-Brunswick la Nova Scotia Pharmaceutical Society l'Ordre des pharmaciens de l'Ontario la Saskatchewan Pharmaceutical Association

Le groupe de travail opérait à partir de Vancouver, en Colombie-Britannique. Les personnes portant un intérêt particulier à la question ont aussi eu l'occasion de se faire entendre. Après avoir examiné les diverses contributions, le groupe de travail a rédigé et fait circuler plusieurs ébauches de documents. Pendant ce processus, il a également sollicité les commentaires des délégués des sections et des membres de la SCPH. Le groupe de travail a soumis le document au Comité des normes de la SCPH, qui, à son tour, l'a transmis au Comité consultatif des publications de la SCPH, pour examen. Puis, le Conseil de la SCPH a approuvé le document final. Ce processus est celui suivi pour l'élaboration de toutes les normes, déclarations et lignes directrices de la Société.

Les présentes lignes directrices font partie d'un ensemble de normes, de déclarations et de lignes directrices élaborées par la SCPH pour établir un code de pratique de la pharmacie dans les hôpitaux et les établissements de santé connexes.

L'élaboration des *Lignes directrices sur la préparation des produits stériles* est le premier exemple d'une collaboration aussi vaste en vue d'élaborer des lignes directrices sur la pratique de la pharmacie. La SCPH remercie toutes les personnes et organisations qui ont participé à l'exercice.

PRÉFACE

Voici la version 1996 des Lignes directrices sur la préparation des produits stériles dans les pharmacies de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux.

1. PORTÉE

1.1

Les présentes lignes directrices ont été élaborées à l'intention des pharmacies qui préparent des produits stériles destinés à être distribués directement aux patients ou administrés à des

patients relevant de la juridiction de ladite pharmacie, (c.-à-d., hôpitaux, pharmacies communautaires, centres d'accueil, soins à domicile et autres). Ce type de situation se résume souvent à la manipulation aseptique de produits pharmaceutiques stériles déjà approuvés. Cependant, ces lignes directrices s'appliquent aussi à la production en lots de produits stériles non commercialisés.

1.2

Les produits stériles distribués ou vendus hors de la zone de juridiction de la pharmacie qui les prépare sont assujettis à toutes les dispositions de la Loi sur les aliments et drogues. Les établissements de santé qui ne possèdent pas l'équipement et(ou) l'expertise appropriés, particulièrement ceux situés dans des régions éloignées, peuvent conclure un accord de sous-traitance avec une pharmacie externe licenciée pour la préparation de produits stériles. Ce type de service se limite à des ordonnances écrites pour un patient en particulier.

Remarque: *tout pharmacie qui fait de la publicité concernant la préparation de certains médicaments ou classes de médicaments est assujettie à toutes les dispositions de la Loi sur les aliments et drogues.*

1.3

Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux fabricants de produits pharmaceutiques stériles tels que définis par les lois et règlements fédéraux et provinciaux.

1.4

Les pratiques décrites dans ce document sont des lignes directrices générales, adaptables aux besoins particuliers de l'utilisateur. L'équivalence des méthodes alternatives devrait toutefois être confirmée. Dans des circonstances exceptionnelles, rien n'empêche le pharmacien de décider, en tenant compte des avantages et des risques, de préparer des produits stériles sans se conformer à ces lignes directrices (p. ex., dans un but humanitaire, ou en cas de besoin immédiat, [c.-à-d., dans l'heure qui suit]).

1.5

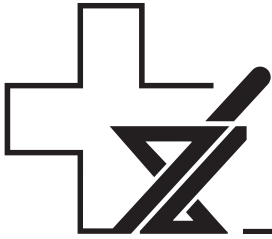
Les présentes lignes directrices n'abordent pas les questions touchant la protection du personnel qui prépare ou manipule des substances pharmaceutiques dangereuses telles que les produits caustiques, cytotoxiques ou radioactifs. À ce sujet, consulter les Lignes directrices de la SCPH sur la manutention et l'élimination des substances pharmaceutiques dangereuses.

2. DÉFINITIONS

Les définitions qui suivent s'appliquent aux présentes lignes directrices. Les termes et expressions peuvent avoir une signification différente dans d'autres contextes.

Préparation/technique aseptique - utilisation de procédures qui minimisent ou préviennent la contamination par des micro-organismes lors de la préparation de produits stériles.

Préparation en lots - préparation ou emballage d'unités multidoses, qui ne seront pas utilisées immédiatement, en une



seule opération, par la même personne, conformément à une procédure de préparation en lots normalisée.

Surface critique - surface qui entre en contact avec le produit stérile ou les matériaux d'emballage.

Matériaux d'emballage - éléments de l'emballage en contact direct avec le produit stérile.

Matière première - toute substance de qualité définie, utilisée pour la préparation d'un produit stérile, à l'exclusion des matériaux d'emballage.

Stérile - dépourvu de micro-organismes capables de se multiplier.

