

FABRICATION DES MÉDICAMENTS HAUTEMENT ACTIFS EN MILIEU CONFINÉ

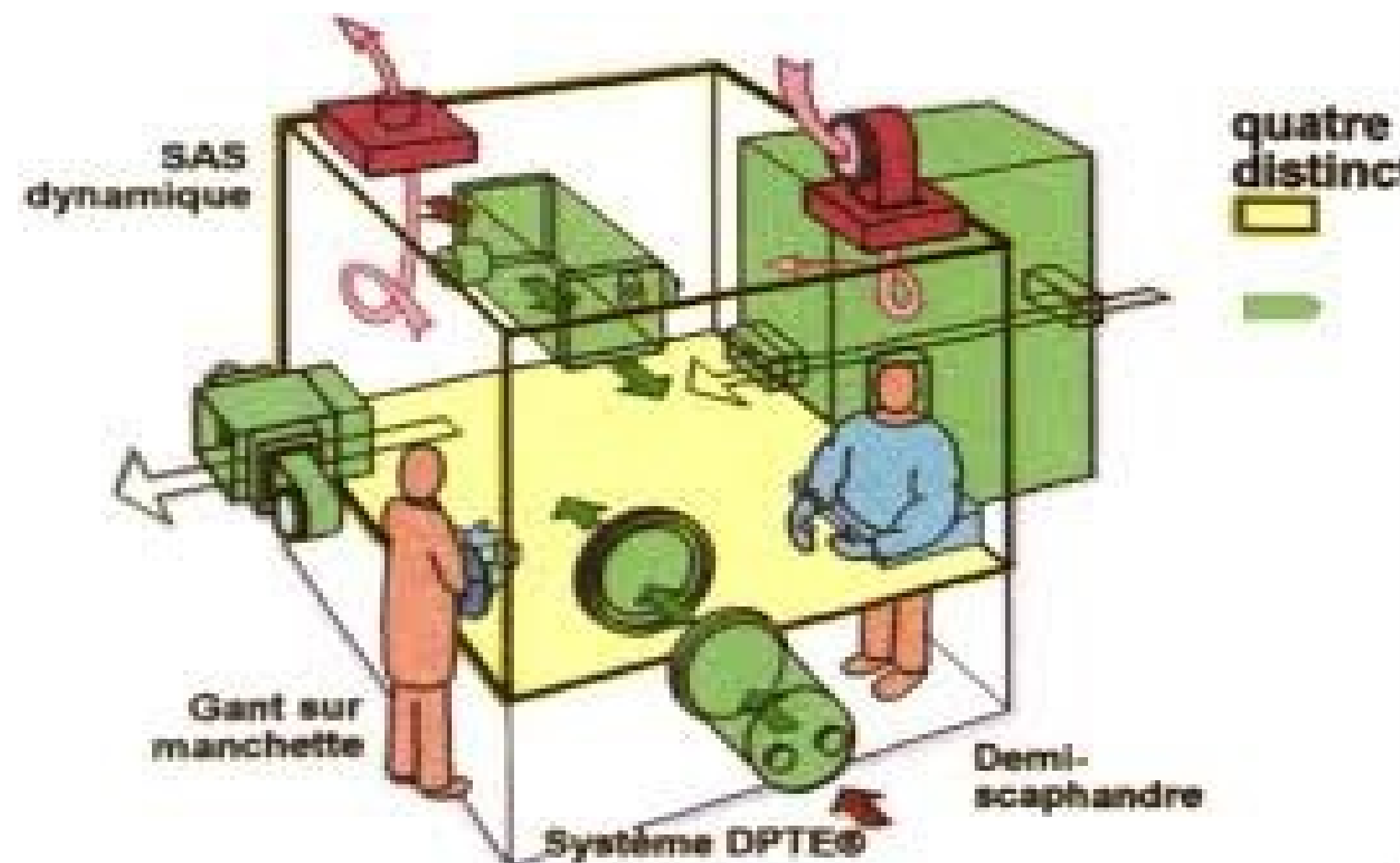


Qu'est ce que le confinement ?

“

Le confinement est la séparation par une barrière de la zone contenant le produit de l'environnement des personnes.

”



Pourquoi confine-t-on ?



Une plus grande attention grandissante accordée à la santé et à la sécurité des personnes

Développement des substances pharmaceutiques hautement actives

Les avantages à travailler avec des équipements confinés

- Optimisation des espaces du processus de production et de la décontamination
- Baisse des coûts d'habillage et EPI
- Diminution des risques de contamination croisée
- Garder les ateliers propres
- Maîtrise des flux : matières, déchets.....

