



**HAL**  
open science

# Qualification des performances d'un robot de production de médicaments injectables en pharmacie hospitalière

Thomas Deljehier

► **To cite this version:**

Thomas Deljehier. Qualification des performances d'un robot de production de médicaments injectables en pharmacie hospitalière. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02019524

**HAL Id: dumas-02019524**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02019524v1>**

Submitted on 14 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE**

Tenant lieu de THESE pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21/09/2018 à Bordeaux par

**Thomas DELJEHIER**

Né le 02/04/1991 à Agen (47)

**Qualification des performances d'un robot de production  
de médicaments injectables en pharmacie hospitalière**

Directeur de thèse Madame Aude BERRONEAU (PH)

Membres du jury Madame Sylvie CRAUSTE-MANCIET (PU-PH) (président du jury)  
Monsieur Antoine DUPUIS (PU-PH)  
Monsieur Guillaume BOUGUEON (AHU)  
Madame Valérie MORENO (Ingénieur biomédical)

# REMERCIEMENTS

---

## A mon directeur de thèse

Madame le Docteur Aude BERRONEAU,

Qui me fait l'honneur de diriger cette thèse.  
Tous mes remerciements pour votre investissement et votre confiance  
dans ce travail et tout au long de ma formation.

## A mes juges

Madame le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET,

Mes plus sincères remerciements pour votre encadrement  
et votre transmission de connaissances.  
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer  
ma reconnaissance et ma gratitude.

Monsieur le Professeur Antoine DUPUIS,

De me faire l'honneur d'être parmi mes juges.

Monsieur le Docteur Guillaume BOUGUEON,

Pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton professionnalisme.

Madame Valérie MORENO,

Je vous remercie de l'intérêt  
que vous avez bien voulu porter à ce travail.

**A l'équipe de la PUI du GHS**

Pour votre investissement dans le projet.

**A Kiro Grifols**

Pour leur support technique.

**A ma famille**

Pour votre soutien et votre amour au quotidien.

# TABLE DES MATIERES

---

Liste des Tableaux.....	6
Liste des Figures.....	7
Liste des Annexes.....	8
Liste des Abréviations.....	9
Introduction .....	10
Partie I - Automatisation du procédé de préparation aseptique des médicaments injectables .....	12
1. Intérêts attendus et freins de l'automatisation en production hospitalière .....	12
1.1 Intérêts attendus .....	12
1.2 Freins.....	15
2. Choix du robot.....	18
2.1 Critères de choix .....	18
2.2 Les différents robots disponibles sur le marché.....	18
3. Installation et qualification d'un robot .....	23
3.1 Recommandations et contexte réglementaire.....	23
3.2 Etapes de qualification .....	23
3.2.1 Cahier des charges de l'utilisateur (CCU).....	23
3.2.2 Qualification de la conception (QC) .....	23
3.2.3 Test d'acceptation en usine (TAU) .....	24
3.2.4 Test d'acceptation sur site (TAS).....	24
a) Qualification d'installation (QI).....	24
b) Qualification opérationnelle (QO).....	25
c) Qualification des performances (QP).....	26
Partie II - Qualification du robot KIRO® Oncology.....	28
1. Description du robot KIRO® Oncology .....	28
2. Validation microbiologique.....	34
2.1 Validation du procédé aseptique .....	34
2.1.1 Test de fertilité .....	34
a) Matériel et méthode.....	34
b) Résultats .....	34
c) Discussion .....	35
2.1.2 Media Fill Test .....	35
a) Matériel et méthode.....	35
b) Résultats .....	36
c) Discussion .....	37

2.2	Prélèvements microbiologiques environnementaux .....	38
a)	Matériel et méthode.....	38
b)	Résultats .....	41
c)	Discussion .....	41
2.3	Synthèse .....	43
3.	Evaluation des performances du robot en termes d'exactitude .....	44
3.1	Impact de la composition excipiendaire.....	44
a)	Matériel et méthode.....	44
b)	Résultats .....	46
c)	Discussion .....	48
3.2	Impact des spécialités pharmaceutiques.....	52
a)	Matériel et méthode.....	52
b)	Résultats .....	55
c)	Discussion .....	58
3.3	Synthèse .....	60
4.	Evaluation de la contamination chimique .....	61
a)	Matériel et méthode.....	61
b)	Résultats .....	62
c)	Discussion .....	64
5.	Validation du contrôle qualité « in process » .....	67
5.1	Evaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique.....	67
a)	Matériel et méthode.....	67
b)	Résultats .....	68
c)	Discussion .....	69
5.2	Evaluation de la fiabilité des systèmes de reconnaissance.....	69
a)	Matériel et méthode.....	69
b)	Résultats .....	70
c)	Discussion .....	71
5.3	Synthèse .....	71
6.	Impact des spécialités pharmaceutiques sur la productivité.....	72
a)	Matériel et méthode.....	72
b)	Résultats .....	72
c)	Discussion .....	75
	Conclusion.....	78
	Références .....	79
	Annexes.....	86

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 - Comparaison des différents robots commercialisés .....	20
Tableau 2 - Cycles et préparations réalisés pendant le MFT .....	36
Tableau 3 - Composition excipiendaire des différentes formulations placebos .....	44
Tableau 4 - Préparations réalisées avec chaque formulation placebo .....	45
Tableau 5 - Distribution des exactitudes obtenues pour les formulations les plus à risque avec les réglages d'usine .....	46
Tableau 6 - Distribution des exactitudes obtenues avec les réglages adaptés à chaque formulation ....	48
Tableau 7 - Informations semi-quantitatives sur l'ajustement des réglages en fonction des formulations .....	50
Tableau 8 - Paramétrages logiciels des spécialités pharmaceutiques « anticorps monoclonaux ».....	53
Tableau 9 - Paramétrages logiciels des spécialités pharmaceutiques « anti-infectieux ».....	54
Tableau 10 - Exactitudes obtenues pour l'étape de reconstitution des flacons en fonction des spécialités pharmaceutiques.....	55
Tableau 11 - Exactitudes obtenues pour l'étape de prélèvement de dose en fonction des spécialités pharmaceutiques.....	57
Tableau 12 - Résultats synthétiques de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique.....	68
Tableau 13 - Résultats de l'évaluation de la fiabilité des systèmes de reconnaissance .....	70
Tableau 14 - Données de productivité en fonction des spécialités pharmaceutiques.....	74

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 - Photographies des différents robots commercialisés .....	22
Figure 2 - Photographie du robot KIRO® Oncology (vue d'ensemble).....	28
Figure 3 - Photographie du robot KIRO® Oncology (vue d'intérieur).....	29
Figure 4 - Photographies des différents éléments du contrôle qualité.....	30
Figure 5 - Illustration du type d'agitations possibles pour la reconstitution des flacons .....	32
Figure 6 - Photographies illustrant l'auto-nettoyage.....	33
Figure 7 - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux: prélèvements d'air actifs .....	38
Figure 8 - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux: géloses sédimentation .....	39
Figure 9 - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux: géloses contact .....	39
Figure 10 - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux : écouvillons.....	40
Figure 11 - Photographie des 6 formulations placebos .....	45
Figure 12 - Photographies des différentes contaminations observées en manipulant les formulations à risque avec les réglages d'usine .....	47
Figure 13 - Distribution (moyenne $\pm$ écart-type) des exactitudes obtenues avec les réglages adaptés pour l'ensemble des préparations (n=198) .....	49
Figure 14 - Comparaison des distributions d'exactitudes obtenues avec la solution visqueuse avec tensio-actif en fonction des réglages .....	51
Figure 15 - Comparaison des distributions d'exactitudes obtenues avec la solution moussante en fonction des réglages .....	51
Figure 16 - Comparaison des distributions d'exactitudes obtenues avec la solution visqueuse sans tensio-actif en fonction des réglages .....	52
Figure 17 - Photographies illustrant les 2 étapes étudiées pour l'évaluation de la contamination chimique.....	62
Figure 18 - Photographies des contaminations des surfaces de travail observées en manipulant les différentes formulations placebos fluorescentes.....	63
Figure 19 - Photographie de la seringue produit fini contaminée en manipulant les flacons surpressurisés.....	64
Figure 20 - Photographie du goutte à goutte observé au niveau du spike .....	64

## LISTE DES ANNEXES

---

Annexe 1 - Résultats du test de fertilité du TSB utilisé pour le MFT .....	86
Annexe 2 - Photographies des poches de TSB testées pendant le test de fertilité.....	87
Annexe 3 - Résultats détaillés du MFT .....	88
Annexe 4 - Résultats des prélèvements microbiologiques environnementaux (1/2).....	89
Annexe 5 - Résultats des prélèvements microbiologiques environnementaux (2/2).....	90
Annexe 6 - Résultats complets des exactitudes obtenues avec les paramètres d'usine pour les formulations à risque .....	91
Annexe 7 - Résultats complets des exactitudes obtenues avec les paramètres corrigés en fonction de chaque formulation placebo (1/2).....	92
Annexe 8 - Résultats complets des exactitudes obtenues avec les paramètres corrigés en fonction de chaque formulation placebo (2/2).....	93
Annexe 9 - Distribution (moyenne $\pm$ écart-type) des exactitudes obtenues pour l'étape de reconstitution des flacons en fonction des spécialités pharmaceutiques .....	94
Annexe 10 - Distribution (moyenne $\pm$ écart-type) des exactitudes obtenues pour l'étape de prélèvement de dose en fonction des spécialités pharmaceutiques.....	95
Annexe 11 - Composition des formulations placebos utilisées pour l'évaluation de la contamination chimique.....	96
Annexe 12 - Résultats de l'évaluation de la contamination chimique (nombre de gouttelettes en fonction de leur taille et de leur localisation) .....	97
Annexe 13 - Mode opératoire utilisé pour l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (1/3 étape de reconstitution des flacons).....	98
Annexe 14 - Mode opératoire utilisé pour l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (2/3 étape de prélèvement de dose).....	98
Annexe 15 - Mode opératoire utilisé pour l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (3/3 procédé dans son intégralité).....	98
Annexe 16 - Résultats complets de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (1/3 reconstitution des flacons).....	99
Annexe 17 - Résultats complets de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (2/3 prélèvement de dose).....	100
Annexe 18 - Résultats complets de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (3/3 intégralité du procédé).....	101
Annexe 19 - Photographies du matériel utilisé pour évaluer la fiabilité des systèmes de reconnaissance .....	102

## LISTE DES ABBREVIATIONS

---

BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCU	Cahier des Charges de l'Utilisateur
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DAD	Diode Array Detector
EPPI	Eau Pour Préparation Injectable
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
IV	Intraveineux
MFT	Media Fill Test
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QC	Qualification de la Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification des Performances
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RFID	Radio Frequency Identification
SC	Sous-Cutané
TAU	Test d'Acceptation en Usine
TAS	Test d'Acceptation sur Site
TMS	Troubles Musculo-Squelettiques
TSB	Tryptic Soy Broth
UFC	Unité Formant Colonie
URC	Unité de Reconstitution Centralisée
USP	United States Pharmacopeia
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

## INTRODUCTION

---

En France, le nombre de nouveaux cas de cancers a considérablement augmenté ces dernières années (+110% entre 1980 et 2012), représentant plus de 355 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. Il en résulte ainsi un accroissement constant du nombre de personnes hospitalisées pour prise en charge d'un cancer avec 292 000 personnes en 2013 (+3,7% par rapport à 2011) et une augmentation du nombre d'hospitalisations pour chimiothérapies avec près de 2 486 000 hospitalisations en 2012 [1]. En parallèle de ce surcroît d'hospitalisations qui impacte directement les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et notamment leurs Unités de Reconstitution Centralisée (URC), ces dernières doivent également faire face, pour des raisons de coût et pour assurer une qualité de production optimale, à la centralisation de la préparation d'un nombre de plus en plus important de thérapies onéreuses qui émergent telles que les immunothérapies, les thérapies ciblées et certaines thérapies anti-infectieuses. Enfin, la mise en place des Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT) ayant pour but une mutualisation des ressources va également aboutir à une centralisation de la production sur les plus grands centres. De ce fait, les URC de ces derniers se doivent d'absorber une activité de plus en plus importante en nombre de préparations à réaliser et de molécules différentes à prendre en charge.

Avec des politiques de santé qui prônent une maîtrise des dépenses de santé, ce surcroît d'activité doit être absorbé par les établissements de santé tout en maintenant des ressources humaines et matérielles constantes. Or, dans une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, les PUI sont contraintes à des réglementations et des recommandations de plus en plus exigeantes. L'automatisation de la préparation des médicaments injectables, annoncée comme une alternative à un procédé manuel permettant de garantir une sécurisation de la prise en charge médicamenteuse à effectif constant, prend toute sa place dans ce contexte.

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux est composé de 3 groupes hospitaliers (GH Pellegrin, GH Saint-André et GH Sud) pour une capacité de 2 700 lits et 400 places. Les PUI de site ont fusionné en une PUI unique depuis 2016. Des projets de centralisation des activités sont en discussion, mais à ce jour, la préparation des thérapies injectables est réalisée sur chaque site avec un total de 92 000 préparations par an

(cytotoxiques, thérapies ciblées, anti-infectieux et nutriments parentéraux). Le GH Sud qui regroupe entre autre les activités d'onco-hématologie, de gastro-entérologie, de pneumologie, de médecine interne et de cardiologie adulte et pédiatrique a également fait face à un surcroît d'activité avec notamment la construction récente du centre médico-chirurgical Magellan pour le traitement des pathologies digestives et la chirurgie thoracique. En 2017, la PUI du GH Sud a réalisé près de 54 000 préparations (+15% par rapport à 2015) regroupant 33 500 cytotoxiques, 8 900 thérapies ciblées, 9 800 anti-infectieux et 2 000 préparations d'essais cliniques. Pour palier à ce surcroît d'activité, des modifications organisationnelles telles que la standardisation des doses, la préparation anticipée ou encore la préparation en séries de certains principes actifs ont été mises en place. Cependant, avec des ressources humaines (7 équivalents temps plein préparateurs) et matérielles (4 isolateurs pour un total de 6 postes de travail) constantes, les limites de production de la structure semblent avoir été atteintes.