Aires de préparation des produits stériles (voir annexe 1)

- **Aire de préparation aseptique** - pièce ou aire désignée pour la préparation des produits stériles. Elle inclut l'aire critique et, parfois, une salle propre.
- **Salle propre** - aire de préparation aseptique munie d'un dispositif de contrôle précis de la contamination de l'environnement par des particules ou des micro-organismes (salle de grade C ou D), construite et utilisée de manière à limiter l'introduction, la génération et la rétention de contaminants.
- **Aire critique** - aire de grade A destinée à protéger les produits stériles qui y sont fabriqués de toute contamination microbienne secondaire. Dans une pharmacie, l'aire critique correspond habituellement à la hotte à flux laminaire ou à la hotte biologique située dans l'aire de préparation aseptique ou la salle propre.

3. POLITIQUES ET PROCÉDURES

3.1 Principes généraux

3.1.1

Des politiques et procédures à jour sont mises, par écrit, à la disposition de toutes les personnes qui interviennent dans la préparation des produits stériles.

3.1.2

Les politiques et procédures sont examinées, révisées et mises à jour au moins une fois l'an et plus fréquemment, au besoin.

3.1.3

Les politiques et procédures sont rédigées et vérifiées par du personnel qualifié.

3.2 Portée

3.2.1

Les politiques et procédures devraient comporter les volets suivants:

- (a) Personnel:
 - (i) vérification des connaissances et des références;
 - (ii) orientation et formation;
 - (iii) responsabilités des personnes qui interviennent dans la préparation des produits stériles;

- (iv) évaluation des compétences; et,
- (v) exigences en matière de santé et d'hygiène;
- (b) Matières premières et matériaux d'emballage;
- (c) Entreposage et manutention:
 - (i) fournitures;
 - (ii) constituants; et,
 - (iii) produit fini;
- (d) Installations, équipement et mesures d'hygiène:
 - (i) utilisation et entretien des installations et de l'équipement; et,
 - (ii) programme de nettoyage régulier des installations et de l'équipement;
- (e) Vêtements de protection;
- (f) Techniques de préparation aseptique des produits:
 - (i) procédures spécifiques, y compris en ce qui concerne l'élimination des fournitures et des constituants; et,
 - (ii) élaboration et mise à jour de fiches de travail originales, y compris formules, données sur les constituants, procédés de préparation, étiquettes, vérifications exigées;
- (g) Étiquetage:
 - (i) présentation et contenu;
 - (ii) manipulation de l'étiquette;
 - (iii) détermination de la date de péremption; et,
 - (iv) détermination du numéro de lot;
- (h) Validation du procédé:
 - (i) programme de certification de l'équipement;
 - (ii) programme de certification du personnel; et,
 - (iii) programme de surveillance environnementale;
- (i) Examen du produit fini et mise en circulation; et,
- (j) Rapports.

4. PERSONNEL

4.1 Pharmacien désigné

4.1.1

Un pharmacien possédant la formation requise et (ou) suffisamment d'expérience est responsable des opérations de production des produits stériles.

4.1.2

Le pharmacien désigné possède des connaissances dans les domaines suivants:

- (a) technique aseptique et facteurs de contamination;
- (b) surveillance environnementale, installations, matériel et fournitures;
- (c) voies parentérales d'administration des médicaments;
- (d) méthodes et équipement d'administration des médicaments;
- (e) procédures de préparation, de distribution et d'entreposage des produits stériles;
- (f) tenue des dossiers, procédures générales de contrôle et d'assurance de la qualité;
- (g) propriétés chimiques, pharmaceutiques et cliniques de tous les constituants entrant dans la composition des produits stériles;
- (h) méthodes de stérilisation et validation des procédés;
- (i) principes des Bonnes pratiques de fabrication les plus récentes; et,
- (j) principes de microbiologie.



4.2 Responsabilités du pharmacien désigné

4.2.1

Le pharmacien désigné s'assure que les produits stériles ont tous la composition, la concentration, la qualité et la pureté voulues.

4.2.2

Le pharmacien désigné devrait se charger de la formation et de l'évaluation des membres du personnel qui travaillent dans l'aire réservée aux produits stériles.

4.3 Formation et évaluation

4.3.1

Les personnes qui préparent des produits stériles ont reçu une orientation adéquate, une formation théorique et pratique appropriée (p. ex., bandes vidéos, programmes de formation officiels) sur les techniques aseptiques, le port de vêtements et de gants de protection appropriés et les procédures à observer dans la salle propre, et ont subi un examen écrit ou pratique de contrôle de leurs compétences.

4.3.2

Tous les membres du personnel devraient avoir accès à un programme de formation permanente et être évalués régulièrement pour garder le niveau de compétence approprié.

4.4 Hygiène

4.4.1

Le personnel chargé de la préparation des produits stériles devrait observer des règles strictes d'hygiène personnelle et de propreté.

4.4.2

Le personnel dont l'état de santé est susceptible de compromettre l'innocuité et la qualité des produits pharmaceutiques est évalué et, au besoin, exempté de ses responsabilités dans l'aire de travail.

