

# 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.Neocleous<sup>1</sup>, M.Sangnier<sup>1</sup>, J-M. Bernadou<sup>1</sup>, G. Bouguéon<sup>1,2</sup>, A.Berroneau<sup>1</sup>,  
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)



x3

Reconstitution du CYP



x3

Prélèvements par flacon



x3

Dilutions par prélèvement



x2

Dosages par dilution



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	PS en isolateur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ risque contamination microbiologique et accidents de manipulation</li> <li>- Optimisation temps de production</li> <li>- Pas de besoin de formation complémentaire</li> <li>- Une stérilisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Passage du PS en stérilisation</li> <li>- Encombrement de l'isolateur</li> </ul>	+ 5
Scénario n°2	Reconstitution en isolateur → PS sous hotte (via Agitation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolateur non encombré</li> <li>- Agitation programmable par personnel ne manipulant pas</li> <li>- Formation du personnel à l'habillement stérile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précautions supplémentaires (contamination croisée)</li> <li>- Habillage stérile</li> <li>- Encombrement hotte</li> <li>- Déplacement entre deux pièces différentes</li> <li>- Plusieurs stérilisations</li> </ul>	- 5,5
Scénario n°3	Reconstitution et Agitation sous hotte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formation à la manipulation sous hotte</li> <li>- Formation du personnel à l'habillement stérile</li> <li>- Une seule stérilisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précautions supplémentaires (contamination croisée)</li> <li>- Personnel indisponible lors de la manipulation</li> <li>- Encombrement hotte</li> <li>- Habillage stérile</li> <li>- Double contrôle visuel</li> </ul>	-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**.