Les substances hautement actives : HP-APIs (High-Potency *Active* Pharmaceutical Ingredients)

Nous définissons ces dernières comme étant des molécules:

- Ayant une activité biologique chez l'homme à une concentration de 150 µg/kg ou moins de poids corporel.
- Des actifs pharmaceutiques avec une concentration maximale d'exposition professionnelle sur 8h de 10 µg/m³
- Des molécules très sélectives agissant sur des enzymes spécifiques (récepteurs cellulaires, inhibiteurs d'enzymes) ou des molécules causant cancers/mutations,

Valeur limite d'exposition : VLEP (LEMT)

Il s'agit de la concentration acceptable de substances présentes dans l'air respirée par les employés durant leurs activités

Cette valeur est déterminée afin de s'assurer de l'absence d'effets sur la santé des employés



Classification des substances hautement actives

OEB : Professional Exposure Band

Mécanisme utilisé pour attribuer avec précision aux produits chimiques des « catégories » ou « bandes » en fonction de leurs effets néfastes sur la santé.

VLEP (OEL): La limite d'exposition professionnelle est la concentration dans l'air d'un composé auquel les travailleurs peuvent être exposés à plusieurs reprises pendant 8 heures par jour sans effets indésirables.

Ce sont des valeurs fixées pour prévenir les maladies professionnelles.
Les VLEP sont souvent exprimées en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

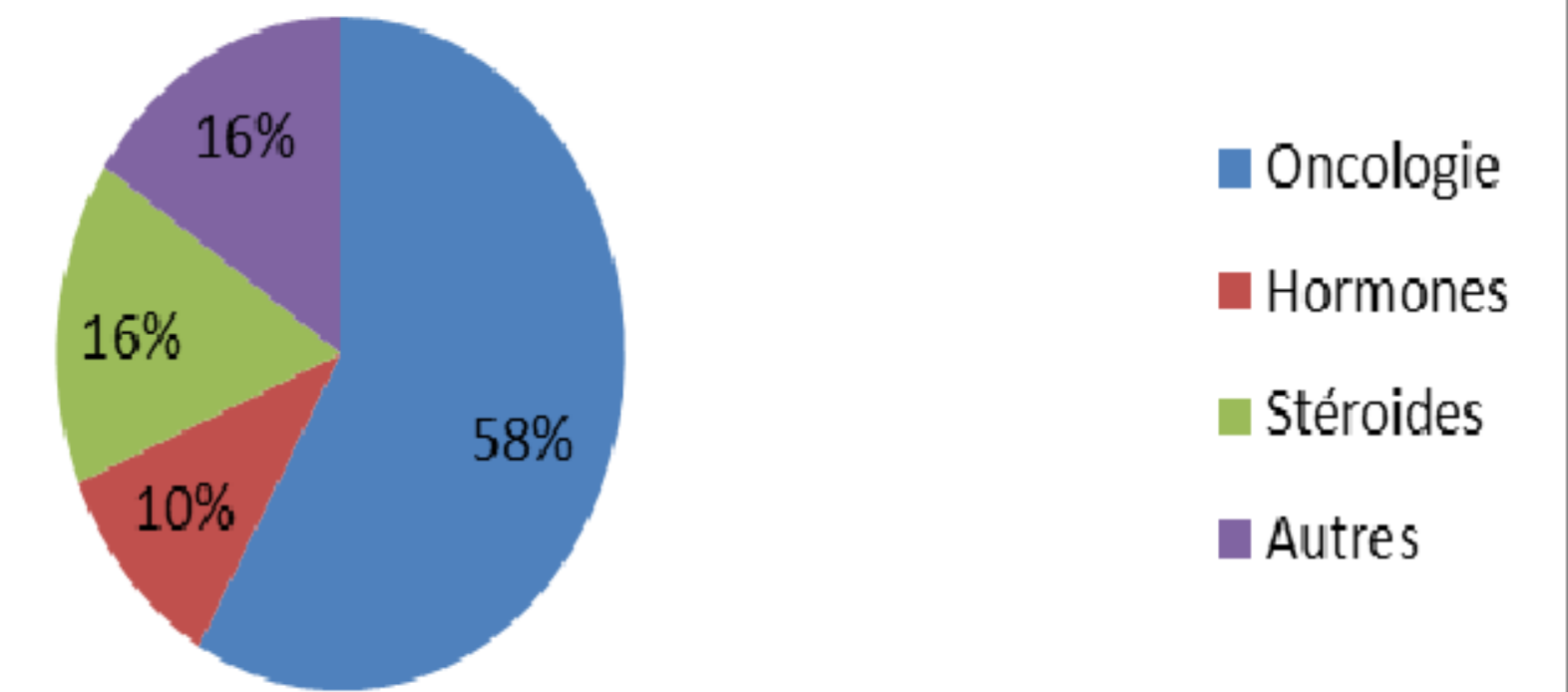


Quels sont les produits concernés ?