4.5 Personnel non formé

4.5.1

Le personnel non formé ne pénètre pas dans l'aire de préparation aseptique, à moins d'être supervisé et informé des procédures à suivre pour maintenir les conditions d'asepsie.

5. MATIÈRES PREMIÈRES

5.1 Généralités

5.1.1

Dans le cas où les matières premières ne sont pas des produits pharmaceutiques stériles finis provenant du fabricant, il peut être nécessaire d'effectuer d'autres tests pour déterminer le contenu de chaque lot de matières premières avant de pouvoir les utiliser dans la fabrication d'un produit stérile.

5.2 Produits pharmaceutiques non stériles ne répondant pas à une norme officinale

5.2.1

Les matières premières qui ne répondent pas au moins à une norme officinale devront être authentifiées au moyen d'un certificat d'analyse attestant de l'identité, de la pureté et de la concentration de chaque lot, à défaut de quoi ces derniers devront être mis en quarantaine et analysés par un laboratoire qualifié avant d'être déclarées acceptables par le pharmacien désigné pour la préparation des produits stériles.

5.3 Produits chimiques non stériles de norme officinale

5.3.1

L'étiquetage descriptif du contenu des matières premières est acceptable lorsque le produit est réputé être au moins de norme officinale et s'il a été entreposé et manipulé de façon appropriée.

6. ENTREPOSAGE ET MANUTENTION

6.1 Généralités

6.1.1

On entrepose et on manipule tous les constituants d'un produit stérile ainsi que le produit fini de manière à préserver leur intégrité physique et chimique.

6.2 Entreposage et manutention des constituants

6.2.1

On entrepose les médicaments, l'équipement et les contenants servant à la préparation des produits stériles dans des conditions qui garantissent la propreté, préviennent la contamination et la détérioration, et facilitent l'inspection et la rotation des stocks.

6.2.2

On inspecte les médicaments, l'équipement et les contenants servant à la préparation des produits stériles avant usage pour s'assurer qu'ils ne sont pas périmés ou contaminés, ou que l'emballage n'est pas endommagé. On n'utilise pas les articles périmés, contaminés ou endommagés.

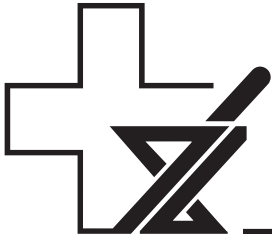
6.2.3

On sort les médicaments, l'équipement et les contenants servant à la préparation des produits stériles de la caisse d'expédition avant de les introduire dans l'aire de préparation aseptique.

6.2.4

On minimise, ou on élimine, toute procédure qui génère ou dissémine des particules dans l'aire de préparation aseptique pendant la préparation.





6.2.5

On choisit pour les produits stériles des contenants qui ne réagissent pas avec le produit, qui sont de nature à maintenir la stérilité et l'intégrité physique et chimique du produit.

6.3 Entreposage et manutention du produit fini

6.3.1

On entpose le produit fini dans des conditions qui garantissent le maintien de son intégrité physique et chimique jusqu'à l'utilisation.

7. INSTALLATIONS, ÉQUIPEMENT ET MESURES D'HYGIÈNE (VOIR ANNEXE 1)

7.1 Installations

7.1.1

La conception, l'opération et la gestion de l'aire de préparation aseptique visent à minimiser la contamination par des micro-organismes et des particules. L'aire de préparation aseptique devrait être séparée des autres sections de la pharmacie, et son accès, limité.

7.1.2

L'aire de préparation aseptique doit être propre, et devrait être de taille suffisante et bien éclairée. Les locaux devraient être conçus et entretenus de manière à empêcher la pénétration d'insectes et de corps étrangers.

7.1.3

Les sols, murs ou cloisons, et les plafonds de l'aire de préparation aseptique devraient être non poreux et lavables, pour permettre des nettoyages réguliers. Toutes les surfaces exposées devraient être lisses, impénétrables et non brisées pour minimiser la perte ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes, et permettre l'application répétée d'agents de nettoyage et de désinfectants.

7.1.4

On devrait éviter et, dans la mesure du possible, exclure l'installation d'éviers et de tuyaux de décharge dans les aires de préparation aseptique. Sinon, ils devraient être conçus, situés et entretenus de manière à minimiser les risques de contamination par des micro-organismes ou des corps étrangers produits pendant leur utilisation.

7.1.5

L'accès à l'aire de préparation aseptique est limité. Les personnes qui y travaillent doivent porter les vêtements de protection appropriés.

7.1.6

Au besoin, des installations de réfrigération et de congélation sont prévues pour l'entreposage des fournitures et des produits stériles.

7.1.7

On recommande l'utilisation d'une aire de soutien adjacente, ou antichambre, pour minimiser la contamination de l'aire de préparation aseptique par des particules. Les activités pouvant être exécutées dans l'aire adjacente incluent le lavage des mains, l'enfilage des vêtements et des gants de protection, le nettoyage et la désinfection des contenants et des fournitures. L'aire de soutien doit être propre, distincte et, dans la mesure du possible, séparée du reste de la pharmacie par un écran (p. ex., rideaux en plastique, cloisons, murs).

