

## ADAPTATION ET QUALIFICATION OPERATIONNELLE DU PROTOTYPE DU CFM, AUTOMATE DE PREPARATION DE CYTOTOXIQUES

Audrey Hurgon, Caroline Giard, Laurence Escalup

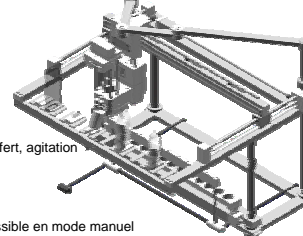
1 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## AUTOMATISATION : CHOIX DE L'AUTOMATE CFM (Cytotoxics Formulating Machine)

Prototype conçu et développé par la société MDS

Unité motrice  
Structure métallique 120 x 90 x 90cm  
Intégration dans un environnement ISO4.8  
3 plateformes de chargement  
Opérations de reconstitution, dilution, transfert, agitation  
Contrôles gravimétriques  
Traçabilité par puce RFID  
Fabrication en séries ou patient/patient  
Pose du perfuseur avant la préparation possible en mode manuel



2 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



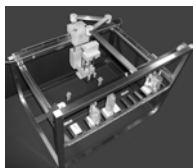
## AUTOMATISATION : VALIDATION DU CFM (Cytotoxics Formulating Machine)

**Améliorations techniques pour conduire à un outil prêt à l'usage pharmaceutique**

Système de prélèvement  
Flexibilité de la machine  
Logiciel de pilotage

**Qualification : validation des fonctionnalités**

Performances  
Contrôles qualité  
Reconstitution des poudres  
Autonomie et productivité



**Environnement**

3 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## SYSTÈME DE PRELEVEMENT

**Aiguille spécifique**

Réduction des gouttes et aérosols  
Réduction des reliquats (entre 0.2 et 0.5ml)

**Isopression : pompage / prise d'air**

Prototype : pompage  
Essais avec aiguilles avec prise d'air intégrée  
→ Prise d'air avec filtre, posée manuellement



**Evolutions**

Outil d'aide à la pose de la prise d'air  
Développement d'un système de prélèvement sans étape manuelle

4 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## SYSTÈME DE PRELEVEMENT

**Performances**

Solutions testées : aqueuses  
visqueuses  
contenant des polysorbates  
alcool  
Précision et exactitude < 5%  
Volumes compris entre 3 et 60 ml

solution aqueuse : perforlagan	
volume théorique (ml)	précision ou CV (%)
3,0	1,4
5,0	0,4
20,0	0,5
30,0	0,6
40,0	0,2
60,0	0,3

**Petits volumes**

Volume minimal avec exactitude et précision <5%  
Type de seringue (volume)

solution moussante : placebo taxotere		solution visqueuse : placebo taxol	
volume théorique (ml)	précision ou CV (%)	volume théorique (ml)	précision ou CV (%)
3,0	1,0	3,0	2,0
10,0	0,1	10,0	0,0
30,0	1,2	30,0	1,7
60,0	0,2	60,0	0,2

5 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## FLEXIBILITE AUX GAMMES DE PRODUITS

**Adaptabilité aux poches**

Changement de marchés de poches : évolution nécessaire des adaptateurs  
Pas compatible avec Ecoflac

**Adaptabilités aux produits anticancéreux**

Limites : 1 gamme d'adaptateurs spécifique à 1 produit  
dimensions extrêmes de flacons

**Evolutions**

Développement de gammes d'adaptateurs « universels »  
2 à 3 formats d'adaptateurs produits  
2 formats d'adaptateurs poches  
Evolution du logiciel

6 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## CONTROLES QUALITE

### Sécurité

Identification et traçabilité par puce RFID  
Contrôles gravimétriques  
Etiquetage

### Evolution

Développement d'un système de reconnaissance vidéo des produits  
Développement d'une balance de précision intégrable à l'automate (à 0,01g)



Balance avec lecteur RFID intégré



Puce RFID

7 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## LOGICIEL DE PILOTAGE

### Logiciel de pilotage

Développement du software : optimiser étapes du process  
Gestion des erreurs de process

### Interface avec logiciel CHIMIO

8 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## AUTONOMIE ET PRODUCTIVITE

### Autonomie

Etapes manuelles : pose de la prise d'air, pose et purge du perfuseur, pesées, chargement, déchargement  
⇒ Assistance technique à la préparation : tâches répétitives avec exactitude et précision constantes

### Productivité hors isolateur

Rapidité > à la méthode manuelle  
75 préparations/j à 1 opérateur : gestion successive  
100 préparations/j à 1,5 opérateur : gestion simultanée  
**Condition : gestion des erreurs de process anticipée et fonctionnelle**

### Productivité réelle

Prise en compte des contraintes liées à l'environnement

9 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## RECONSTITUTION DES POUDRES

### Temps d'agitation

Simulation de l'agitation automatisée  
Contrôle qualitatif (visuel) et quantitatif (HPLC)  
⇒ Cyclophosphamide: 5 à 8 minutes  
Ifosfamide : 2 à 3 minutes



### Etudes complémentaires

Reconstitution du trastuzumab et de la gemcitabine à étudier  
Etude sur grand nombre d'échantillons pour validation

10 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## ENVIRONNEMENT

### Fabrication d'un isolateur sur mesure

Ergonomie : maquettage  
Qualité de la stérilisation  
Sécurité du personnel : contrôle optique

11 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009



## CONCLUSION

### Partenariat MDS/HUG/Curie

#### ⇒ Pharmacie des HUG, Genève : étude de la contamination chimique

Niveau de contamination chimique avec les 2 modes de prélèvement  
Comparaison au mode manuel

### Partenariat MDS/Curie

Livraison et implantation en mars 2010  
QP  
Contamination croisée  
...

12 12èmes Journées du GERPAC - 8 octobre 2009