Les anti-cancéreux représentent plus de la moitié des produits hautement actifs. :

- Augmentation de l'espérance de vie
- Amélioration des moyens de dépistage

Les stéroïdes et les hormones sont deux autres types de produits représentant également des parts importantes de la production de médicaments hautement actifs



Les isolateurs

Un isolateur est défini comme un appareil fournissant une classe d'air ISO 5 ou supérieure, qui emploie des techniques de barrière étanche pour effectuer la séparation entre l'ambiance interne (classe ISO 5) et l'ambiance environnante (classe ISO 8).

Un isolateur comprend 4 éléments principaux :

- Des barrières physiques : portes en acier inoxydable et verre qui isolent, une classe A en contact direct avec le produit, de la zone environnante (à minima en classe D)

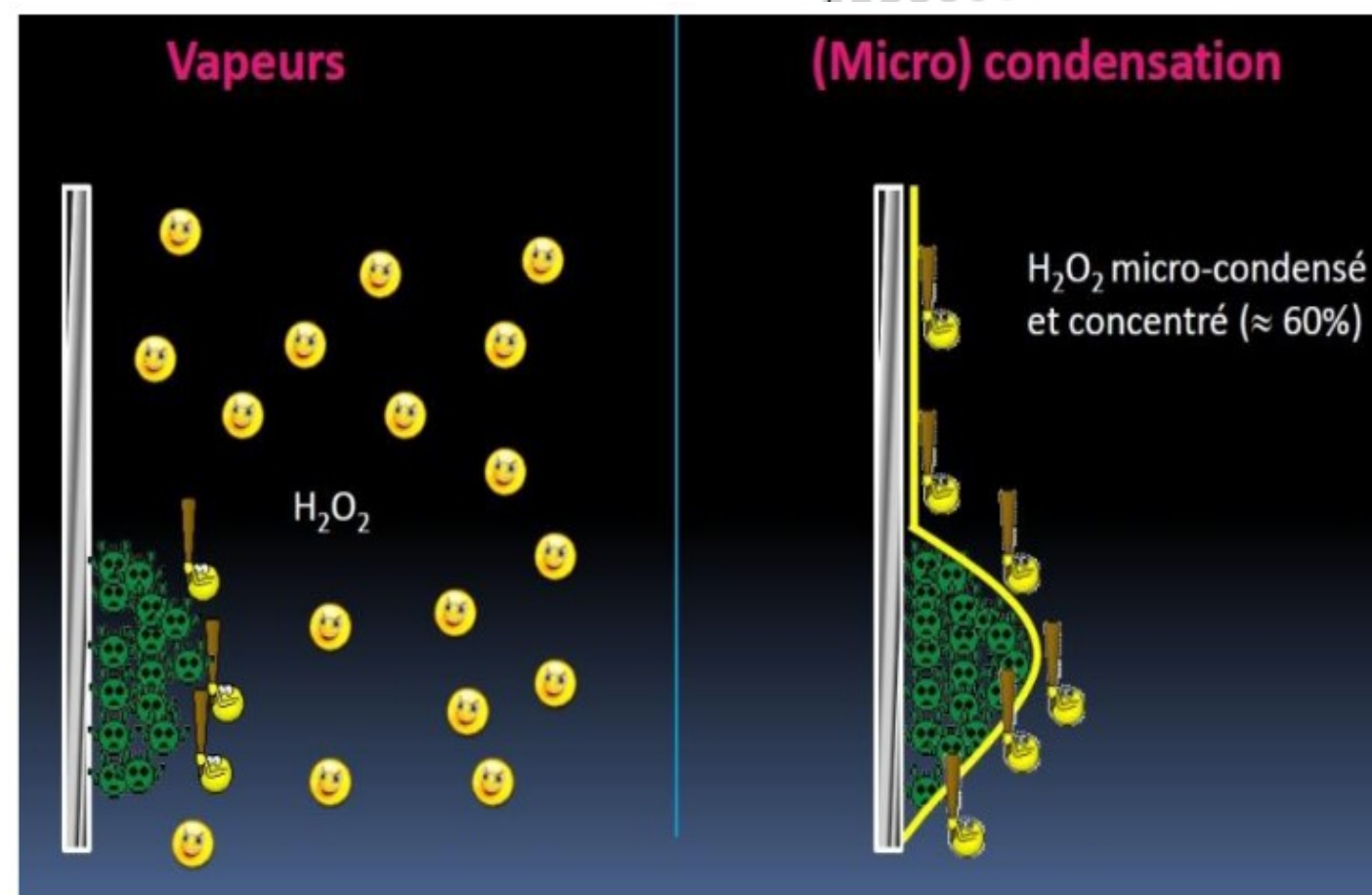
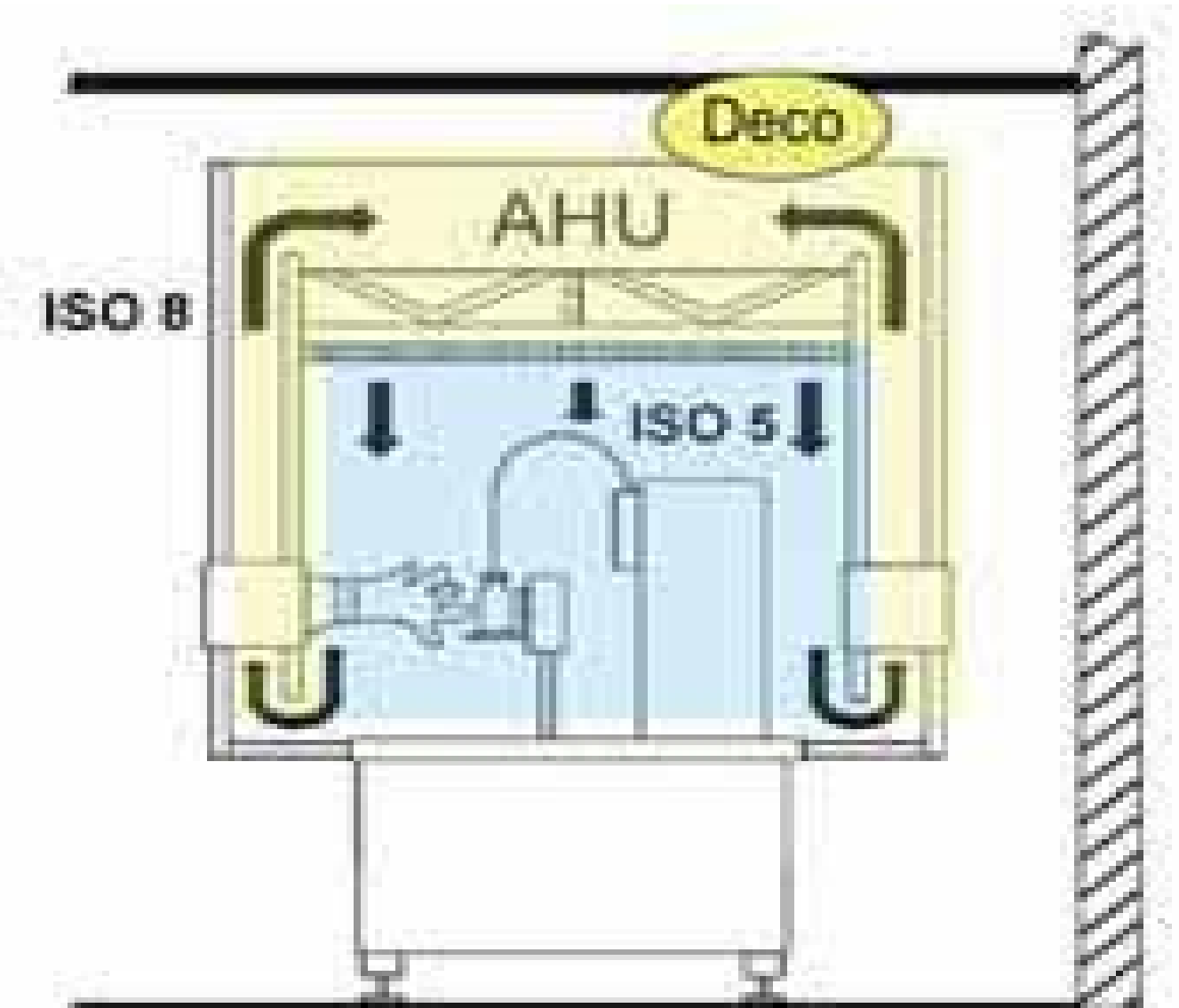