7.1.8

La salle propre devrait posséder les caractéristiques suivantes:

- être de grade C ou D (classe 100 000 ou supérieure);
- posséder des antichambres et des vestiaires adéquats;
- posséder une ventilation suffisante et un gradient de pression positive par rapport à celle des aires adjacentes non contrôlées;
- contenir le moins de saillies, d'étagères, d'armoires et d'équipement possibles, et aucun recoin non nettoyable, pour limiter l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage;
- être conçue de manière à ce que des observateurs extérieurs puissent suivre, en tout temps, les opérations qu'on y effectue; et,
- être conçue, si c'est possible, pour qu'on puisse effectuer les observations et les inspections de l'extérieur.

7.1.9

Chaque hotte à flux laminaire est installée de manière à ne pas créer de turbulence dans les autres.

7.2 Équipement

7.2.1

Les produits stériles sont préparés dans une hotte à flux laminaire vertical ou horizontal de grade A (classe 100)(aire critique). La hotte à flux laminaire fonctionne continuellement. En cas d'interruption, on devrait attendre 30 minutes, ou la période précisée par le fabricant, après la remise en marche, avant de l'utiliser. Toutes les surfaces critiques de la hotte à flux laminaire devraient être nettoyées et désinfectées après chaque démarrage et, quotidiennement, avant de commencer les travaux. Le plan de travail devrait être nettoyé avant chaque séquence de production.

7.2.2

L'équipement de grande dimension, tel que les réservoirs, les chariots, les tables, etc., utilisé dans l'aire de préparation aseptique devraient être fait de matériaux faciles à nettoyer. On recommande l'acier inoxydable.

7.2.3

L'équipement de production qui entre en contact avec le produit ne peut réagir avec ce dernier, s'y ajouter ou l'absorber au point d'altérer sa qualité, donc de poser un risque.

7.2.4

Avant d'introduire l'équipement dans l'aire critique, on stérilise convenablement les surfaces qui entrent en contact direct avec



les produits stériles, notamment celles des tubes, des filtres, des réservoirs et d'autre matériel de traitement.

7.2.5

Avant d'introduire l'équipement dans l'aire critique, on nettoie et désinfecte convenablement les surfaces qui n'entrent pas en contact direct avec les produits stériles.

7.2.6

Des balances et du matériel de mesure d'une portée et d'une précision appropriées sont disponibles pour les opérations de production et de contrôle.

7.2.7

L'équipement devrait être réparé en dehors de l'aire de préparation aseptique, si les conditions le permettent. Sinon, la réparation devrait être suivie du nettoyage et de la désinfection en profondeur des locaux et de l'équipement.

7.3 Mesures d'hygiène

7.3.1

Les surfaces dures sont désinfectées et nettoyées régulièrement, conformément aux procédures établies. Par exemple:

- sol - tous les jours;
- surfaces de travail adjacentes (p. ex., étagères, tables, tabourets, etc.) - toutes les semaines; et,
- plafonds, murs - tous les mois, ou aussi souvent qu'il est nécessaire pour les garder propres.

7.3.2

Les désinfectants et les détergents devraient être choisis et utilisés de manière à prévenir la contamination microbienne. Les solutions diluées devraient être stockées dans des contenants préalablement nettoyés. On ne devrait pas les entreposer pour de longues périodes, à moins qu'elles ne soient stérilisées et que leur stabilité chimique soit établie. On ne devrait pas remplir de nouveau les contenants à moitié vides.

7.3.3

Le matériel de nettoyage (p. ex., vadrouilles, éponges) devrait être désigné à l'usage dans les aires de préparation aseptique. Il devrait être fait de matériaux qui libèrent peu de particules.

7.3.4

On devrait établir une méthode appropriée d'élimination des déchets pour éviter qu'ils s'accumulent dans l'aire de préparation aseptique.

8. VÊTEMENTS DE PROTECTION

8.1 Principes généraux

8.1.1

Les vêtements spéciaux, les mesures d'hygiène personnelle et les procédés de travail devraient tous être conçus pour minimiser la contamination.

8.1.2

Des vêtements de protection propres sont fournis à chaque

séance de travail ou, au moins, une fois par jour. Les vêtements de protection ne devraient pas être portés en dehors de l'aire de travail pertinente.

8.1.3

Avant d'entrer dans l'aire de préparation aseptique, on doit:

- ôter les montres-bracelets et les bijoux;
- enlever les cosmétiques qui peuvent libérer des particules; et,
- se laver les mains et les bras jusqu'aux coudes avec un nettoyant pour la peau antimicrobien le temps recommandé.

8.2 Vêtements de protection pour l'aire de préparation aseptique

8.2.1

Tous les membres du personnel devraient se vêtir comme suit avant de pénétrer dans l'aire de préparation aseptique et n'ôter ces vêtements que lorsqu'ils la quittent:

- vêtements propres, générant peu de particules;
- jaquette et/ou sarrau fermé(ée)s avec manchettes élastiques; et
- bonnet cachant les cheveux, masque cachant la barbe et la moustache.

