

Etude des modalités de reconstitution des flacons de cyclophosphamide à l'aide d'un PharmashakerV3© et mise en place d'un circuit de reconstitution anticipée

T.Neocleous¹, M.Sangnier¹, J-M. Bernadou¹, G. Bouguéon^{1,2}, A.Berroneau¹,

¹ Pharmaceutical Technology Department, Bordeaux University Hospital, Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

² ARNA Laboratoire ChemBioPharm U1212 INSERM - UMR 5320 CNRS, Université de Bordeaux, France

Introduction

Au sein de notre unité de production stérile (UPS), 26 flacons de cyclophosphamide (CYP) 1000mg sont reconstitués par semaine.

❑ Problématiques rencontrées :

- Dissolution du CYP longue
- Participe au développement de troubles musculo-squelettiques
- Impact sur la fluidité de la production et la qualité de la préparation



Objectifs

- ✓ Etude de la faisabilité de mise en place d'une reconstitution anticipée des flacons de CYP via le PharmashakerV3© (PS)
- ✓ Etude des modalités de reconstitution du CYP via le PS en garantissant le confort du préparateur et la sécurité du patient

Matériel et méthodes

❑ Faisabilité :

- Lister les scénarii réalisables en fonction de l'organisation de l'UPS
- Coter les avantages et inconvénients lors d'une réunion pluridisciplinaire
 - -2 = impact négatif majeur sur l'activité
 - +2 = impact positif majeur sur l'activité

❑ Modalités de reconstitution et agitation des flacons de CYP :

- Manuellement ou via le PS pendant 2, 4 et 6 minutes (3 flacons par méthode)
- Contrôle visuel en fin d'agitation → programmation supplémentaire identique en cas de dissolution incomplète

❑ Dosage par méthode chromatographie liquide haute performance (HPLC-UV) (C18 RP; H2O/ACN 50/50; 50mmx4mmx3µm; 200nm)



Au total :
Dosage de 216 échantillons



Contrôle de 3 paramètres :

- ✓ Moyenne de conformité
- ✓ Ecart type
- ✓ Coefficient de variation

Résultats

Scénario	Descriptif	Avantages	Inconvénients	Moyenne de cotation
Scénario n°1	URC1 PS en isolateur	- ↓ risque contamination microbiologique et accidents de manipulation - Optimisation temps de production - Pas de besoin de formation complémentaire - Une stérilisation	- Passage du PS en stérilisation - Encombrement de l'isolateur	+ 5
Scénario n°2	URC1 URC2 Reconstitution en isolateur PS sous hotte Agitation	- Isolateur non encombré - Agitation programmable par personnel ne manipulant pas - Formation du personnel à l'habillement stérile	- Précautions supplémentaires (contamination croisée) - Habillage stérile - Encombrement hotte - Déplacement entre deux pièces différentes - Plusieurs stérilisations	- 5,5
Scénario n°3	URC2 Reconstitution et Agitation sous hotte	- Formation à la manipulation sous hotte - Formation du personnel à l'habillement stérile - Une seule stérilisation	- Précautions supplémentaires (contamination croisée) - Personnel indisponible lors de la manipulation - Encombrement hotte - Habillage stérile - Double contrôle visuel	-9,25

Conservation des flacons à 4°C ❄️

	Manuelle	2x2min	4min	6min
Moyenne de conformité	96,13%	97,83%	96,359%	96,545
Ecart type	1,121	0,294	5,067	3,941
Coefficient de variation	0,012	0,003	0,053	0,041

On observe un meilleur résultat pour la programmation 2x2min :

- ✓ moyenne de conformité supérieure
- ✓ écart type inférieur
- ✓ coefficient de variation inférieur
- A noter :**
- ✓ Seule la programmation en 2min a nécessité une programmation supplémentaire pour être visuellement limpide

Discussion

- Ce travail a permis de mettre en place dans notre UPS, une **reconstitution anticipée du CYP selon les modalités du scénario n°1** :
 - Reconstitution en isolateur, agitation sur le PS en isolateur puis conservation à 4°C.
 - Après **évaluation pluridisciplinaire**, le scénario n°1 apparaît comme étant le plus adapté en termes **d'organisation** et de **protection du personnel**.
 - On retrouve une qualité de dissolution similaire à l'agitation manuelle (**3min40 en moyenne dans notre UPS**), par la programmation **en 2 minutes reprogrammable**.
 - Cette programmation permet :
 - ✓ D'observer **l'avancée de la dissolution**
 - ✓ De **retourner le flacon entre chaque programmation** afin d'homogénéiser le contenu
 - ✓ De **limiter la formation d'agrégat**
 - **Associé à l'action humaine**, le PS au sein de notre unité a permis de **limiter les troubles musculo-squelettiques** et de **fluidifier la production**.
- L'utilisation de ce process peut à l'avenir concerner **d'autres produits** à reconstituer **au sein d'une UPS ou non**.