Dans ce contexte, le GH Sud s'est inscrit en 2016 dans un projet d'automatisation de la préparation de ses anticorps monoclonaux et de ses anti-infectieux injectables. Pour cela, il s'est procuré le robot KIRO® Oncology, fourni par la société Kiro Grifols et initialement développé pour la production de cytotoxiques, dans le cadre d'un partenariat d'innovation. Comme pour tout équipement utilisé dans les services de pharmacotechnie hospitalière, sa qualification doit comporter, en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), une qualification de la conception, une qualification d'installation, une qualification opérationnelle et une qualification des performances [2].

Dans une première partie, nous réaliserons un état des lieux de l'automatisation des préparations injectables. Dans une seconde partie, nous aborderons les différentes étapes réalisées au cours de la qualification des performances de notre robot incluant la validation microbiologique, l'évaluation des performances du robot en termes d'exactitudes et de productivité, l'évaluation de la contamination chimique et la validation des contrôles qualité.

# **PARTIE I - AUTOMATISATION DU PROCEDE DE PREPARATION ASEPTIQUE DES MEDICAMENTS INJECTABLES**

---

## **1. INTERETS ATTENDUS ET FREINS DE L'AUTOMATISATION EN PRODUCTION HOSPITALIERE**

### **1.1 INTERETS ATTENDUS**

- **Productivité**

Dans une démarche de maîtrise des dépenses de santé, les ressources matérielles mais surtout humaines octroyées par les directions d'établissement ont tendance à rester identiques alors que le nombre de préparations à réaliser augmente constamment. De ce fait, bien que les recommandations professionnelles préconisent des seuils de ressources humaines en fonction de l'activité réalisée [3], les ressources réellement allouées sont souvent inférieures et les établissements de santé doivent optimiser leur productivité de manière à optimiser leur coût de fonctionnement.

La majorité des robots commercialisés assurant l'automatisation du procédé de préparation dans son intégralité (préparation à proprement parler mais également contrôle qualitatif, contrôle quantitatif et traçabilité des étapes), ils permettent de ce fait de redistribuer le personnel sur d'autres tâches pendant qu'ils fonctionnent [4]. Schoening *et al.* rapportent par exemple que l'acquisition d'un automate dans leur structure leur permet désormais de réaliser avec seulement un opérateur des activités auparavant accomplies par 2 personnes étant donné que l'automate permet de produire tout en contrôlant les préparations réalisées, tâche auparavant réalisée par un double contrôle visuel [5].

- **Qualité des produits finis**

La sécurisation du circuit des médicaments injectables est un point particulièrement sensible dans les hôpitaux au vu de la toxicité de ces préparations pour le patient [6]. Ainsi,

sur la totalité des erreurs commises sur le circuit (prescription, préparation, administration), la préparation serait en cause dans 0 à 11% des cas selon les études [7] avec notamment une erreur de principe actif [8] ou encore un mauvais étiquetage des produits finis [9, 10].

L'automatisation du procédé de préparation des médicaments injectables se présente comme une alternative intéressante au procédé manuel permettant de garantir une qualité des produits finis encore supérieure, notamment en :

- Assurant une grande répétabilité des tâches accomplies [11]
- Limitant la survenue d'erreurs humaines en s'affranchissant au maximum de l'intervention humaine [12–14]
- Contrôlant chaque étape par un contrôle qualitatif et quantitatif
- Assurant une traçabilité de chaque étape réalisée

A l'inverse d'une production manuelle qui se base sur un contrôle volumétrique à l'aide d'une seringue, la production robotisée utilise un contrôle gravimétrique, permettant de ce fait d'obtenir une meilleure exactitude de la dose réellement délivrée au patient. En effet, Poppe *et al.* rapportent que sur une production de 1 156 doses réalisées à l'aide d'un contrôle volumétrique puis contrôlées par la suite par méthode gravimétrique, seuls 71,7% des doses avaient une exactitude par rapport à la dose prescrite dans l'intervalle  $\pm 5\%$  et 87,4% des doses avaient une exactitude dans l'intervalle  $\pm 10\%$  [15]. Ils soulignent que cette variabilité peut notamment être expliquée par le manque d'homogénéité des graduations présentes sur les seringues ou encore par l'incapacité de vérifier en temps réel que le volume prescrit a correctement été prélevé. D'après eux, cette étude démontre « *qu'un procédé utilisant un contrôle volumétrique seul n'est pas suffisant pour préparer avec exactitude des préparations à base d'anticancéreux* ».

#### ▪ **Diminution du risque de contamination chimique**

Initialement réalisée dans les services de soins sur une simple paillasse, la préparation des médicaments cytotoxiques représentait un réel risque pour le personnel. C'est l'avènement d'équipements dédiés (postes à flux d'air laminaire et isolateurs) assurant une barrière physique entre le manipulateur et la préparation qui a permis de réduire le risque tant pour le manipulateur que pour la qualité microbiologique du produit fini. Puis, par la suite, c'est la création de zones de production dédiées à la préparation des médicaments injectables

permettant la centralisation de la production sous responsabilité pharmaceutique et par du personnel dédié et qualifié qui a réduit encore un peu plus le risque d'exposition pour le personnel et l'environnement avec un confinement des substances dangereuses.

De nos jours, l'utilisation d'automates pour la production de médicaments injectables apparaît être la prochaine alternative pour réduire l'exposition aux substances dangereuses dans la mesure où ils assurent une barrière physique mais qu'ils permettent également au personnel de ne manipuler que les produits bruts (flacons, etc.) et les produits finis alors que les étapes intermédiaires sont réalisées dans un système confiné. D'après plusieurs études, l'automatisation du procédé de préparation permettrait de réduire le risque de contamination en cours de préparation par rapport à un procédé manuel mais également d'obtenir des produits finis avec des traces très faibles voire indétectables de cytotoxiques assurant ainsi une sécurisation du circuit jusqu'à l'administration au patient par le personnel infirmier [16–22].

▪ **Diminution du risque de survenue de troubles musculo-squelettiques**

Les troubles musculo-squelettiques (TMS) représentent une question préoccupante en santé du travail du fait de leurs conséquences personnelles mais également de leurs conséquences sur le fonctionnement des services et de leurs coûts (absentéisme, turnover). Actuellement, les TMS constituent les pathologies professionnelles les plus répandues. En 2008, ils représentaient 8,4 millions de journées de travail perdues et 787 millions d'euros de frais couverts par les cotisations des entreprises [23].

La survenue de troubles musculo-squelettiques chez le personnel travaillant en unité de production est très fréquente de par [24–26] :

- Le travail en position maintenue (isolateurs, postes à flux d'air laminaire)
- Les efforts excessifs (seringues de gros volume, dispositifs d'administration, agitations, etc.)
- La répétitivité des gestes
- Les zones articulaires extrêmes

D'après plusieurs études, l'automatisation de la préparation à l'aide de pompes péristaltiques, de dispositifs de remplissage automatique de seringues, d'automates de production ou de

robots permettrait de diminuer le risque de survenue de troubles musculo-squelettiques [5, 26–28].

## 1.2 **FREINS**

### ▪ **Coût**

Avec un coût à l'achat de plusieurs centaines de milliers d'euros, l'acquisition d'un automate de production n'est envisageable que par certains centres. De plus, au-delà de l'achat, viennent s'ajouter des coûts non négligeables liés aux maintenances d'équipement et aux différents consommables qui peuvent être captifs en fonction de l'automate choisi.

Goetz rapporte que l'acquisition d'un automate de production des chimiothérapies dans leur centre qui produit près de 29 000 préparations par an engendrerait un surcoût annuel de 12% (115 000 euros pour un coût de fonctionnement annuel de 1 000 000 d'euros) [29].

Ainsi, Masini *et al.* ont calculé un point mort permettant un retour sur investissement de 34 000 préparations par an (production annuelle à partir de laquelle le coût par préparation unitaire devient inférieure par rapport à un procédé manuel) [30].

### ▪ **Réorganisation complète du flux de travail et des procédures de travail**

La majorité des robots commercialisés aujourd'hui étant disponible uniquement en version « poste à flux d'air laminaire » (et non en version « isolateur »), l'intégration d'un automate au sein d'une URC nécessite une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe C. Si cette dernière n'est pas disponible initialement pour la mise en place du robot, sa création et/ou son aménagement peuvent s'avérer compliqués.

De même, l'intégration des flux de matériel et de personnel aux anciens circuits peut également poser problème et nécessiter une réorganisation complète [31]. Au cours de leur sondage réalisé auprès de 27 professionnels de santé équipés d'un automate dans leur structure, Yaniv *et al.* ont rapporté que 100% des participants ont souligné le fait qu'une réorganisation complète des flux doit être réfléchie avant l'implantation d'un robot pour ne pas aboutir à une sous-utilisation de ce dernier vis-à-vis de ses capacités [32].

- **Non adhésion du personnel**

Présentée comme une alternative au procédé manuel permettant d'augmenter la productivité à effectif constant, les projets d'automatisation du procédé de préparation sont plutôt bien accueillis par les directions d'établissement mais peuvent en revanche être beaucoup moins bien perçus par le personnel manipulateur [33]. Or, pour utiliser l'automate dans des conditions optimales, la totalité du personnel impliqué dans le projet doit y adhérer et être totalement investi.

Cependant, des études montrent que l'automatisation est dans la majorité des cas bien accueillie par le personnel. C'est par exemple le cas de Masini *et al.* qui ont constaté, par l'intermédiaire d'un questionnaire, que le procédé robotisé était préféré au process manuel dans leur équipe sur tous les aspects (augmentation de la sécurité du personnel et du patient, diminution du stress pour le personnel, obtention d'une traçabilité complète, etc.) à l'exception de la vitesse de préparation [30].

- **Dysfonctionnements mécaniques et logiciels**

L'ensemble du procédé étant robotisé, le risque de survenue d'incidents est plus élevé par rapport à un procédé manuel. Parmi ces incidents, on distingue notamment :

- Dysfonctionnements logiciels : mises à jour à réaliser, problèmes d'interface, etc.
- Dysfonctionnements mécaniques : mauvaise injection de la dose dans le contenant final, endommagement du contenant final, mauvaise reconstitution de flacon, etc.

Seger *et al.* ont observé que les dysfonctionnements mécaniques représentaient plus de 90% des incidents relevés [19]. Bien que d'après eux ces dysfonctionnements n'aient aucune conséquence pour la sécurité du personnel ou du patient, ces derniers peuvent entraîner un allongement considérable du temps de préparation et peuvent même aboutir à une immobilisation de l'équipement pendant plusieurs jours.

- **Temps par préparation**

Bien que l'automatisation du procédé de préparation soit annoncée comme une alternative permettant d'absorber une activité supplémentaire à effectif constant, le temps par préparation constaté est en réalité supérieur à celui obtenu par un procédé manuel. Par

exemple, Masini *et al.* [30] ont observé une augmentation du temps par préparation de 14% en passant à un procédé robotisé. De même, Seger *et al.* [19] rapportent un temps par préparation de 10 minutes 51 secondes en utilisant leur automate contre un temps de 7 minutes 24 secondes avec un procédé manuel.

Cependant, ils soulignent le fait que la comparaison stricte des temps de préparation n'est pas adaptée dans la mesure où :

- Le procédé robotisé permet de collecter des informations jusque-là non tracées [30]
- Le procédé robotisé permet d'obtenir un contrôle sur la totalité des préparations réalisées, contrairement au procédé manuel [30]
- Le temps préparateur est certes augmenté (+160%) mais le temps pharmacien est quant à lui diminué au niveau de la libération pharmaceutique des produits finis (-76%) [19]

▪ **Automatisation encore marginale en France**

Apparus dans les années 2000, plus d'une centaine de centres dans le monde utilisent aujourd'hui un automate pour la production de chimiothérapies [29]. Cependant, leur installation au niveau national reste limitée avec seulement quelques centres équipés.

Ainsi, le développement récent de ces robots et le faible niveau de retours d'expérience rend la majorité des centres réticents à un projet d'automatisation et les quelques structures qui s'y risquent deviennent des sites pilotes. Or, bien que le fait d'être un site pilote puisse être perçu comme un avantage, il représente également un inconvénient dans la mesure où la totalité du développement doit être assurée par ces centres.

## **2. CHOIX DU ROBOT**

### **2.1 CRITERES DE CHOIX**

Différents critères entrent en compte au moment du choix d'un automate. Parmi ces derniers, Yaniv *et al.* [34] citent notamment :

- Spécialités pharmaceutiques réalisables (déjà qualifiées en amont et à qualifier)
- Compatibilité avec les différents consommables
- Systèmes de contrôle embarqués
- Prix et retour sur investissement
- Facilité d'intégration dans les infrastructures existantes (locaux, circuits, logiciels)
- Facilité d'utilisation
- Notoriété du fournisseur et nombre d'installations dans le monde

### **2.2 LES DIFFERENTS ROBOTS DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ**

A l'heure actuelle, 5 robots capables de réaliser des préparations injectables à base d'anticancéreux sont commercialisés :

- PharmaHelp® (Fresenius Kabi)
- i.v. Station Onco® (Health Robotics)
- APOTECA® (Loccioni)
- KIRO® Oncology (Kiro Grifols)
- RIVA® (ARxIUM)

Une comparaison des différents robots réalisée à l'aide de différents travaux [29, 31, 35] et des fiches techniques des fournisseurs [36–40] est présentée dans le Tableau 1.