8.3 Vêtements de protection pour l'aire critique

8.3.1

Tous les membres du personnel devraient se vêtir comme suit avant de pénétrer dans l'aire critique et n'ôter les vêtements que lorsqu'ils la quittent:

- habillement exigé pour l'aire de préparation aseptique;
- gants propres, non poudrés, qu'on désinfecte régulièrement avec de l'alcool isopropylique à 70% pendant les opérations. Les gants sont remplacés après chaque séance ou lorsqu'ils sont endommagés; et
- masque. Le port du masque est optionnel lorsqu'on travaille sous une hotte munie d'un écran de verre vertical.

8.4 Vêtements de protection pour la salle propre

8.4.1

Tous les membres du personnel devraient se vêtir comme suit avant de pénétrer dans la salle propre et n'ôter les vêtements qu'au moment où ils la quittent:

- habillement exigé pour l'aire de préparation aseptique;
- habillement exigé pour l'aire critique, y compris le masque; et
- couvre-chaussures.

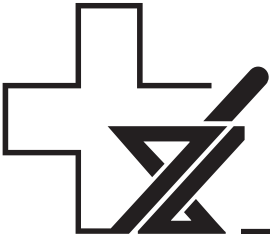
9. PRÉPARATION ASEPTIQUE DES PRODUITS

9.1 Principes généraux

9.1.1

Aucun produit stérile ne devrait être préparé tant que le





pharmacien désigné n'a pas vérifié si sa stabilité, sa compatibilité, la raison de sa préparation et la voie d'administration sont appropriées. On devrait suivre les indications des fiches de travail originales et le pharmacien désigné devrait consigner comme il convient et approuver tout écart aux procédures.

9.1.2

Lors de l'élaboration des procédures, on minimise le nombre de manipulations nécessaires pour la production des produits stériles.

9.1.3

La préparation des produits stériles est exécutée dans un milieu aseptique (p. ex., dans une hotte à flux laminaire horizontale ou verticale de classe 100 - environnement de grade A).

9.2 Aire de préparation aseptique

9.2.1

Dans les aires critiques et les aires de préparation aseptique, les activités et les conversations sans rapport avec l'opération en cours sont limitées à l'essentiel.

9.2.2

Il devrait être interdit de manger, de boire, de mâcher de la gomme ou de fumer, ou d'entreposer des aliments, des boissons, des cigarettes ou des articles personnels dans les aires de production et d'entreposage. En général, on devrait strictement interdire toute pratique antihygiénique dans l'aire de préparation aseptique ou tout autre endroit où la qualité du produit risque d'en souffrir.

9.3 Préparation de l'opérateur

9.3.1

L'opérateur se lave les mains avec un nettoyant antimicrobien pour la peau le temps approprié avant de commencer le travail et, par la suite, chaque fois qu'il entre à nouveau dans l'aire de préparation aseptique.

9.3.2

L'opérateur porte les vêtements de protection appropriés.

9.3.3

L'opérateur répète le processus de préparation en cas de contamination.

9.4 Technique aseptique

9.4.1

On s'assure avant usage que les ingrédients et les excipients ne sont pas périmés ou endommagés.

9.4.2

Tout le matériel essentiel à la préparation du produit devrait être placé dans l'aire critique (hotte à flux laminaire) avant la préparation.

9.4.3

On désinfecte la surface des objets non stériles avec de l'alcool

ou un autre agent antimicrobien approprié avant de les placer dans l'aire critique.

9.4.4

Dans la hotte à flux laminaire, on effectue les manipulations et on dispose le matériel de manière à ne pas interrompre le flux entre le filtre HEPA, les surfaces critiques et les aires où sont exposés des constituants, des matières premières ou des médicaments stériles.

9.4.5

Toutes les manipulations sont effectuées à au moins 15 cm du bord externe de la hotte à flux laminaire ou dans les limites précisées par le fabricant.

9.4.6

Les hottes à flux laminaire ne devraient être utilisées que par un opérateur à la fois.

9.4.7

On prend des précautions en vue de minimiser la contamination:

- on évite le contact direct entre les surfaces critiques ou le produit stérile et tout produit ou surface non stérile;
- toutes les surfaces critiques non stériles sont désinfectées avec un tampon d'ouate imbibé d'alcool avant ponction; et,
- on devrait minimiser le laps de temps entre la désinfection des surfaces critiques et la manipulation.

9.4.8

Des précautions sont prises pour minimiser la contamination par des particules:

- les ampoules sont ouvertes, et leur contenu aspiré, par des méthodes qui minimisent la contamination par des particules. Sauf indication contraire, les solutions devraient être filtrées;
- les poudres reconstituées sont mélangées avec soin pour qu'il y ait dispersion complète du médicament; et,
- on introduit l'aiguille dans les flacons munis d'un bouchon en caoutchouc de manière à minimiser la formation de particules de caoutchouc.