La centrale de traitement de l'air 1/2

Flux unidirectionnel et filtre sur l'ensemble de l'isolateur

L'isolateur est doté système de biodécontamination entièrement reproductible et validable : décontamination par un agent sporicide gazeux : l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

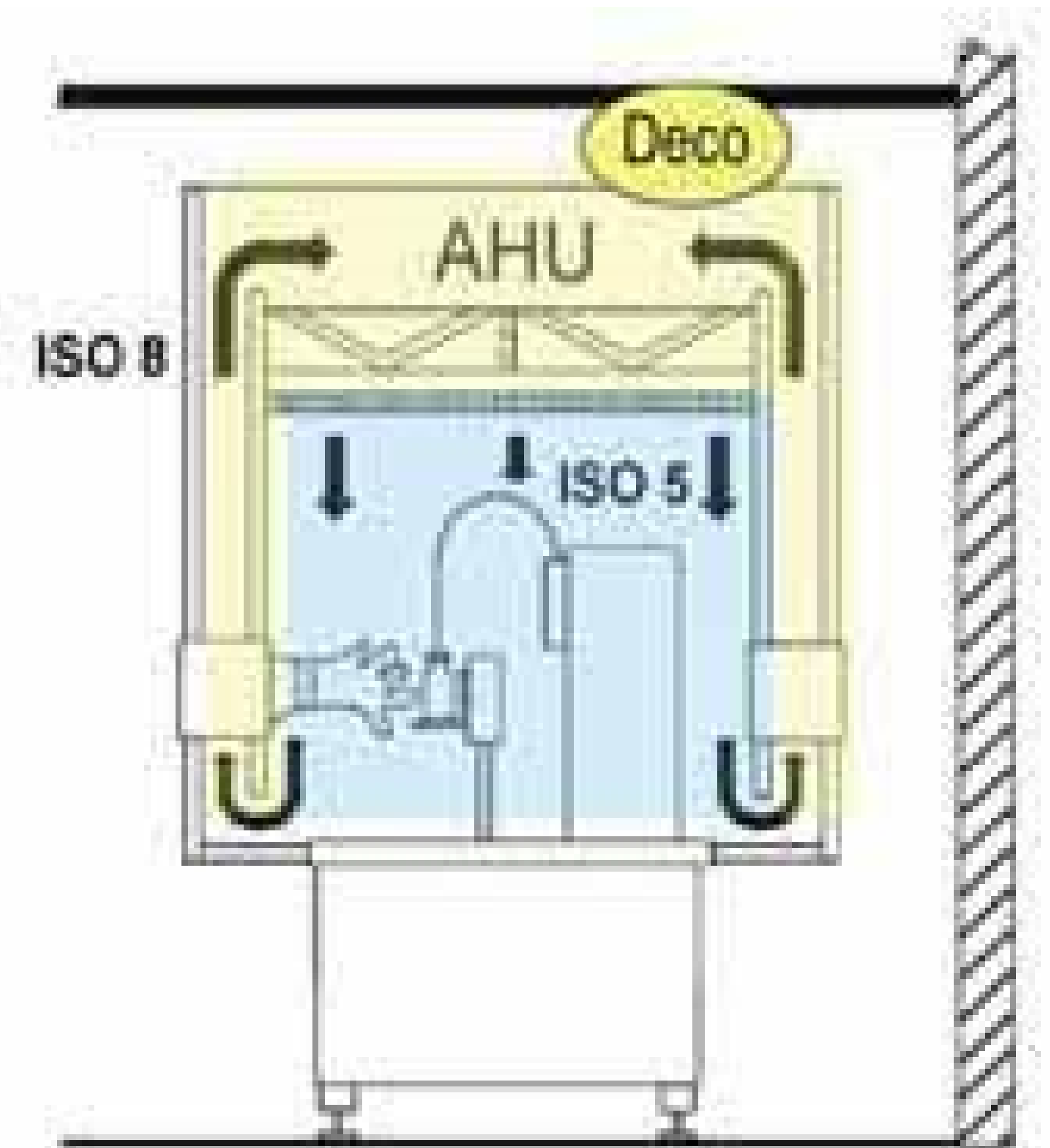
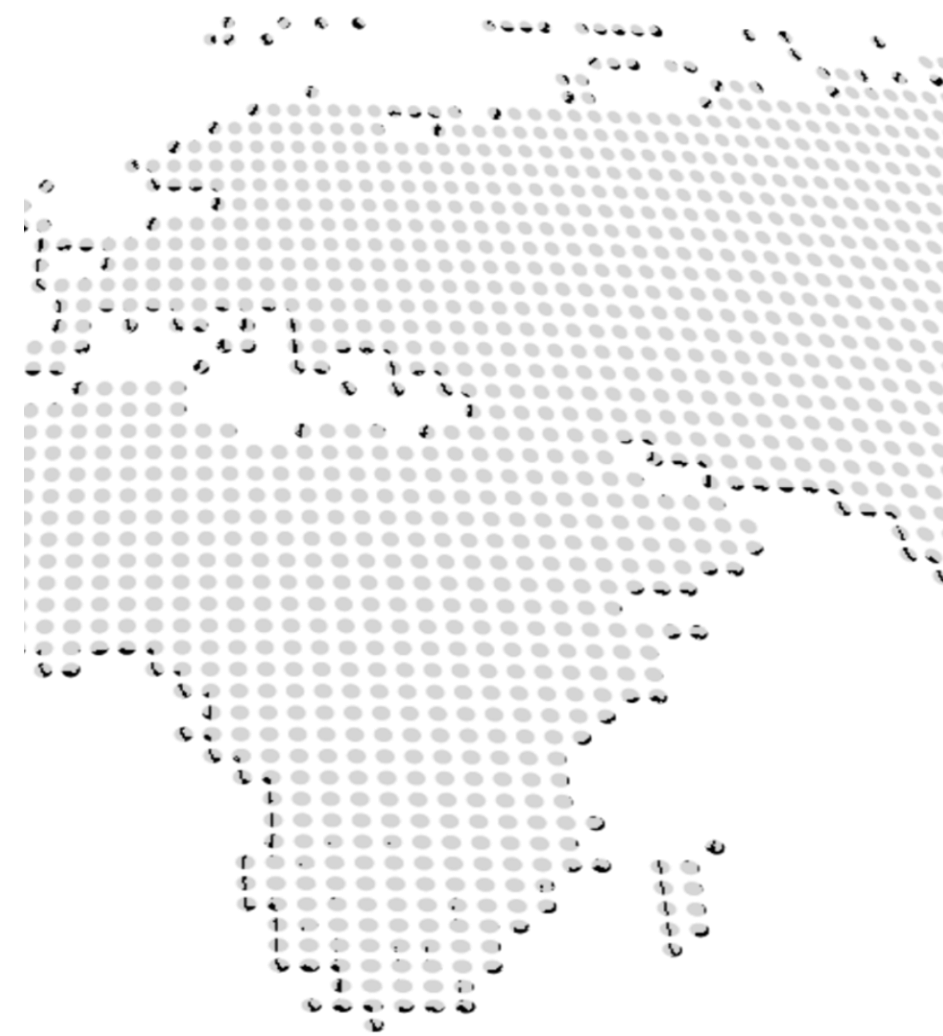
Ce dernier est largement préféré pour des questions de corrosion et un suivi de concentration plus aisé