Apparu le premier en 2009, le PharmaHelp® est en réalité plus un automate de production qu'un robot à proprement parler. Les automates sont des dispositifs se comportant de manière automatique, c'est-à-dire sans intervention humaine, mais en obéissant à un programme préétabli. Les robots sont des automates dotés de capteurs leur donnant une capacité d'adaptation proche de l'autonomie et influençant l'activité des organes moteurs [41]. Ainsi, à l'inverse des quatre autres systèmes, le PharmaHelp® est par exemple incapable de

contrôler en temps réel l'exactitude de la dose prélevée qui ne peut être vérifiée qu'en fin de cycle par l'opérateur à l'aide d'une pesée finale. Il est également moins abouti que les autres systèmes dans la mesure où il ne peut réaliser que des préparations en poches et qu'il ne peut utiliser que des spécialités pharmaceutiques sous forme de solutions prêtes à l'emploi.

Bien que la productivité soit un critère essentiel pour le choix d'un robot, il faut rester vigilant par rapport aux données communiquées par les fournisseurs. Par exemple, même si certains robots sont annoncés capables de réaliser plusieurs centaines de seringues par jour, ce mode de production est en réalité peu adapté à une production de routine qui nécessite de produire majoritairement des poches.

Un autre aspect fondamental à prendre en compte est la procédure de nettoyage à mettre en œuvre qui peut, dans certains cas, représenter une réelle perte de productivité. Ainsi, un système d'auto-nettoyage, jusque-là uniquement proposé par le KIRO® Oncology, est un réel atout.

**Tableau 1** - Comparaison des différents robots commercialisés

		<b>PharmaHelp® (Fresenius Kabi)</b>	<b>i.v. Station Onco® (Health Robotics)</b>	<b>APOTECA® (Loccioni)</b>	<b>KIRO® Oncology (Kiro Grifols)</b>	<b>RIVA® (ARxIUM)</b>
<b>Conception</b>		2 versions: • Poste à flux d'air laminaire • Isolateur	Poste à flux d'air laminaire	Poste à flux d'air laminaire	2 versions: • Poste à flux d'air laminaire • Isolateur en développement	Poste à flux d'air laminaire
		1 tête à déplacement linéaire	1 bras articulé anthropomorphique	1 bras articulé anthropomorphique	2 bras articulés anthropomorphiques	1 bras articulé anthropomorphique
<b>Mode de production</b>	<b>A la carte</b>	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>En série</b>	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Dispositifs pris en charge</b>	<b>Poches</b>	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>Seringues</b>	✗	✓	✓	✓	✓
	<b>Diffuseurs</b>	✗	✗	✓	✓	✗
<b>Spécialités prises en charge</b>	<b>Solutions prêtes à l'emploi</b>	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>Poudres à reconstituer</b>	✗	✓	✓	✓	✓
<b>Capacité de chargement</b>	<b>Poches</b>	16	22	8	8	5
	<b>Seringues</b>	NA	42	8	8	27
	<b>Flacons</b>	16	28	24	12	16

	<b>Collecteur de déchets intégré</b>	⊗	✓	✓	✓	?
<b>Contrôle qualitatif</b>	<b>Codes-barres/Datamatrix</b>	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>Reconnaissance photographique</b>	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>RFID (Radio Frequency Identification)</b>	✓	✓	⊗	⊗	⊗
	<b>Précision du contrôle quantitatif gravimétrique</b>	± 5%	± 5% (≥0,2mL)	± 5%	± 5% (>1mL) ± 10% (≤1mL)	?
<b>Optimisation des temps d'attente pendant la phase de production</b>	<b>Préparation du matériel</b>	✓	✓	✓	⊗	?
	<b>Chargement du robot</b>	⊗	✓	✓	⊗	?
	<b>Déchargement/pesée finale</b>	✓	✓	✓	⊗	✓
<b>Productivité (nombre de préparations)</b>	<b>Annoncée</b>	20-25/heure	20-30/heure	25-36/heure	6-20/heure	?
	<b>Constatée</b>	13/heure (Verrey <i>et al.</i> [42])	30-65/jour (Sessink <i>et al.</i> [43])	40-60/jour (Yaniv <i>et al.</i> [34])	9/heure (CHU de Bordeaux)	180-250 seringues + 20-30 poches/jour (Jew [44])
<b>Maintien de la qualité microbiologique</b>	<b>Nettoyage manuel</b>	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>Auto-nettoyage</b>	⊗	⊗	⊗	✓	⊗
	<b>Désinfection UV</b>	⊗	✓	⊗	✓	✓

NA = non applicable, ✓ = oui, ⊗ = non, ? = non communiqué/publié



PharmaHelp® (Fresenius Kabi)



i.v. Station Onco® (Health Robotics)



APOTECA® (Loccioni)



KIRO® Oncology (Kiro Grifols)



RIVA® (ARxIUM)

**Figure 1** - Photographies des différents robots commercialisés

### **3. INSTALLATION ET QUALIFICATION D'UN ROBOT**

#### **3.1 RECOMMANDATIONS ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE**

Comme pour tout équipement utilisé dans les services de pharmacotechnie hospitalière, un robot de production de médicaments injectables doit être qualifié et son procédé validé sous responsabilité pharmaceutique. Cependant, il n'existe aucun guide spécifique pour la qualification des systèmes automatisés de production et seules les recommandations générales relatives à la qualification des équipements utilisés pour la production et le contrôle des médicaments émanant des différents référentiels sont applicables.

Parmi les différents référentiels, on retrouve :

- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [2]
- Good Manufacturing Practices (GMP) [45]
- Pharmacopée européenne [46]
- Pharmacopée américaine [47]

#### **3.2 ETAPES DE QUALIFICATION**

##### **3.2.1 CAHIER DES CHARGES DE L'UTILISATEUR (CCU)**

L'utilisateur, entouré d'une équipe pluridisciplinaire, élabore le CCU au sein duquel il décrit les spécifications minimales attendues de l'équipement (normes applicables, description du procédé, description des flux de matériels, interfaces informatiques souhaitées, etc.).

Les BPF [2] mentionnent que « *les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle* » et que « *les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade* ».

##### **3.2.2 QUALIFICATION DE LA CONCEPTION (QC)**

Les BPF [2] mentionnent que la QC est « *l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée* » et que « *les exigences*

*formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception ».*

### **3.2.3 TEST D'ACCEPTATION EN USINE (TAU)**

Le TAU vérifie la correspondance entre l'équipement construit et ce qui a été convenu par contrat (dimensions, etc.), sur le site du fournisseur, avant l'installation chez le client.

### **3.2.4 TEST D'ACCEPTATION SUR SITE (TAS)**

Le TAS a pour objectif de vérifier l'état d'installation correcte et la fonctionnalité de l'équipement chez le client. Il comprend des contrôles documentaires et des tests fonctionnels.

#### **a) Qualification d'installation (OI)**

##### **i. Définition**

D'après les BPF [2], « *la QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :*

- *Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications*
- *Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis*
- *Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur*
- *Étalonnage des instruments*
- *Vérification des matériaux de construction »*

##### **ii. Liste non exhaustive des éléments à contrôler**

###### **▪ Revue documentaire**

- Description du système
- Liste des équipements
- Liste des plans
- Liste des procédures de contrôle à l'installation et en routine
- Manuel utilisateur et modes opératoires

- Manuel de maintenance préventive
- Liste avec références et fiches techniques des pièces détachées et consommables

▪ **Vérification statique**

- Présence et identification des éléments
- Contrôle visuel de chaque élément
- Contrôle des dimensions
- Contrôle des accessoires
- Certificats de conformité de chaque équipement
- Certificats d'étalonnage de tous les détecteurs, sondes de mesure et caméra
- Contrôle visuel des connexions y compris celles des périphériques
- Contrôle du câblage électrique
- Vérification des branchements

**b) Qualification opérationnelle (QO)**

**i. Définition**

D'après les BPF [2], « *la QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :*

- *Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;*
- *Tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).*

Elles mentionnent qu'« *une QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive* ».

**ii. Liste non exhaustive des éléments à contrôler**

- Test d'intégrité des filtres à très haute efficacité
- Performance aéraulique et visualisation des schémas aérauliques (test à la fumée)
- Comptage particulaire
- Vérification du pilotage informatique et des alarmes

- Vérification mécanique
- Niveau sonore émis
- Niveau d'éclairage de la zone de travail
- Bon fonctionnement de cycles de préparations « type »

**c) Qualification des performances (QP)**

**i. Définition**

D'après les BPF [2], « *la QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :*

- *Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas*
- *Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles »*

Ainsi, à l'inverse de la QO qui doit vérifier le bon fonctionnement de l'équipement sur toute sa gamme d'utilisation annoncée, la QP permet de s'assurer de son bon fonctionnement en conditions réelles d'utilisation (nombre de préparations réalisées, etc.).

**ii. Liste non exhaustive des éléments à contrôler**

- Qualification de la salle
- Contrôles microbiologiques en activité
- Validation du procédé de nettoyage (efficacité microbiologique et efficacité détergente)
- Media Fill Test (process et opérateurs)
- Validation des contrôles « in process » (qualitatifs et quantitatifs)
- Test des performances de l'automate
- Evaluation de la contamination chimique
- Paramétrage et validation de chaque spécialité pharmaceutique

Dans ce contexte, le GH Sud s'est inscrit en 2016 dans un projet d'automatisation de la préparation de ses anticorps monoclonaux et de ses anti-infectieux injectables. A la suite d'une étude de marché, il s'est procuré le robot KIRO® Oncology, fourni par le fournisseur Kiro Grifols, dans le cadre d'un partenariat d'innovation. Comme pour tout équipement utilisé dans les services de pharmacotechnie hospitalière, sa qualification doit comporter, en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), une qualification de la conception, une qualification d'installation, une qualification opérationnelle et une qualification des performances.

La partie suivante abordera les différentes étapes réalisées au cours de la qualification des performances incluant la validation microbiologique, l'évaluation des performances du robot en termes d'exactitudes et de productivité, l'évaluation de la contamination chimique et la validation des contrôles qualité.

## PARTIE II - QUALIFICATION DU ROBOT KIRO® ONCOLOGY

---

### 1. DESCRIPTION DU ROBOT KIRO® ONCOLOGY

#### ▪ Présentation générale

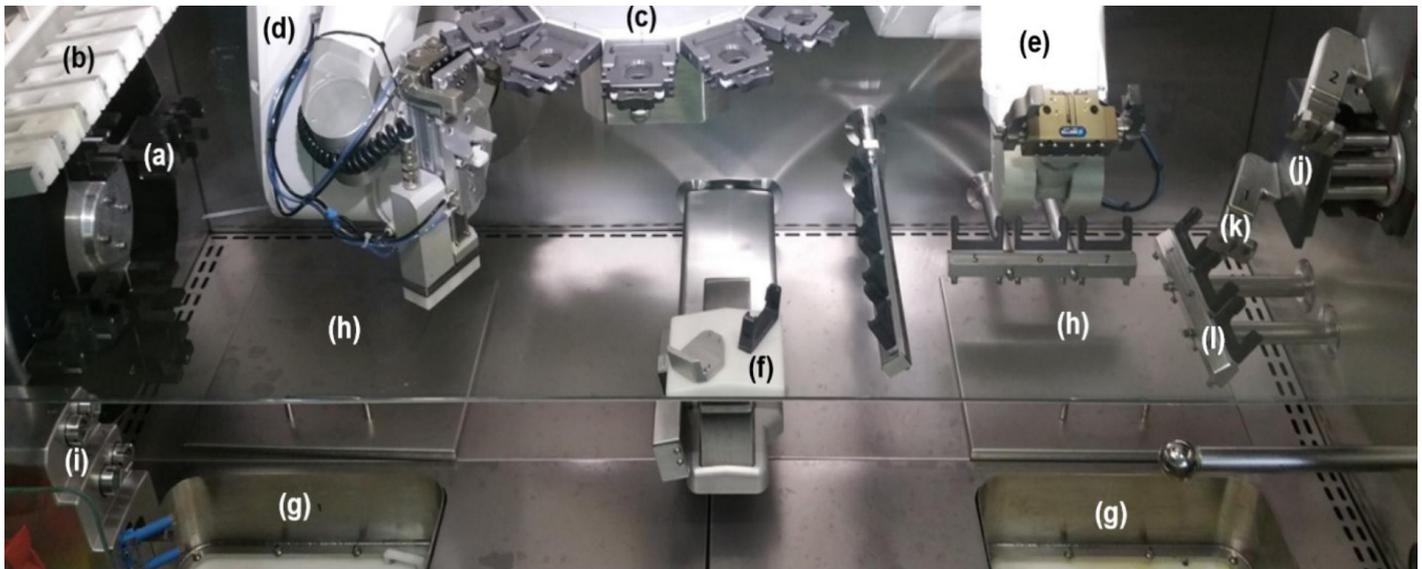
Le robot KIRO® Oncology est un système ouvert apparenté à un poste à flux d'air laminaire de classe ISO 5/grade A [48, 49] permettant de réaliser des préparations injectables stériles.