9.5 Stérilisation

9.5.1

On choisit une méthode de stérilisation qui n'altère pas les propriétés physiques et chimiques des produits fabriqués à partir d'ingrédients non stériles.

9.5.2

La filtration stérile s'accomplit dans un environnement de grade A (hotte à flux laminaire).

9.5.3

Le laps de temps entre le début de la préparation d'une solution et sa filtration devrait être aussi court que possible.

9.6 Vérification

9.6.1

Les procédures d'inspection et de contrôle devraient se dérouler



hors de la salle propre ou de l'aire critique, dans la mesure du possible.

9.6.2

Lors de préparations au moyen de dispositifs automatisés, on vérifie la quantité des ingrédients visuellement ou par pesée du produit final.

9.6.3

Un pharmacien, ou son remplaçant, vérifie l'identité et la quantité des ingrédients qui composent le produit stérile avec l'ordonnance ou la fiche de travail originale avant que le produit soit mis en circulation.

10. DATE DE PÉREMPTION

10.1 Généralités

10.1.1

On établit une date de péremption pour chaque type de produit stérile.

10.1.2

L'heure et(ou) la date de péremption figurent clairement sur l'étiquette de chaque produit stérile.

10.2 Détermination de la date de péremption

10.2.1

On se sert d'une ou de toutes les références qui suivent pour déterminer la date de péremption:

- recommandations du fabricant;
- compendium des produits pharmaceutiques;
- articles publiés dans les revues professionnelles; et/ou
- études de stabilité et(ou) de stérilité effectuées sur place.

10.2.2

De la documentation appuie la détermination de la date de péremption.

11. ÉTIQUETAGE

11.1 Éléments de l'étiquette

11.1.1

L'étiquette des produits stériles fournit les renseignements suivants:

- pour les produits destinés à un patient particulier - le nom du patient; le lieu (selon le cas);
- pour les produits fabriqués en lots - le numéro de contrôle ou de lot;
- le numéro de référence de l'ordonnance (le cas échéant);
- le nom générique, la quantité et la concentration (selon le cas) des ingrédients et de l'excipient;
- la date (et, selon le cas, l'heure) de la préparation;
- la date (et, selon le cas, l'heure) de péremption;
- la posologie prescrite, selon le cas (y compris la vitesse et la voie d'administration);
- les étiquettes auxiliaires (y compris précautions);

- les conditions d'entreposage;
- le nom des membres du personnel de la pharmacie qui ont participé à la préparation et à la distribution du produit;
- le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de la pharmacie, pour les produits destinés à des patients ambulatoires;
- les instructions particulières concernant les dispositifs (selon le cas [p. ex., dispositifs pour analgésie contrôlée par le patient]); et,
- toute exigence provinciale ou fédérale supplémentaire.

11.2

L'étiquette devrait être lisible et, dans la mesure du possible, apposée au contenant final de manière à être visible pendant l'administration du produit.

11.3

Un pharmacien ou son remplaçant devrait comparer l'étiquette à l'ordonnance originale (ou à une copie vérifiée par le pharmacien) pour s'assurer que les renseignements qui y figurent sont exacts et complets.

11.4

On devrait étiqueter clairement les produits intermédiaires ou en cours de traitement et, au besoin, apposer sur le produit ou le lot une étiquette indiquant le stade de production ou la situation (p. ex., quarantaine, accepté, rejeté).

11.5

On sépare et contrôle les étiquettes destinées à des lots ou à des produits différents selon des procédures établies pour éviter les erreurs.

12. VALIDATION DU PROCÉDÉ

12.1 Principes généraux

12.1.1

La validation du procédé exige l'élaboration de procédures de préparation scientifiquement valables qui, lorsqu'elles sont respectées, assurent que l'identité, la concentration, la qualité et la pureté du médicament correspondent aux spécifications appropriées.

12.1.2

On devrait minimiser les écarts aux procédures établies; le pharmacien désigné devrait consigner ces derniers et les approuver.

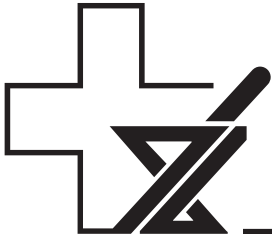
12.2 Équipement

12.2.1

Un entrepreneur agréé certifie les hottes à flux laminaire au moins une fois l'an, ou quand on les déplace, pour s'assurer de l'efficacité de leur fonctionnement.

12.2.2

On devrait établir une méthode d'étalonnage et, dans la mesure du possible, de certification des dispositifs de préparation automatisés.



12.2.3

On devrait surveiller la température des réfrigérateurs et des congélateurs servant à l'entreposage des produits stériles pour s'assurer qu'ils répondent aux exigences de la pharmacopée, et les résultats devraient être consignés.

12.2.4

En cas de stérilisation par filtration, on vérifie l'intégrité du filtre après usage (et avant, si le fabricant ne l'a pas fait) afin de détecter les fuites ou les perforations éventuelles, c.-à-d. épreuves d'écoulement, tests du point de bulle.