Les vapeurs d' H_2O_2 agissent par oxydation, en se déposant sur les micro-organismes et entrent en contact avec les bactéries oxydation

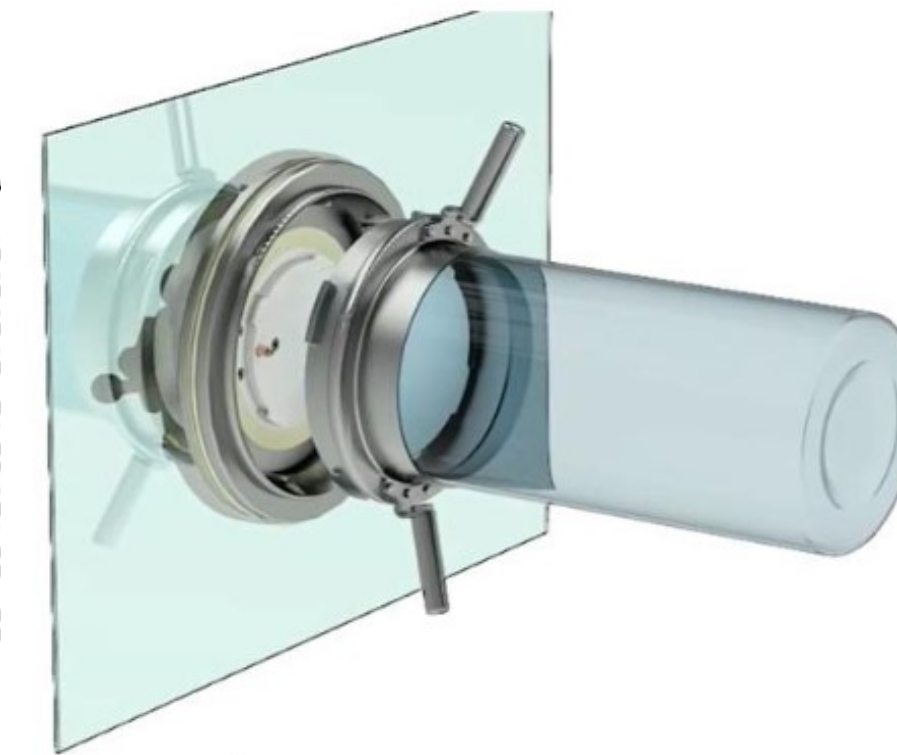
- A l'équilibre entre la température, l'humidité relative et la concentration en H_2O_2 est atteint dans l'enceinte, un film de condensation se dépose sur les parois, concentrant et optimisant ainsi l'action d' H_2O_2 sur la bactérie

La centrale de traitement de l'air 1/2



Des systèmes de transfert :

Les ports de transfert rapides sont très utilisés.
Les ports « DPTE® » (Double Porte pour Transfert Étanche) sont parfaitement étanches.