Il est composé de 2 bras robotisés anthropomorphiques qui fonctionnent de manière simultanée permettant de réaliser différentes tâches en même temps. Le bras droit manipule les flacons et assure leur reconstitution en utilisant les 2 pompes péristaltiques embarquées tandis que le bras gauche manipule les seringues qui permettent le prélèvement de la dose dans les flacons et l'ajout dans les poches de produit fini ainsi que le retrait (ou l'ajout) de solvant si nécessaire.



(a) Vitre, (b) Ecran tactile, (c) Balance externe

**Figure 2** - Photographie du robot KIRO® Oncology (vue d'ensemble)



(a) Carrousel de seringues avec adaptateurs, (b) Support de poches avec adaptateurs, (c) Carrousel de flacons avec adaptateurs, (d) Bras gauche, (e) Bras droit, (f) Balance interne, (g) Poubelles, (h) Couvercles de poubelles, (i) Zone de capuchonnage des seringues, (j) Pompes embarquées, (k) Supports de spikes, (l) Support de flacons partiellement utilisés

**Figure 3** - Photographie du robot KIRO® Oncology (vue d'intérieur)

- **Protection du manipulateur et de l'environnement**

L'enceinte est uniquement ouverte pour le chargement et le déchargement du matériel. Elle est à l'inverse fermée pendant tout le procédé de préparation et le procédé de nettoyage du robot. Dans le même but de protection du manipulateur et de l'environnement vis-à-vis des substances dangereuses, le robot est équipé de poubelles qui sont situées sous chacun des bras robotisés. Ainsi, l'opérateur ne manipule que les produits bruts (flacons, poches, seringues) et les produits finis mais en aucun cas le matériel usagé (flacons, seringues, aiguilles, etc.) qui est géré automatiquement par le robot.

- **Contrôle qualité**

Le système est équipé d'un contrôle « in process » tant qualitatif que quantitatif permettant de vérifier chaque étape de la préparation.

Le contrôle qualitatif est assuré par des lecteurs de codes-barres/datamatrix et un système de reconnaissance photographique situés dans l'enceinte et dans la « zone utilisateur » extérieure rendant possible l'identification de chaque flacon, poche de solvant, seringue ou tout autre dispositif utilisé. De plus, un code datamatrix est attribué à chaque

matériel ou dispositif qui entre dans l'enceinte ce qui permet de garantir la traçabilité de chaque étape jusqu'à la libération du produit fini.

Le contrôle quantitatif est quant à lui assuré par une méthode gravimétrique réalisée à l'aide de 2 balances : une balance externe qui permet de peser chaque poche de solvant entrant dans le robot et chaque produit fini (poche de solvant ou seringue) et une balance interne qui pèse chaque flacon et chaque seringue à chaque étape de préparation. Ainsi, dans le but d'assurer un contrôle plus robuste, l'automate compare l'exactitude interne mesurée par la balance interne avec l'exactitude externe obtenue par la balance externe.



Lecteur de codes-barres interne



Code datamatrix attribué à chaque poche/seringue entrant dans le robot



Système de reconnaissance photographique interne



Balance externe et lecteur de codes-barres externe



Balance interne

**Figure 4** - Photographies des différents éléments du contrôle qualité

### ▪ **Exactitude et précision**

Les marges d'acceptabilité programmées pour les exactitudes sont de :

- -2%/+5% du volume théorique pour l'étape de reconstitution des flacons
- -5%/+5% du volume théorique pour l'étape de prélèvement de la dose

Concernant l'étape de reconstitution, si l'exactitude interne sort de l'intervalle programmé, le flacon est automatiquement rejeté et devient inutilisable par le robot.

Pour l'étape de prélèvement de dose, si l'exactitude interne sort de l'intervalle programmé ou si l'exactitude interne et l'exactitude externe sont discordantes, le robot ne libère pas la préparation et une validation pharmaceutique à l'aide des données fournies par le logiciel est requise.

### ▪ **Compatibilité avec les différentes références de matériel commercialisées**

Selon le fournisseur, le robot KIRO® Oncology est compatible avec une grande variété de références de matériel (poches de solvant, cassettes, pompes élastomériques, flacons) commercialisées par la majorité des fournisseurs. Cependant, il reste du matériel pour lequel certaines références bien précises sont requises (seringues, spikes) et certains dispositifs sont même captifs (tubulures de pompe).

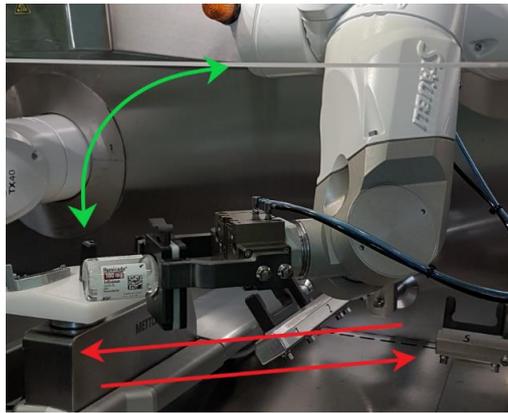
### ▪ **Spécialités pharmaceutiques utilisables**

Le robot est capable de manipuler des spécialités pharmaceutiques sous forme de solutions prêtes à l'emploi ou de poudres à reconstituer.

Pour la reconstitution, différents paramètres sont réglables en fonction de la spécialité pharmaceutique utilisée :

- La vitesse d'agitation
- Le nombre d'agitations
- Le type d'agitations (par cisaillement ou par retournement)

Pour les molécules présentant une très faible solubilité et/ou une longue dissolution, il est possible de réaliser des cycles de reconstitution anticipée de flacons qui seront utilisés dans des cycles de préparation ultérieurs.



Agitations par cisaillement (rouge) et par retournement (vert)

**Figure 5** - Illustration du type d'agitations possibles pour la reconstitution des flacons

- **Modes de production**

Le robot est capable de réaliser des préparations à la carte et des préparations en séries mais il est, pour l'instant, inadapté à une production en lots, avec en particulier la préparation d'une poche mère qui nécessite un développement tant mécanique que logiciel.

- **Auto-nettoyage**

Le système est équipé d'un procédé innovant d'auto-nettoyage à réaliser à la fin de chaque journée de travail qui consiste à pulvériser 18 litres d'eau pour préparations injectables (EPI) contenant 120 mL de désinfectant, à savoir du Spor-Klenz® (Steris, USA) (acide acétique, peroxyde d'hydrogène et acide peracétique).



Buse assurant la pulvérisation de la solution d'auto-nettoyage



Système après pulvérisation de la solution d'auto-nettoyage

**Figure 6** - Photographies illustrant l'auto-nettoyage

▪ **Organisation d'une journée de production**

Une journée de travail comporte :

- Les opérations de démarrage réalisées en début de journée : nettoyage manuel des surfaces et des dispositifs critiques, réalisation des prélèvements microbiologiques
- La phase de production à proprement parler qui comprend plusieurs cycles de production. Chaque cycle se décompose en 3 phases qui peuvent uniquement se dérouler de manière successive :
  - Une phase pré-process : préparation du matériel requis et chargement du robot
  - Le procédé automatisé de préparation
  - Une phase post-process : déchargement du robot, pesée manuelle externe, étiquetage et validation pharmaceutique si nécessaire
- Le nettoyage de fin de journée : nettoyage manuel suivi de l'auto-nettoyage

## **2. VALIDATION MICROBIOLOGIQUE**

### **2.1 VALIDATION DU PROCEDE ASEPTIQUE**

#### **2.1.1 TEST DE FERTILITE**

##### **a) Matériel et méthode**

Un test de fertilité du milieu de culture utilisé pour le Media Fill Test (MFT) effectué ultérieurement a été réalisé selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne [50].

Ainsi, les 6 germes utilisés étaient :

- *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404, Eurofins, Luxembourg)
- *Bacillus subtilis* (ATCC 6633, Eurofins, Luxembourg)
- *Candida albicans* (ATCC 10231, Eurofins, Luxembourg)
- *Clostridium sporogenes* (CIP 7939, Eurofins, Luxembourg)
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027, Eurofins, Luxembourg)
- *Staphylococcus* à coagulase positive (ATCC 6538, Eurofins, Luxembourg)

50 UFC (Unités Formant Colonie) de chaque germe ont été ajoutées dans des poches de TSB (Tryptic Soy Broth) de 100 mL (Cherwell Laboratories, Angleterre, lot 16120721). Une poche qui n'a pas été contaminée a servi de témoin négatif.

Les poches ont été incubées 7 jours à 35°C et 7 jours à 25°C dans une étuve. Une interprétation visuelle a été réalisée au bout des 14 jours à la recherche d'une turbidité comparativement à la poche témoin.

##### **b) Résultats**

Aucune turbidité n'a été retrouvée pour la poche témoin. Pour les poches contaminées par *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus* à coagulase positive, une turbidité, signe de croissance microbienne, a été observée dans les 2 jours. Les résultats détaillés sont présentés dans l'Annexe 1 et les photographies des poches après incubation dans l'Annexe 2.

Concernant la poche contaminée par *Clostridium sporogenes*, aucune turbidité n'a été observée. Par conséquent, le test a été répété avec 2 poches contaminées respectivement par 100 et 500 UFC et qui ont par la suite été incubées dans les conditions précédemment décrites. Aucune turbidité n'a été observée.

### c) Discussion

Supportant la croissance des microorganismes spécifiés dans la Pharmacopée Européenne (à l'exception des bactéries anaérobies comme *Clostridium sporogenes*), le test de fertilité du milieu de culture a été réalisé avec succès.

En effet, bien que le TSB ne soit pas le milieu de culture le plus adapté pour la croissance de *Clostridium* sp. (à l'inverse du milieu à base de thioglycolate [50]), c'est ce dernier qui a été choisi pour réaliser le MFT pour les raisons suivantes :

- Il permettait de couvrir le plus grand nombre de microorganismes identifiés au cours des prélèvements microbiologiques environnementaux (en particulier des levures [50])
- Aucun *Clostridium* sp. n'a été rapporté à ce jour sur les prélèvements environnementaux

## 2.1.2 MEDIA FILL TEST

### a) Matériel et méthode

Un MFT a été réalisé durant 3 jours consécutifs en réalisant 60 préparations par jour pour reproduire notre productivité cible et en utilisant toutes les fonctionnalités du robot, à savoir :

- Reconstitution de flacons
- Seringues et poches comme produits finis
- Ajout/retrait de solvant des poches de diluant

Les dispositifs utilisés comme contenant finaux étaient :

- Poches de 100 mL de TSB (n=40) (Cherwell Laboratories, Angleterre, lot 16120721)
- Seringues de 20 mL (n=10) (BD Plastipak, BD Medical, USA)
- Seringues de 60 mL (n=10) (BD Plastipak, BD Medical, USA)

Chaque cycle comportait une étape préalable de reconstitution de 12 flacons vides de 30 mL avec 15 mL de TSB prélevés dans une poche mère de TSB de 1 litre (Cherwell Laboratories, Angleterre, lot 16120721) par les pompes péristaltiques embarquées.

Les préparations réalisées sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2** - Cycles et préparations réalisés pendant le MFT

Contenant final		Simulation de retrait de solvant		Simulation d'ajout de dose		
		Volume	Seringue utilisée	Volume	Seringue utilisée	
<b>Jour 1</b>	4 poches TSB 100 mL	-	-	2 mL	3 mL	
	4 poches TSB 100 mL	-	-	8 mL	10 mL	
	<b>Jour 2</b> Cycles 1-5	2 seringues 60 mL	-	-	48 mL	60 mL
		2 seringues 20 mL	-	-	18 mL	20 mL
<b>Jour 3</b>	3 poches TSB 100 mL	2 mL	3 mL	2 mL	3 mL	
	Cycles 1, 3-6	4 poches TSB 100 mL	2,5 mL	3 mL	8 mL	10 mL
		2 seringues 60 mL	-	-	48 mL	60 mL
		2 seringues 20 mL	-	-	18 mL	20 mL
	Cycle 2	2 poches TSB 100 mL	2 mL	3 mL	2 mL	3 mL
	Cycle 7	3 poches TSB 100 mL	2 mL	3 mL	2 mL	3 mL

Les produits finis ont été incubés 7 jours à 35°C et 7 jours à 25°C dans une étuve. Une interprétation visuelle a été réalisée au bout des 14 jours à la recherche d'une turbidité comparativement à une poche témoin.

Les « worst case » conditions sélectionnées consistaient à interrompre manuellement les cycles dans le but de simuler un remplacement d'aiguille (i.e. ouvrir la vitre, placer les mains sous le flux unidirectionnel, tenir la seringue pendant quelques secondes et refermer la vitre).

Bien que le robot soit annoncé par le fournisseur comme utilisable par un seul opérateur, nous avons décidé d'opérer avec 2 personnes (un manipulateur avec les mains stériles sous le flux unidirectionnel et un assistant) dans le but de garantir l'asepsie du procédé et de manipuler de la même manière que sous poste à flux d'air laminaire.

### **b) Résultats**

Sur les 180 préparations réalisées, seule une poche a présenté une croissance microbienne (jour 1, cycle 4, poche position 5). Après investigation, ce résultat a pu être attribué à un endommagement du contenant (poche percée par le robot au cours de la préparation et stockée par la suite dans des conditions non stériles).

Aucune turbidité n'a été observée pour les autres préparations, de même que pour les poches de reconstitution et les poches utilisées comme « poubelle » pour le retrait de solvant. Les résultats détaillés sont présentés en Annexe 3.