12.2.5

La qualité de tout autre équipement utilisé pour la fabrication ou l'entreposage des produits stériles devrait être évaluée régulièrement.

12.3 Technique aseptique

12.3.1

Toute personne utilisant la technique aseptique devrait être soumise à un processus de validation mis au point par le pharmacien désigné, exécuté par ce dernier ou son remplaçant pendant la formation et répété régulièrement (au moins une fois l'an, et plus souvent en cas de problèmes).

12.3.2

Le processus de validation devrait s'appliquer à chaque personne et à chaque classe ou type de procédure aseptique qui lui est assigné.

12.3.3

Le processus devrait vérifier que les membres du personnel utilisent la bonne technique aseptique pour préparer les produits stériles spécifiques assignés.

12.3.4

Selon l'opération effectuée, le processus de validation inclut l'observation directe, l'utilisation de milieux de culture ou le contrôle microbiologique des surfaces de travail.

12.4 Surveillance de l'environnement

12.4.1

On devrait établir un programme de surveillance de l'environnement scientifiquement valable pour s'assurer que les normes sont respectées.

12.4.2

On devrait définir le nombre maximum de micro-organismes ou de particules toléré ainsi que les mesures à prendre quand ces tolérances sont dépassées.

12.4.3

Surveillance environnementale proposée pour les particules et les micro-organismes:

- Des échantillons d'air devraient être prélevés à divers endroits dans l'aire de préparation aseptique;
- Les surfaces devraient être contrôlées au moyen de plaques de contact, de la technique d'écouvonnage et de rinçage

- ou d'autres méthodes appropriées; et,
- Des systèmes d'alarme devraient avertir le personnel lorsque la pression ou le débit d'air tombe sous les limites établies dans les pièces où doit régner un gradient positif de pression ou de débit.

12.5 Rapport

12.5.1

On devrait garder et examiner régulièrement les rapports de toutes les épreuves de validation et de toutes les procédures de nettoyage et d'entretien.

12.5.2

Une copie vérifiée de la fiche de travail originale devrait servir de document de contrôle pour chaque lot.

12.5.3

La fiche de travail devrait fournir les renseignements suivants:

- nom et concentration de l'ingrédient ou des ingrédient(s);
- quantité du ou des ingrédient(s);
- numéro de lot du ou des ingrédient(s);
- fabricant ou fournisseur du ou des ingrédient(s);
- spécifications et numéro de lot des contenants;
- procédures de préparation;
- équipement utilisé pendant la préparation;
- comparaison entre le rendement réel et prévu;
- date de préparation;
- numéro de lot du produit fini;
- date de péremption du produit fini;
- nom ou code (le cas échéant [p. ex., produit contenant plusieurs ingrédients]) du produit fini;
- nom de tous les membres du personnel intervenant dans la préparation et la mise en circulation;
- spécifications et résultats de l'analyse du produit fini;
- exigences en matière d'entreposage; et,
- échantillon de l'étiquette.

12.5.4

Ces renseignements peuvent être consignés sur des documents séparés, mais on devrait pouvoir les retrouver facilement.

13. EXAMEN ET MISE EN CIRCULATION DU PRODUIT FINAL

13.1 Examen du produit final

13.1.1

Des spécifications écrites, y compris les critères d'acceptation, devraient être élaborées pour l'examen de tous les produits finis.

13.1.2

Quand un produit est préparé à partir de produits pharmaceutiques stériles au moyen d'équipement stérile, de méthodes en vase clos et d'un petit nombre de manipulations, ET:

- est préservé au moyen d'un agent de préservation approprié; OU,



- (b) doit être utilisé complètement dans les 28 heures; OU,
- (c) est préparé au moyen d'un procédé en lots qui comprend un programme de validation prévoyant la vérification de la stérilité;

- (a) on vérifie l'identité et la concentration de tous les ingrédients par des observations en cours de préparation, par l'observation des prélèvements par retrait du piston de la seringue, et l'observation directe de tous les ingrédients (c.-à-d., numération des flacons et des ampoules); ET,
- (b) on inspecte le produit final pour détecter la présence éventuelle de particules et vérifier la limpidité, la couleur, le volume de la solution, l'existence éventuelle de fuites et l'intégrité du contenant.

13.1.3

Quand un produit est préparé à partir des produits pharmaceutiques stériles au moyen d'équipement stérile, de méthodes en vase clos et d'un petit nombre de manipulations ET:

- (a) N'EST PAS complètement utilisé dans les 28 heures; OU,
- (b) est préparé au moyen d'un procédé en lots qui n'inclut pas un programme de validation du procédé prévoyant la vérification de la stérilité;

- (a) on vérifie l'identité et la concentration de tous les ingrédients par des observations en cours de préparation, par l'observation des prélèvements par retrait du piston de la seringue, et l'observation directe de tous les ingrédients (c.-à-d., numération des flacons et des ampoules), ET,
- (b) on met le lot en quarantaine, puis on vérifie sa stérilité au moyen d'un échantillon représentatif.