Des systèmes permettant les interventions humaines 1/2 :

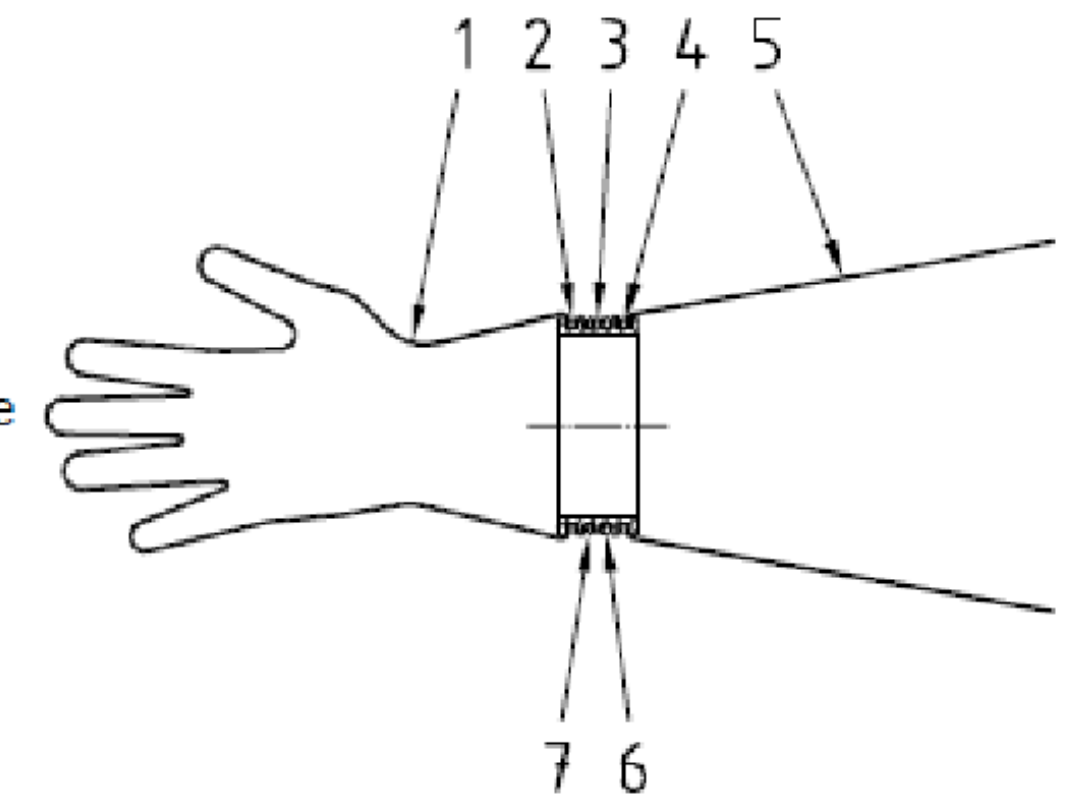
- Les gants sont placés tout autour de l'isolateur selon les besoins d'accès
- Le risque de perte d'intégrité de l'isolateur, doit donc être contrôlé régulièrement

ISO10648 : Test d'étanchéité : $2.5 \cdot 10^{-3}$ Pa



Légende

- 1 gant
- 2 joint torique du gant
- 3 poignet
- 4 joint torique de la manchette
- 5 manchette
- 6 rebord de la manchette
- 7 rebord du gant



Les demi-scaphandres ou scaphandre-DPTE™ permettent une plus grande flexibilité et maniabilité. Ces éléments permettent de travailler à l'intérieur d'un isolateur tout en étant biologiquement à l'extérieur.