### c) **Discussion**

Le MFT est connu comme la méthode de référence pour la validation de procédés aseptiques et l'habilitation du personnel à la préparation aseptique aussi bien en industrie qu'en pharmacotechnie hospitalière [51–53]. Son but est de prouver que l'équipement et les procédures de travail permettent d'atteindre la qualité microbiologique requise sur le produit fini. Il consiste à reproduire le procédé utilisé en routine en utilisant un milieu de culture et en introduisant les « worst case » conditions qui peuvent être rencontrées [54].

Sachant que les recommandations mentionnent que les contenants endommagés ne doivent pas être pris en compte pour l'interprétation [54], notre MFT a été réalisé avec succès dans la mesure où aucune contamination n'a été observée.

Des procédés robotisés de préparation de médicaments injectables ont déjà été qualifiés par des MFT [55–57]. Par exemple, Krämer *et al.* [55] ont réalisé un MFT pour qualifier leur robot, l'APOTECACHemo® (Loccioni), et ont comparé ces résultats à ceux obtenus avec un procédé manuel. Pour chaque process, 500 seringues ont été préparées sur une période de 18 jours. Les produits finis étaient limités à la réalisation de seringues ce qui n'a pas permis d'évaluer la totalité des fonctionnalités du robot. Aucune des préparations n'a été contaminée permettant de valider l'asepsie du procédé.

Cependant, bien qu'un MFT positif prouve un manquement d'asepsie dans les conditions de préparation, un MFT négatif ne permet pas de garantir que le procédé évalué est totalement aseptique sachant que la réalisation d'au moins 3000 préparations est nécessaire pour détecter avec un intervalle de confiance de 95% un taux de contamination de 1:1000 [58]. Ces recommandations, compatibles avec un procédé industriel, le sont beaucoup moins avec un procédé aseptique réalisé en milieu hospitalier. Ainsi, malgré un MFT réalisé avec succès, le risque microbiologique ne doit pas être sous-estimé.

## 2.2 PRELEVEMENTS MICROBIOLOGIQUES ENVIRONNEMENTAUX

### a) Matériel et méthode

Un plan de prélèvement microbiologique environnemental de l'enceinte du robot (grade A) a été réalisé durant 5 jours en utilisant :

- Prélèvements actifs d'air collectés avec un aérobiocollecteur (Air IDEAL® 90 mm, Biomérieux, France) (1m<sup>3</sup> prélevé en 10 minutes)
- Géloses sédimentation (TSA, 90 mm, ref 43011, Biomérieux, France) (ouvertes entre 2 et 4h)
- Géloses contact (Count-Tact® Agar, 65 mm, ref 43501, Biomérieux, France)
- Empreintes de gants (TSA, 90 mm, ref 43011, Biomérieux, France) (prélevées avec une pression de 15 secondes à la fin du chargement du robot)
- Ecouvillons (tubes de 2,5 mL, ref 908C, Copan, Italie)

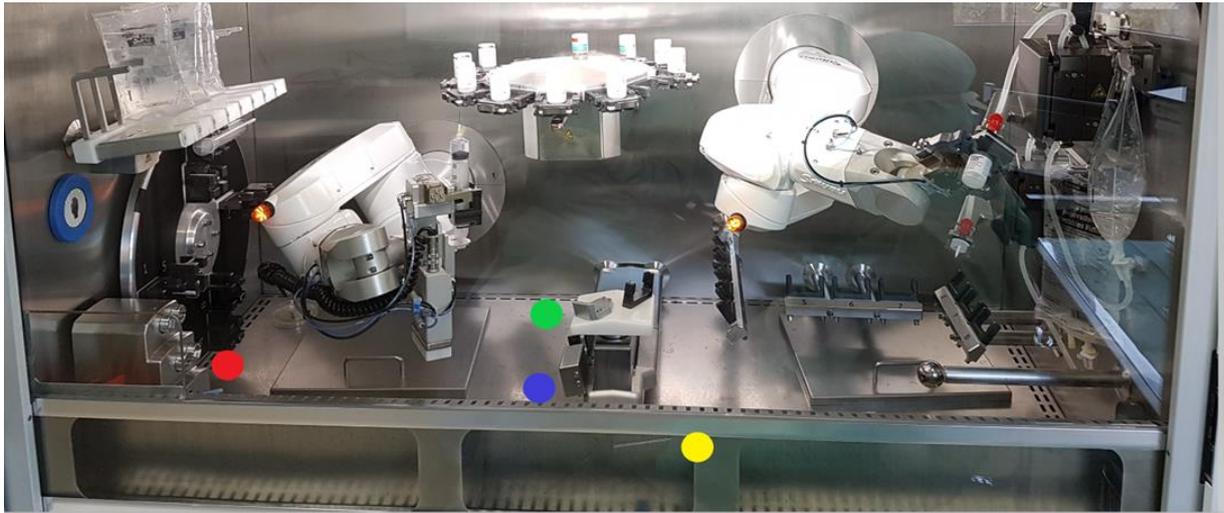
Les 5 jours d'analyse incluaient les 3 jours consécutifs du MFT, un jour de prélèvement une semaine avant et un jour de prélèvement une semaine après. Les prélèvements ont été réalisés au repos et en activité/après activité.

Le plan de prélèvement a été prévu pour permettre un large prélèvement de l'air et des surfaces tout en considérant le design du robot dans le but de prélever les zones critiques les moins accessibles à l'auto-nettoyage [59] (Figure 7, Figure 8, Figure 9 et Figure 10).



Vert = avant paillasse, Rouge = arrière paillasse

**Figure 7** - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux: prélèvements d'air actifs



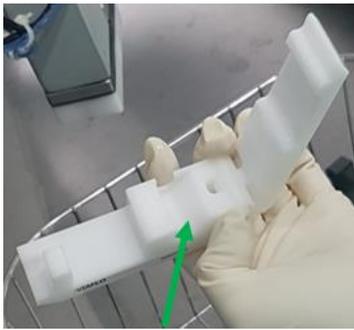
Bleu = sous le carrousel des flacons, Rouge = sous le support des poches, Vert = arrière paillasse, Jaune = avant paillasse

**Figure 8** - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux: géloses sédimentation



Bleu = gauche paillasse, Orange = centre paillasse, Gris = droite paillasse, Rouge = paroi gauche, Vert = paroi droite, Jaune = fenêtre, Violet = couvercles poubelles droite et gauche (dessus et dessous)

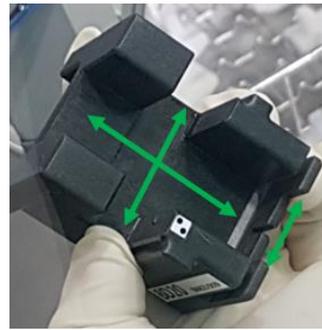
**Figure 9** - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux: géloses contact



Adaptateurs poches



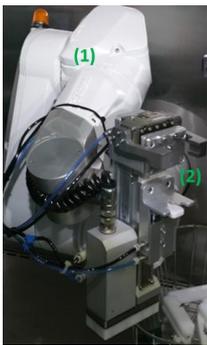
Adaptateurs flacons



Adaptateurs seringues

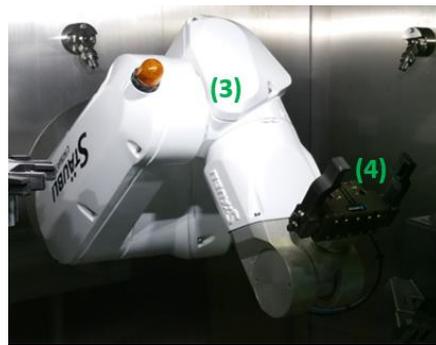


Buses auto-nettoyage



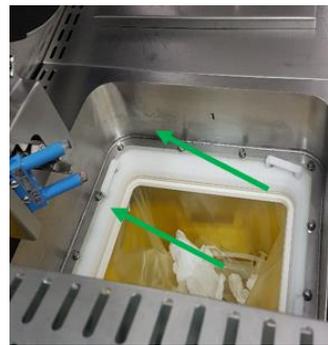
Bras gauche (1)

Pince bras gauche (2)



Bras droit (3)

Pince bras droit (4)



Rebords poubelles



Supports bouchons



Supports spikes



Bouton tactile



Balance interne

**Figure 10** - Localisation des prélèvements microbiologiques environnementaux : écouvillons

## **b) Résultats**

Les écouvillons prélevés sur le rebord de la poubelle gauche et ceux prélevés sur le rebord de la poubelle droite ont été retrouvés positifs respectivement 3 fois et 1 fois. Les différents germes retrouvés étaient :

- *Micrococcus* sp.
- Levures sp.
- *Staphylococcus* à coagulase négative

Concernant les géloses sédimentation, 1 UFC de *Micrococcus* sp. a été rapportée le premier jour sous le carrousel des flacons.

Tous les prélèvements actifs d'air et toutes les géloses contact étaient négatifs.

Un maximum de 1 UFC des germes suivants a été détecté sur les empreintes de gants du manipulateur :

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus warneii*
- *Micrococcus luteus*

Les résultats détaillés sont présentés dans l'Annexe 4 et dans l'Annexe 5.

## **c) Discussion**

Comme décrit précédemment, le robot KIRO® Oncology est un système ouvert équipé d'un procédé innovant d'auto-nettoyage ayant pour but de réduire le temps alloué au nettoyage par les opérateurs et d'assurer une décontamination répétable de l'enceinte. Son efficacité envers la contamination chimique a déjà été établie [60, 61]. Le but de ce travail était d'évaluer son efficacité concernant la décontamination microbiologique.

Bien qu'une UFC ait été rapportée durant le MFT sur une gélose sédimentation sous le carrousel des flacons, ce résultat reste conforme aux recommandations dans la mesure où la valeur moyenne des géloses sédimentation est inférieure à 1 UFC (1 gélose sur 4), même si l'absence de contamination reste la cible [48]. Ainsi, la qualité de l'air présent dans l'enceinte et des surfaces facilement accessibles à l'auto-nettoyage a été retrouvée conforme à un

environnement de grade A sur l'ensemble des tests réalisés (comptage particulaire, prélèvements d'air actifs et passifs, prélèvements des surfaces par géloses contact).

Seuls les écouvillons retrouvés positifs ont permis de mettre en évidence une défaillance de l'auto-nettoyage en ce qui concerne le rebord des poubelles qui est protégé par les couvercles en métal et qui est de ce fait non exposé à la solution désinfectante. Pour cela, des actions correctives qui consistent en un nettoyage manuel à la fin de chaque jour de production avec un désinfectant/détergent, à savoir le Surfanios Premium® (N-(3-aminopropyl)-N-dodécylpropane-1,3-diamine et N,N-didecyl-N,N-diméthyl ammonium chloride) (Anios, France) et un nettoyage manuel hebdomadaire avec du Spor-Klenz® pulvérisé ont été mises en place.

Depuis, sur les 2 campagnes de prélèvement biannuelles, aucun écouvillon n'a été retrouvé positif sur les poubelles ce qui souligne l'efficacité des actions correctives. En revanche, du fait d'un écouvillon rapporté positif pour les adaptateurs de poches, le nettoyage quotidien des différents adaptateurs au Surfanios Premium® en fin de session de travail doit être réalisé de manière plus approfondie.

Krämer *et al.* [55] ont réalisé une approche similaire en utilisant un MFT et un plan de prélèvement environnemental pour valider le nettoyage manuel de leur système robotisé. Parce que le nettoyage quotidien du robot est une étape chronophage et pénible, ils ont testé 2 procédures de nettoyage : un nettoyage complet et un nettoyage axé sur la désinfection des composants critiques du robot. L'absence de différence entre les 2 procédures sur les résultats de contamination a permis d'établir un nettoyage quotidien axé sur les composants critiques et un nettoyage hebdomadaire complet.

Selon les recommandations, « *le temps entre le nettoyage et la réutilisation de l'équipement doit faire partie de la validation du procédé de nettoyage* » [62]. Ainsi, étant donné que des prélèvements microbiologiques ont été réalisés 4 et 5 jours après la réalisation du dernier auto-nettoyage, la qualité microbiologique de l'enceinte est garantie même si le robot n'est pas utilisé pendant plusieurs jours (e.g. weekends) permettant une utilisation sans mesure particulière.

Il est important de noter qu'une validation du nettoyage au sens strict aurait nécessité une contamination microbiologique de l'enceinte dans le but d'évaluer l'efficacité de l'auto-nettoyage sur la décontamination microbiologique. Cependant, pour éviter de contaminer

l'enceinte du robot, seul un suivi de la contamination microbiologique a été réalisé permettant d'évaluer son efficacité sur le maintien de la qualité de l'air.

Il en résulte donc que le système d'auto-nettoyage est efficace mais qu'un nettoyage manuel doit être effectué sur les zones et les dispositifs non suffisamment exposés. D'après les résultats des prélèvements de gants du manipulateur retrouvés positifs à 3 reprises avec des germes de la flore commensale et dans le but de parvenir au maintien de la qualité microbiologique de l'enceinte, une attention particulière doit être portée sur le respect des bonnes pratiques en ce qui concerne la fréquence de renouvellement des gants qui rentrent par ailleurs en contact avec les septums des flacons et des poches.