13.1.4

Quand un produit est préparé à partir d'ingrédients non stériles, ou au moyen d'équipement non stérile, voire au moyen de méthodes en vase ouvert, on met le produit en quarantaine et on prélève un échantillon représentatif pour vérifier sa stérilité, sa pyrogénicité, son identité et son activité.

13.1.5

On devrait établir un plan d'échantillonnage et d'analyse statistiquement valable, incluant les critères d'acceptation et assurant que le lot est conforme à toutes les spécifications.

13.2 Produits non conformes aux spécifications

13.2.1

Les produits non conformes aux spécifications sont rejetés et éliminés ou, au besoin, traités à nouveau selon des procédures établies.

13.2.2

Le produit retraité devra être conforme à toutes les spécifications établies au moment de l'examen final du produit.

13.3 Quarantaine et mise en circulation

13.3.1

Les produits finals soumis à des procédures de vérification ou à l'examen du produit fini sont gardés en quarantaine jusqu'à la fin de l'évaluation. Si les résultats sont satisfaisants, le pharmacien désigné, ou son remplaçant, autorise la mise en circulation.

14. RAPPORTS

14.1 Généralités

14.1.1

Les rapports constituent un élément essentiel du programme d'assurance de la qualité. Les rapports rédigés clairement préviennent les erreurs dues à la communication verbale et permettent de retracer les antécédents d'une prescription individuelle ou d'un lot.

14.1.2

On rédige des spécifications, des formules de base, des fiches de travail, des procédures et des dossiers et on s'assure qu'ils ne contiennent pas d'erreurs.

14.2 Dossiers

14.2.1

Les dossiers devraient être gardés la période de temps appropriée et renfermer les renseignements suivants:

- (a) questions personnelles, y compris formation et certification;
- (b) prescriptions individuelles et pièces justificatives conformément aux règlements provinciaux;
- (c) fiches de travail dûment autorisées et datées pour les produits fabriqués en lots;
- (d) données complètes tirées de toutes les épreuves nécessaires pour vérifier la conformité aux spécifications et aux normes établies, y compris procédures de validation du procédé et examen du produit fini;
- (e) assemblage, étalonnage et certification de l'équipement;
- (f) entretien, nettoyage, désinfection et surveillance de l'environnement; et,
- (g) réclamations, rappels et renvois.

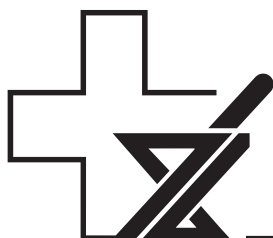
14.3 Classement des dossiers

14.3.1

On devrait pouvoir consulter facilement ces documents pendant un an suivant la date de péremption du produit final ou plus longtemps, si les lois provinciales ou fédérales l'exigent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Therapeutic Goods Administration. Australian Code of Good Manufacturing Practice for Therapeutic Goods: Medicinal Products. Department of Community Services and Health, août 1990.



2. Food and Drug administration. Guideline on Sterile Drug Products produced by Aseptic Processing. Juin 1987 (Réimprimé en juin 1991).
3. Commission des communautés européennes, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV: Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products, janvier 1989.
4. Directives de la Direction des médicaments, Bonnes pratiques de fabrication, Santé et Bien-être social Canada, 1989.
5. Therapeutic Goods Administration. Australian Code of Good Manufacturing Practice for Therapeutic Goods: Appendix B, Supplementary Notes for Hospital Pharmacists. Department of Community Services and Health, août 1990.
6. Direction des services de santé, Guide d'intraveinothérapie, Santé et Bien-être Social Canada, 1989.
7. United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia XXII/National formulary XVII. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 1989.
8. PIC Document. Guidelines for the Manufacture of Sterile Products. EFTA, 1981.
9. ASHP Council on Professional Affairs. Draft guidelines on quality assurance for pharmacy prepared sterile products. AM J Hosp Pharm. 1992; 49:407-17.
10. Drug Standards Division USP-NF. Dispensing practices for sterile drug products intended for homme use. Pharmacopoeial Forum, 1992; 18:3053-75.
11. Lignes directrices de la SCPH sur la manutention et l'élimination des substances pharmaceutiques dangereuses (y compris les médicaments cytotoxiques).

ANNEXE 1

NORMES ENVIRONNEMENTALES DE BASE POUR LA FABRICATION DES PRODUITS STÉRILES

GRADE	NOR. FÉD. 209D (É.-U.)	RENOUVELLEMENT DE L'AIR PAR HEURE	N. MAX. PERMIS DE PARTICULES PAR m ³ ÉGAL OU SUPÉRIEUR À		N. MAX. PERMIS DE MICRO-ORGANISMES VIABLES PAR m ³
			0,5 um	5 um	
A Poste de travail à flux laminaire	100	Flux de 0,3 m/s (vertical) ou 0,45 m/s (horizontal)	3 500	0	Moins de 1 5
B	100	5-20	3 500	0	100
C	10 000	5-20	350 000	2 000	500
D	100 000	5-20	3 500 000	20 000	