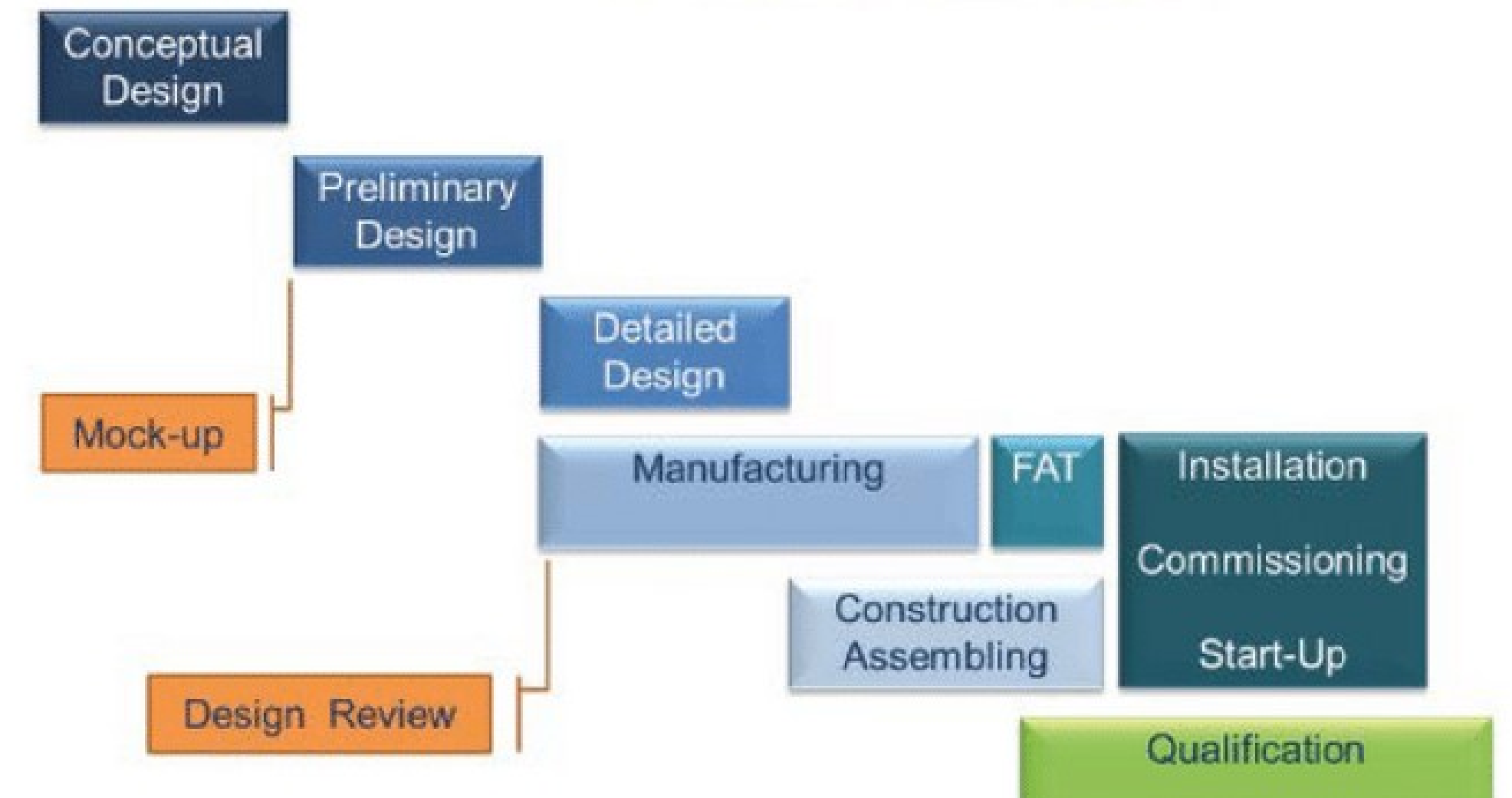
La Classe D/ISO 8 est la plus fréquente et permet un temps d'habillage court et un coût réduit de la tenue de travail



Conduite du projet

- Etablissement du cahier des charges (URS)
- Recueil des besoins spécifiques des utilisateurs
- Le choix du constructeur : partenariat
- Mock-up test : avec l'utilisateur final
- Design Review : autorisation du début de la fabrication
- Fabrication & Assemblage : surveillance

Project Life Cycle



les principales normes :

- ISO 14644-7 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés
Dispositifs séparatifs (boîtes à gants, isolateurs,...)
- ISO 10648-2 : Enceinte de confinement
Classification selon leur étanchéité
- ICH Q7 : Good Manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients

Qualifications :

L'isolateur négatif doit répondre aux tests suivants conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

- Renouvellement d'air par heure : Air changes calculation (ACPH)
- Test d'intégrité des filtres : HEPA filter integrity test
- Surveillance de la pression différentielle : Differential pressure monitoring
- Test d'étanchéité : Pressure Test (Leak test)
- Vérification du flux de l'air : Verification of Air flow pattern Test and Visualization.
- Comptage de particules non viables : Non Viable Particulate Monitoring
- Recovery test.
- Comptage de particules viables : Viable particle count monitoring.
- Test du niveau d'éclairage : Lighting Level Test
- Test du niveau sonore : Sound Level Test
- Surveillance température et humidité : Temperature & RH monitoring
- Valeur limite d'exposition : OEL validation

Les isolateurs à pression positive doivent répondre à un test supplémentaire; VHP validation (Vapour Hydrogen peroxide) pour s'assurer de la stérilité de l'isolateur.

Dispositions réglementaires

- Etude de bioéquivalence pour chaque produit
- Validation du nettoyage pour chaque produit en calculant la PDE (mg/j) pour les actifs résiduels présents dans les médicaments fabriqués dans les installations partagées
- Traitement des déchets : neutralisation des rejets liquides kill tank.





MERCI