### **2.3 SYNTHESE**

Le MFT et les prélèvements microbiologiques se sont révélés conformes aux recommandations et ont permis de mettre en évidence des défaillances du procédé de nettoyage initial qui ont par la suite été corrigées. Notre installation et nos procédures de travail sont à présent adaptées pour la préparation de médicaments en milieu aseptique. Cependant, le risque microbiologique ne doit pas être sous-estimé et le suivi des prélèvements microbiologiques réalisés en routine permettra d'évaluer l'efficacité des procédures de nettoyage et de travail dans le temps et éventuellement de les adapter aux résultats obtenus au fil du temps.

### **3. EVALUATION DES PERFORMANCES DU ROBOT EN TERMES D'EXACTITUDE**

#### **3.1 IMPACT DE LA COMPOSITION EXCIPIENDAIRE**

##### **a) Matériel et méthode**

Six formulations placebos fabriquées ont été utilisées. Elles comprenaient :

- Une solution aqueuse de référence
- Une solution hydro-alcoolique
- Une émulsion lipidique
- Une solution visqueuse sans tensio-actif
- Une solution visqueuse avec tensio-actif « paclitaxel-like »
- Une solution moussante

**Tableau 3** - Composition excipiendaire des différentes formulations placebos

<b>Formulation</b>	<b>Composition</b>	<b>Fournisseur</b>
<b>Solution aqueuse</b>	NaCl 0.9%	Baxter, USA
<b>Solution hydro-alcoolique</b>	Ethanol anhydre 95% 10% (v/v)	VWR, USA
	EPPI	B.Braun, Allemagne
<b>Emulsion lipidique</b>	Intralipid® 20%	Fresenius-Kabi, Allemagne
<b>Solution visqueuse sans tensio-actif</b>	Glucose 50%	B.Braun, Allemagne
<b>Solution visqueuse avec tensio-actif</b>	Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Cremophore EL®) 60% (w/w)	BASF, Allemagne
	Ethanol 50% (v/v) 40% (w/w)	VWR, USA
<b>Solution moussante</b>	Polysorbate 80 15% (v/v)	Seppic, France
	NaCl 0.9%	Baxter, USA

Chaque formulation a été aliquotée dans des flacons vides de 20 mL surremplis avec 20,5 mL dans le but de garantir la quantité prélevable par le robot, en conformité avec la Pharmacopée Européenne [63].



**Figure 11** - Photographie des 6 formulations placebos

Cinq préparations différentes ont été réalisées 6 fois pour chaque formulation avec les réglages d'usine du robot. Les différentes préparations réalisées sont détaillées dans le Tableau 4.

**Tableau 4** - Préparations réalisées avec chaque formulation placebo

<b>Dispositif utilisé pour le prélèvement de dose</b>	<b>Volume prélevé</b>	<b>Contenant final</b>
Seringue BD® 3 mL	1 mL	Poche NaCl 0,9% 50 mL
Seringue BD® 3 mL	3 mL	Poche NaCl 0,9% 50 mL
Seringue BD® 20 mL	20 mL	Poche NaCl 0,9% 100 mL
Seringue BD® 60 mL	48 mL	Poche NaCl 0,9% 250 mL
Seringue BD® 1 mL	0,4 mL	Seringue BD® 1 mL

Des paramètres ajustés ont été créés pour les formulations pour lesquelles les réglages d'usine apparaissaient non adaptés et les préparations ont été répétées. Les préparations pour lesquelles les exactitudes étaient non disponibles (problème logiciel) ou aberrantes ont été répétées.

Concernant la solution moussante, le tensio-actif utilisé était le polysorbate 80. Son utilisation dans le domaine pharmaceutique est largement répandue, surtout pour les formulations protéiques injectables comme les anticorps monoclonaux pour éviter leur dénaturation à l'interface air/eau. Selon Robert G. Strickley, la concentration maximale en polysorbate 80 retrouvée dans des spécialités pharmaceutiques injectées au patient est de 12% [64]. Il existe cependant des spécialités pharmaceutiques avec une concentration beaucoup plus élevée mais elles nécessitent une dilution préalable. C'est le cas, par exemple, du

Taxotere® (docétaxel) commercialisé sous la forme d'un flacon contenant seulement du docétaxel et du polysorbate 80 qui doit être dilué avec le diluant fourni dans un autre flacon contenant de l'éthanol 95% (v/v) à une concentration finale de 13% avant utilisation [64, 65]. Selon Sheskey *et al.*, le polysorbate 80 est utilisé comme tensio-actif à une concentration pouvant aller jusqu'à 15% [66].

Concernant la solution visqueuse avec tensio-actif, la spécialité qui a été reproduite était le Paclitaxel Kabi®. En effet, parmi les spécialités pharmaceutiques utilisées en routine, c'est cette dernière qui, à notre connaissance, apparaissait être la plus visqueuse. Deux types de solutions visqueuses ont été utilisés car une solution avec tensio-actif diffère d'une solution sans tensio-actif dans la mesure où elle génère plus facilement des bulles.

### b) Résultats

En utilisant les réglages d'usine, 2 préparations (6,5%) étaient hors de l'intervalle  $\pm 5\%$  pour la solution visqueuse sans tensio-actif, 11 (36,7%) pour la solution visqueuse « paclitaxel-like » et 4 (16,7%) pour la solution moussante.

Le Tableau 5 présente la distribution des exactitudes pour ces formulations. Les résultats détaillés sont présentés dans l'Annexe 6.

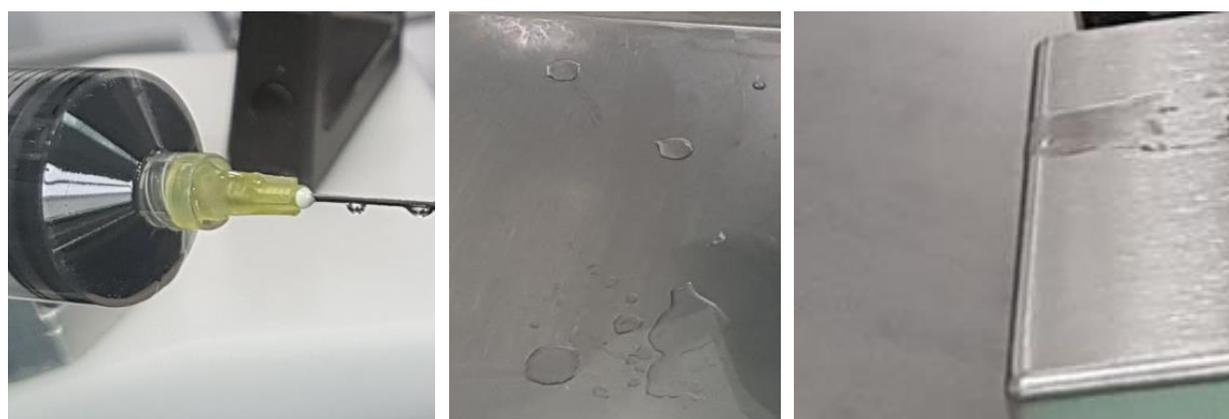
**Tableau 5** - Distribution des exactitudes obtenues pour les formulations les plus à risque avec les réglages d'usine

Exactitude	Distribution (%)		
	Solution visqueuse sans	Solution visqueuse avec	Solution moussante (n=24)
	tensio-actif (n=31)	tensio-actif (n=30)	
<80%	3,2	3,3	0
[80%;90%[	0	13,3	0
[90%;95%[	0	20	0
[95%;100%[	61,3	50	54,2
[100%;105%]	32,3	13,3	29,2
]105%;110%]	3,2	0	12,5
]110%;120%]	0	0	4,2
>120%	0	0	0

Concernant les formulations les plus à risque (solutions visqueuses et solution moussante), au-delà de l'aspect quantitatif, des problèmes qualitatifs de contamination chimique ont également été observés avec les réglages d'usine (Figure 12).



Contamination chimique durant la purge d'air de la seringue en manipulant la solution moussante



Contamination chimique durant l'addition de la dose dans la poche en manipulant la solution visqueuse avec tensio-actif

**Figure 12** - Photographies des différentes contaminations observées en manipulant les formulations à risque avec les réglages d'usine

Pour ces différentes raisons, des réglages adaptés à ces 3 formulations ont été créés et les préparations ont été refaites.

Le Tableau 6 présente la distribution des exactitudes obtenues pour l'ensemble des formulations avec les réglages adaptés. Les résultats détaillés sont présentés dans l'Annexe 7 et dans l'Annexe 8.

Il est à noter qu'aucune contamination visible à l'œil nu n'a été rapportée pour l'ensemble des formulations en utilisant les réglages adaptés.

**Tableau 6** - Distribution des exactitudes obtenues avec les réglages adaptés à chaque formulation

Exactitude	Distribution (%)						
	Total (n=198)	Solution aqueuse (n=36)	Solution hydro- alcoolique (n=36)	Emulsion lipidique (n=30)	Solution visqueuse sans tensio-actif (n=34)	Solution visqueuse avec tensio-actif (n=32)	Solution moussante (n=30)
<80%	1,5	0	0	0	5,9	3,1	0
[80%;90%[	0	0	0	0	0	0	0
[90%;95%[	4,0	8,3	0	0	2,9	9,4	3,3
[95%;100%[	71,2	77,8	72,2	63,3	79,4	71,9	60
[100%;105%]	22,2	13,9	27,8	36,7	11,8	12,5	33,3
]105%;110%]	1,0	0	0	0	0	3,1	3,3
]110%;120%]	0	0	0	0	0	0	0
>120%	0	0	0	0	0	0	0

### c) Discussion

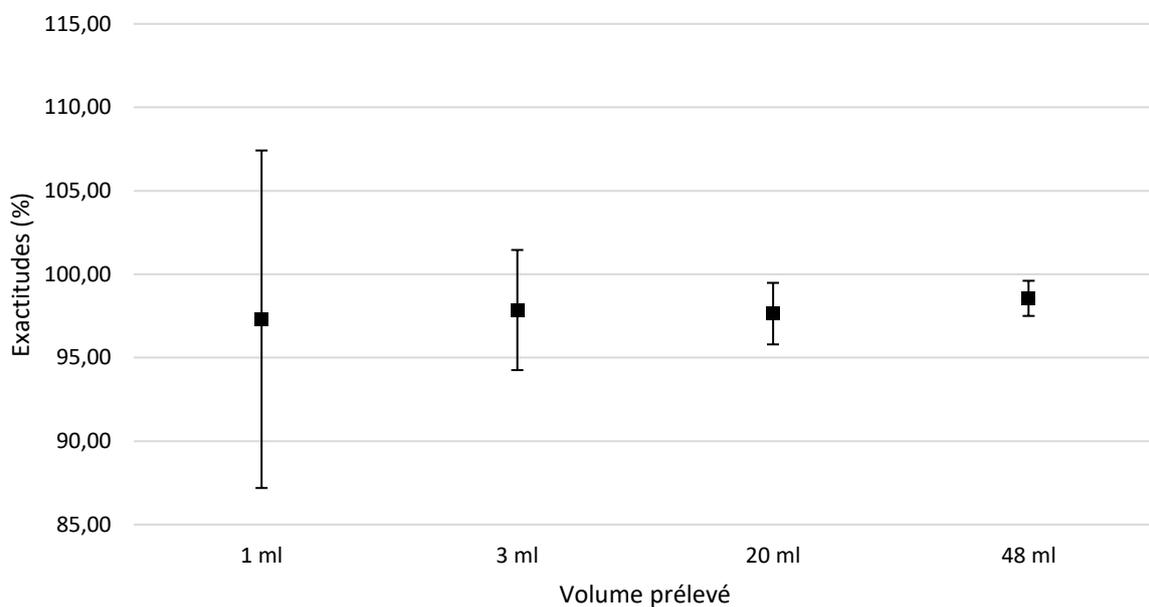
Les systèmes robotisés sont présentés comme une alternative plus sûre et plus fiable qu'un procédé manuel permettant de garantir une meilleure exactitude de la dose administrée au patient. La plupart des robots sont annoncés capables de réaliser des préparations avec une exactitude dans l'intervalle  $\pm 5\%$  voire  $\pm 10\%$  pour des petits volumes. Par exemple, le fournisseur Kiro Grifols annonce pour son robot des exactitudes dans l'intervalle  $\pm 5\%$  pour des volumes supérieurs à 1 mL et  $\pm 10\%$  pour des volumes inférieurs à 1 mL.

Le but de ce travail était de vérifier si les exactitudes annoncées par le fournisseur étaient obtenues en utilisant des formulations placebos mimant le plus grand nombre de formulations excipiendaires possiblement rencontrées en routine.

Cette démarche a déjà été menée pour qualifier les performances de systèmes robotisés. Giard-Dumoulin [67] a évalué les performances du Pharmahelp® (Medical Dispensing System) en utilisant une solution aqueuse, une solution visqueuse et une solution moussante/alcoolique tandis que Jobard *et al.* [68] ont évalué les performances du robot KIRO® Oncology en utilisant une solution aqueuse et une solution moussante.

Bien que Jobard *et al.* ont constaté des exactitudes de  $\pm 5\%$  pour la plupart des préparations, ils ont rapporté des exactitudes de  $\pm 10\%$  pour des volumes inférieurs à 5 mL et même des exactitudes hors de l'intervalle  $\pm 10\%$  pour quelques préparations avec un volume très faible (poche avec ajout de 0,6 mL). Verrey *et al.* [42] ont rapporté des résultats équivalents pour le PharmaHelp® avec des exactitudes de  $\pm 5\%$  pour des volumes supérieurs à 3 ml et hors de l'intervalle  $\pm 10\%$  pour des volumes inférieurs à 1 mL.

De la même manière, nos résultats soulignent que plus le volume prélevé est grand, plus l'exactitude est bonne et que l'intervalle de précision  $\pm 5\%$  n'est atteint que pour des volumes supérieurs à 3 mL (Figure 13).



**Figure 13** - Distribution (moyenne  $\pm$  écart-type) des exactitudes obtenues avec les réglages adaptés pour l'ensemble des préparations (n=198)

A l'inverse de nos résultats, tout en utilisant les réglages d'usine du robot, Jobard *et al.* n'ont pas constaté de différence entre les formulations aqueuse et moussante. Cependant, il est à

noter que la solution moussante qu'ils ont utilisée était à une concentration en polysorbate 80 de 0,06% (v/v), bien inférieure à la nôtre.

Ainsi, même si le fournisseur annonce le robot KIRO® Oncology capable de manipuler n'importe quelle formulation avec les réglages d'usine tout en atteignant les exactitudes précédemment citées, nos résultats suggèrent que ces réglages ne permettent pas d'obtenir des exactitudes acceptables et répétables avec certaines formulations à risque.

Par conséquent, dans le but d'augmenter le nombre de spécialités pharmaceutiques utilisables avec le robot, nous avons décidé, en collaboration avec le fournisseur, de créer des réglages adaptés à ces formulations.

3 paramètres sont réglables:

- La vitesse de retrait du piston pour le prélèvement de la dose
- Le temps d'attente dans le flacon avant retrait de l'aiguille
- La vitesse de poussée du piston pour l'injection de la dose dans la poche

**Tableau 7** - Informations semi-quantitatives sur l'ajustement des réglages en fonction des formulations

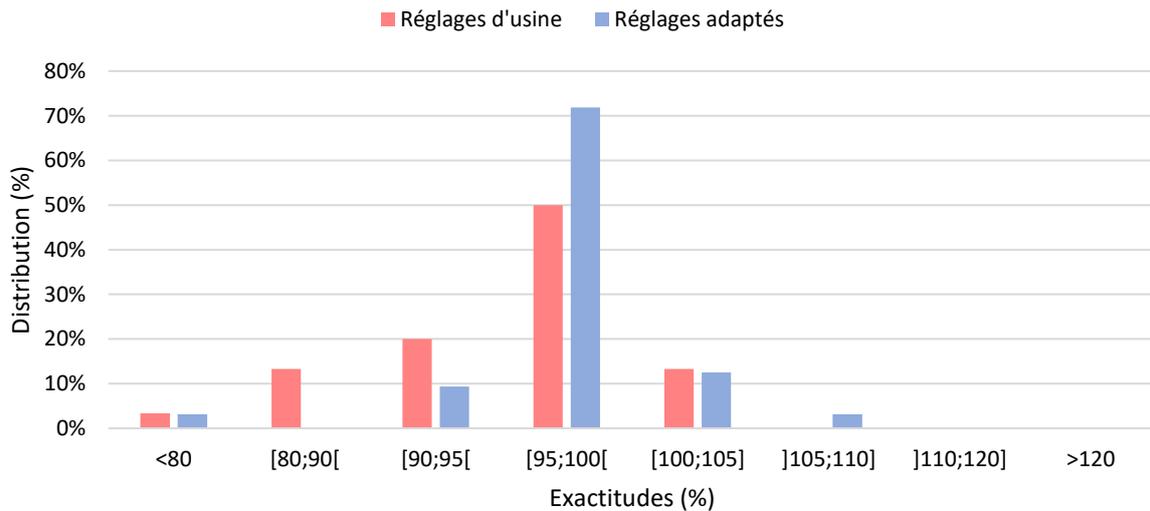
	<b>Solution aqueuse</b>	<b>Solution hydro-alcoolique</b>	<b>Solutions visqueuses</b>	<b>Emulsion lipidique</b>	<b>Solution moussante</b>
<b>Vitesse de prélèvement</b>	↔	↔	↓ (---)	↔	↓ (--)
<b>Temps d'attente</b>	↔	↔	↑ (+++)	↔	↑ (++)
<b>Vitesse d'injection</b>	↔	↔	↓ (---)	↔	↔

↔ = réglage d'usine inchangé, ↓ = diminution, ↑ = augmentation

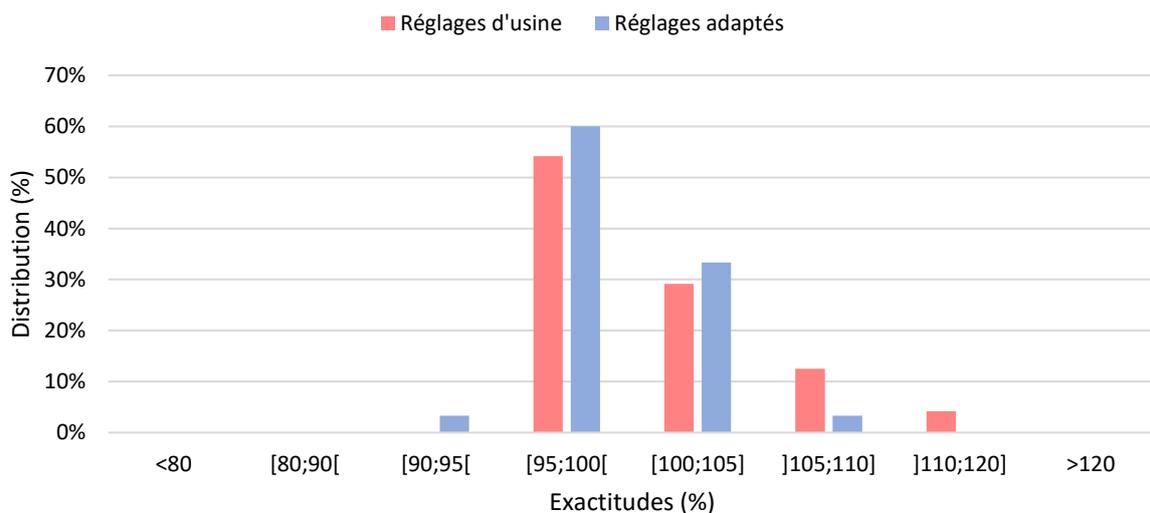
Seules les solutions visqueuses et moussantes ont bénéficié de réglages adaptés dans la mesure où les réglages d'usine sont apparus adéquats pour les autres formulations.

La mise en place de réglages adaptés aux formulations les plus à risque (solutions visqueuses et moussantes) a permis d'obtenir de meilleures exactitudes (Figure 14 et Figure 15), sauf pour la solution de glucose 50% (Figure 16). Ce problème semble plus lié à la

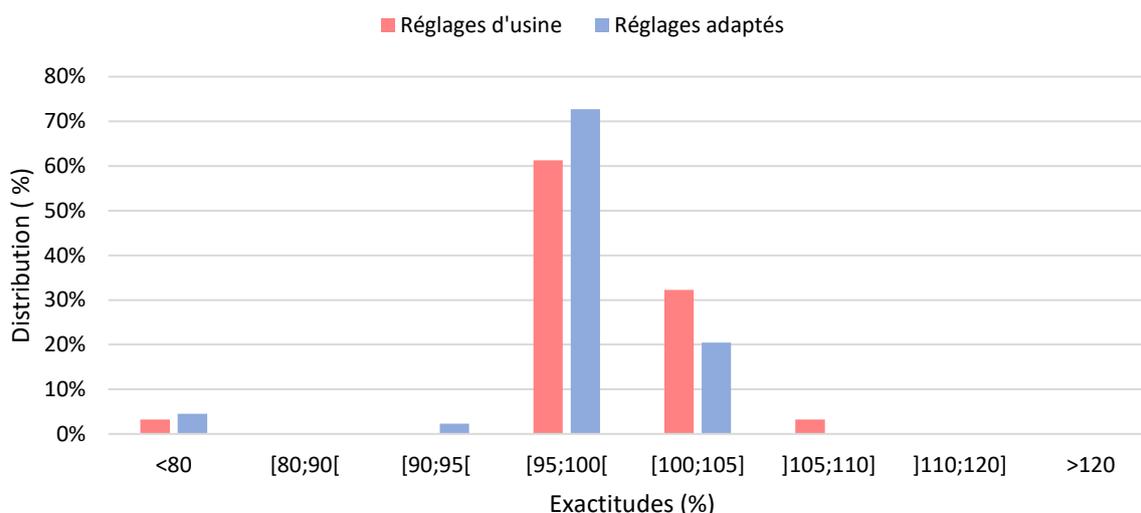
présence de glucose qu'à la viscosité de la solution dans la mesure où la viscosité de la solution de glucose 50% (8mP.s [69]) est bien inférieure à celle de la formulation « paclitaxel-like » (27 mP.s [70]) et pour qui les réglages sont apparus adéquats. Ce résultat souligne le fait que, malgré les réglages mis en place, le robot est inadapté pour la préparation de mélanges de nutrition parentérale à forte concentration en glucose (50 à 70% [71]).



**Figure 14** - Comparaison des distributions d'exactitudes obtenues avec la solution visqueuse avec tensio-actif en fonction des réglages



**Figure 15** - Comparaison des distributions d'exactitudes obtenues avec la solution moussante en fonction des réglages



**Figure 16** - Comparaison des distributions d'exactitudes obtenues avec la solution visqueuse sans tensio-actif en fonction des réglages

Pour conclure, l'utilisation de solutions excipiendaires modèle a permis d'identifier les formulations les plus à risque et de développer des réglages adaptés à ces dernières dans le but de les appliquer aux spécialités pharmaceutiques utilisées par la suite en fonction de leur composition et de leur comportement.

### **3.2 IMPACT DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**

#### **a) Matériel et méthode**

Après avoir analysé les différents problèmes rencontrés en fonction des spécialités pharmaceutiques manipulées, les différents réglages paramétrables (aqueux/visqueux/moussant, type et nombre d'agitations, etc.) ont été programmés pour chaque spécialité pharmaceutique. Les paramétrages logiciels des différentes spécialités pharmaceutiques sont présentés dans le Tableau 8 et dans le Tableau 9.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité de ces paramétrages. Pour cela, les données de production journalière réalisée sur une période de 14 mois ont été analysées. Les exactitudes obtenues pour l'étape de reconstitution et celles obtenues pour l'étape de prélèvement de dose ont été rapportées pour chaque spécialité pharmaceutique. Les spécialités pharmaceutiques analysées sont présentées dans le Tableau 10 et dans le Tableau 11.

**Tableau 8** - Paramétrages logiciels des spécialités pharmaceutiques « anticorps monoclonaux »

Spécialité pharmaceutique	Présentation	Dosage	Reconstitution		Extraction	
			Problème rencontré	Solution mise en place	Problème rencontré	Solution mise en place
<b>Bévacizumab (AVASTIN®)</b>	Solution prête à l'emploi	400mg/16mL	NA	NA		
<b>Infliximab (REMICADE® et INFLECTRA®)</b>	Poudre à reconstituer	100mg/10mL EPPI	Moussant + Dénaturation des protéines ?	Agitations lentes par retournement	Moussant + Dénaturation des protéines ?	Paramètres « Moussant » (extraction lente et injection lente)
<b>Nivolumab (OPDIVO®)</b>	Solution prête à l'emploi	100mg/10mL	NA	NA		
<b>Rituximab SC (MABTHERA®)</b>	Solution prête à l'emploi	1400mg/11,7mL	NA	NA		
<b>Rituximab IV (MABTHERA®)</b>	Solution prête à l'emploi	500mg/50mg	NA	NA	Mauvais volume de solvant (extrait ou ajouté) calculé par l'intermédiaire de l'interface KiroSoft®-Chimio®	Changement du paramétrage dans le logiciel Chimio®

NA = non applicable

**Tableau 9** - Paramétrages logiciels des spécialités pharmaceutiques « anti-infectieux »

Spécialité pharmaceutique	Présentation	Dosage	Reconstitution		Extraction	
			Problème rencontré	Solution mise en place	Problème rencontré	Solution mise en place
<b>Aciclovir (ACICLOVIR MYLAN® et ZOVIRAX®)</b>	Poudre à reconstituer	500mg/20mL EPPI	-	-	-	-
<b>Caspofungine (CANCIDAS®)</b>	Poudre à reconstituer	50mg/10,5mL EPPI	-	-	Moussant	Paramètres « Moussant » (extraction lente et injection lente)
		70mg/10,5mL EPPI	-	-		
<b>Ceftazidime (CEFTAZIDIME MYLAN® et CEFTAZIDIME PANPHARMA®)</b>	Poudre à reconstituer	500mg/12,5mL NaCl	Reconstitution difficile	Reconstitution anticipée (quelques minutes avant)		Paramètres « Aqueux »
<b>Daptomycine (CUBICIN®)</b>	Poudre à reconstituer	350mg/7mL NaCl	Reconstitution difficile (+++)	Reconstitution anticipée (1-2 heures avant) + Agitations par retournements	Moussant (+++)	Paramètres « Moussant » (extraction lente et injection lente)
		500mg/10mL NaCl	Reconstitution difficile (+++)	Reconstitution anticipée (1-2 heures avant) + Agitations par retournements		
			Rejet de flacons (saturation du filtre du spike ?)	Utilisation du dosage 350mg/7mL		
<b>Micafungine (MYCAMINE®)</b>	Poudre à reconstituer	50mg/5mL NaCl	Rejet de flacons (débit de la pompe trop élevé ?)	Aucune	Moussant	
		100mg/10mL NaCl	Rejet de flacons (saturation du filtre du spike ? taille des flacons ?)	Aucune		
<b>Voriconazole (VFEND®)</b>	Poudre à reconstituer	200mg/19mL NaCl	Reconstitution difficile	80 agitations par cisaillement		Paramètres « Aqueux »

## b) Résultats

### i. Reconstitution des flacons

5003 reconstitutions ont été analysées. L'exactitude moyenne générale était de 101,48% avec un écart-type de 2,33%.

La distribution des exactitudes est présentée dans le Tableau 10 et dans l'Annexe 9.

**Tableau 10** - Exactitudes obtenues pour l'étape de reconstitution des flacons en fonction des spécialités pharmaceutiques

	Nombre de flacons reconstitués	Moyenne ± Ecart-type (%)	Distribution des exactitudes (%)		
			<98%	[98%;105%]	>105%
<b>Total</b>	5003	101,48 ± 2,33	1,5	98,1	0,4
<b>Aciclovir 500 mg (Mylan®)</b>	1306	101,68 ± 1,52	0,2	99,5	0,3
<b>Aciclovir 500 mg (Zovirax®)</b>	385	101,88 ± 1,10	0,5	99,0	0,5
<b>Caspofungine 50 mg (Cancidas®)</b>	184	102,95 ± 0,92	0	100,0	0
<b>Caspofungine 70 mg (Cancidas®)</b>	65	102,83 ± 2,00	1,5	98,5	0
<b>Ceftazidime 500 mg (Mylan®)</b>	76	101,89 ± 1,64	0	100,0	0
<b>Ceftazidime 500 mg (Panpharma®)</b>	31	102,16 ± 1,92	6,5	93,5	0
<b>Daptomycine 350 mg (Cubicin®)</b>	564	100,83 ± 2,72	4,3	95,2	0,5
<b>Daptomycine 500 mg (Cubicin®)</b>	254	100,95 ± 6,28	9,1	90,2	0,8
<b>Infliximab 100 mg (Inflectra®)</b>	264	101,26 ± 2,33	3,8	95,5	0,8
<b>Infliximab 100 mg (Remicade®)</b>	1664	101,27 ± 1,60	0,4	99,3	0,2
<b>Micafungine 50 mg (Mycamine®)</b>	138	102,15 ± 1,63	0,7	97,1	2,2
<b>Micafungine 100 mg (Mycamine®)</b>	14	96,13 ± 8,69	28,6	71,4	0
<b>Voriconazole 200 mg (Vfend®)</b>	58	102,53 ± 1,49	0	100,0	0

Ainsi, 97 flacons (1,9%) ont été rejetés par le robot et par conséquent inutilisables du fait d'une exactitude de reconstitution hors des marges d'acceptabilité (98%;105%).

Les spécialités pharmaceutiques pour lesquelles la reconstitution était la moins correcte étaient :

- Ceftazidime Panpharma® (ceftazidime) 500 mg (6,5% de flacons rejetés)
- Cubicin® (daptomycine) 500mg (9,8% de flacons rejetés)
- Mycamine® (micafungine) 100 mg (28,6% de flacons rejetés)

## ii. Prélèvement de dose

3403 préparations ont été analysées. L'exactitude moyenne générale était de 99,32% avec un écart-type de 2,42%.

La distribution des exactitudes est présentée dans le Tableau 11 et dans l'Annexe 10.

Les spécialités pharmaceutiques pour lesquelles l'exactitude de prélèvement de dose était plus fréquemment que les autres inférieure à la limite basse étaient :

- Cubicin® (daptomycine) 350 mg et 500mg (6,9% et 4,1% des préparations)
- Mycamine® (micafungine) 50 mg et 100 mg (16,5% et 20,0% des préparations)

La spécialité pharmaceutique pour laquelle l'exactitude de prélèvement de dose était plus fréquemment que les autres supérieure à la limite haute était :

- Ceftazidime Panpharma® (ceftazidime) 500 mg (1,7% des préparations)

**Tableau 11** - Exactitudes obtenues pour l'étape de prélèvement de dose en fonction des spécialités pharmaceutiques

	Nombre de préparations réalisées	Moyenne ± Ecart-type (%)	Distribution des exactitudes (%)							
			<80%	[80%;90%[	[90%;95%[	[95%;100%[	[100%;105%]	]105%;110%]	]110%;120%]	>120%
<b>Total</b>	3403	99,32 ± 2,42	0,2	0,6	1,4	61,8	36,0	0	0	0
Aciclovir 500 mg (Mylan®)	839	99,68 ± 1,98	0,2	0,2	0,6	54,4	44,6	0	0	0
Aciclovir 500 mg (Zovirax®)	350	99,30 ± 1,11	0	0	0,3	71,7	28,0	0	0	0
Bévacizumab 400 mg (Avastin®)	328	99,97 ± 1,12	0	0	0,3	52,4	47,3	0	0	0
Caspofungine 50 mg (Cancidas®)	176	98,93 ± 0,86	0	0	0	97,2	2,8	0	0	0
Caspofungine 70 mg (Cancidas®)	64	98,69 ± 0,94	0	0	0	96,9	3,1	0	0	0
Ceftazidime 500 mg (Mylan®)	127	98,31 ± 1,53	0	0	3,1	90,6	6,3	0	0	0
Ceftazidime 500 mg (Panpharma®)	59	100,56 ± 3,77	0	3,4	0	37,3	57,6	0	1,7	0
Daptomycine 350 mg (Cubicin®)	245	98,12 ± 4,21	0,8	3,7	2,4	81,6	11,4	0	0	0
Daptomycine 500 mg (Cubicin®)	170	98,54 ± 2,74	0,6	1,2	2,4	81,2	14,7	0	0	0
Daratumumab 400 mg (Darzalex®)	4	99,87 ± 0,72	0	0	0	75,0	25,0	0	0	0
Infliximab 100 mg (Inflectra®)	67	100,46 ± 1,37	0	0	0	22,4	77,6	0	0	0
Infliximab 100 mg (Remicade®)	423	100,18 ± 2,60	0,2	0,9	0,7	26,7	71,4	0	0	0
Micafungine 100 mg (Mycamine®)	10	96,20 ± 0,95	0	0	20,0	80,0	0	0	0	0
Micafungine 50 mg (Mycamine®)	133	96,15 ± 4,24	0,8	0	15,8	83,5	0	0	0	0
Nivolumab 100 mg (Opdivo®)	217	99,50 ± 1,08	0	0	0	72,8	27,2	0	0	0
Rituximab IV 500 mg (Mabthera IV®)	78	101,13 ± 0,98	0	0	0	7,7	92,3	0	0	0
Rituximab SC 1400mg (Mabthera SC®)	73	98,01 ± 0,71	0	0	0	98,6	1,4	0	0	0
Voriconazole 200 mg (Vfend®)	44	99,38 ± 1,01	0	0	0	75,0	25,0	0	0	0

### c) Discussion

A l'heure actuelle, 18 spécialités pharmaceutiques ont été testées et sont utilisables sur le robot parmi lesquelles 13 sont des poudres à reconstituer. Le robot KIRO® Oncology est ainsi capable de manipuler avec précision (98,1% des reconstitutions dans l'intervalle [98%;105%] et 97,8% des préparations dans l'intervalle [95%;105%]) une grande variété de médicaments incluant des anticorps monoclonaux et des anti-infectieux. Ces résultats sont comparables à des études menées précédemment par d'autres centres utilisant d'autres robots. Par exemple, Masini *et al.* [30] rapportent 96,27% de préparations dans l'intervalle  $\pm 5\%$  avec l'APOTECACHemo contre 99,65% pour Schoening *et al.* [5] avec le PharmaHelp. Cependant, certaines spécialités pharmaceutiques semblent engendrer plus de problèmes.

#### i. Reconstitution des flacons

Les dosages les plus importants de Mycamine® (100 mg) et Cubicin® (500 mg) ont plus fréquemment que les autres une exactitude de reconstitution inférieure à la limite basse paramétrée. Ceci est probablement lié au fait que le volume de reconstitution de ces flacons est relativement important par rapport à leur taille ce qui entraîne une saturation du filtre du spike et l'incapacité par la suite du robot d'injecter le bon volume. En effet, ce problème est beaucoup moins retrouvé avec les dosages les plus faibles de Mycamine® (50 mg) et de Cubicin® (350 mg) car, malgré des flacons de taille identique aux plus grands dosages, le volume de reconstitution nécessaire est plus faible.

A l'inverse, la Mycamine® 50 mg est la spécialité pour laquelle l'exactitude de reconstitution est le plus fréquemment supérieure à la limite haute paramétrée. Ceci est probablement lié au fait que le débit de la pompe est trop important pour obtenir précisément le volume de reconstitution qui est très faible (5 mL). Malheureusement, pour le moment, le débit de la pompe est standardisé et non ajustable à chaque spécialité pharmaceutique.

#### ii. Prélèvement de dose

La Mycamine® et le Cubicin® ont plus fréquemment que les autres une exactitude de prélèvement de la dose inférieure à la limite basse paramétrée. Concernant le Cubicin®, ce problème est lié à l'épaisseur du septum du flacon qui empêche l'aiguille de le traverser correctement à chaque fois. Pour la Mycamine®, à cause de son caractère moussant et du faible volume de reconstitution de chaque flacon, le robot est incapable de drainer entièrement le flacon alors que le volume restant représente une quantité non négligeable.

A l'inverse, la Ceftriaxone Panpharma® est la spécialité pour laquelle l'exactitude de reconstitution est le plus fréquemment supérieure à la limite haute paramétrée. Ceci est probablement lié au fait que les flacons reconstitués sont fortement surpressurisés ce qui aboutit au prélèvement d'un volume supérieur, d'autant plus pour les doses pédiatriques qui représentent de faibles volumes.

Ainsi, même si le robot est capable de manipuler une grande variété de compositions excipients, chaque spécialité pharmaceutique doit être qualifiée avant d'être utilisée en production réelle dans la mesure où le conditionnement (taille des flacons, épaisseur du septum, pression du flacon reconstitué, etc.) peut aisément avoir un impact sur les performances du robot.

En lien avec les bornes d'exactitudes programmées par le fournisseur pour l'étape de reconstitution (98%;105%), le robot tend à légèrement surremplir les flacons (exactitude moyenne générale de 101,48%). En effet, indépendamment du volume réellement ajouté dans le flacon, le robot utilise dans ses calculs pour l'étape de prélèvement de dose le volume théorique de reconstitution. Ainsi, pour éviter tout problème durant l'étape de prélèvement de dose, c'est-à-dire un volume de reconstitution inférieur à celui attendu, la limite inférieure des exactitudes acceptées est plus stricte (-2%) que la limite supérieure (+5%), ce qui aboutit la plupart du temps à un surremplissage des flacons.

Concernant l'étape de prélèvement de dose, le robot tend à légèrement sous-doser les préparations (exactitude moyenne générale de -99,32%). En effet, ceci est lié au fait que le robot s'accorde 3 tentatives par flacon pour prélever la dose attendue, mais, dès que l'exactitude est dans l'intervalle  $\pm 5\%$ , le robot valide la dose et continue la préparation.

Pour résumer, le surremplissage des flacons couplé à un prélèvement de dose légèrement inférieure à celle attendue aboutit à un sous-dosage des préparations finales tout en restant dans un intervalle d'exactitude acceptable.

Iwamoto *et al.* ont réalisé une approche similaire pour évaluer les performances du robot APOTECACHemo® en production réelle en analysant 3192 préparations concernant 34 spécialités pharmaceutiques différentes. Ils ont rapporté un taux de préparations avec une exactitude hors de l'intervalle  $\pm 5\%$  de 0,7% et ont également noté une tendance générale du robot à légèrement sous-doser les préparations finies avec une déviation moyenne négative [11].

Au-delà de l'évaluation des performances du robot en termes d'exactitudes, un autre aspect fondamental à déterminer pour la sécurité et la qualité des produits finis est le respect de l'intégrité des molécules les plus fragiles que sont les anticorps monoclonaux. En effet, de par leur structure protéique, ces derniers représentent des principes actifs très fragiles dont le process robotisé ne doit pas affecter leur structure complexe (primaire, secondaire et tertiaire). De ce fait, l'utilisation de réglages adaptés (i.e. débit de la pompe de reconstitution pas trop élevé, type et nombre d'agitations, vitesse de prélèvement de la dose) à ces molécules est essentielle. Par exemple, Peters *et al.* [72] ont notamment montré pour 3 anticorps monoclonaux (infiximab, bévacizumab et trastuzumab) qu'une aspiration/injection trop rapide, que la répétition de cycles d'aspiration/injection ou que l'agitation trop vigoureuse de solutions reconstituées aboutissaient à une augmentation du nombre d'agrégats protéiques. Ils ont cependant démontré par diverses méthodes analytiques (e.g. spectroscopie UV/visible, diffusion dynamique de la lumière, etc.) que la fabrication de préparations d'anticorps monoclonaux était réalisable avec leur robot, l'i.v. Station® (Health Robotics), s'il était programmé en adéquation avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). D'après eux, si le système robotisé est utilisé dans de telles conditions, il permet d'obtenir un process plus reproductible qu'une production manuelle qui ne respecte pas forcément strictement le RCP en lien avec les contraintes de temps, la différence d'expérience entre manipulateurs et la différence de formation.

### **3.3 SYNTHÈSE**

A la suite d'une longue période de qualification nécessitant des modifications des paramètres d'usine et le paramétrage de chaque spécialité pharmaceutique utilisée, le robot KIRO® Oncology est à présent adapté pour la production d'une large variété de médicaments injectables de manière fiable et reproductible. Les quelques problèmes rapportés ont en fait été retrouvés de manière isolée avec certaines spécialités pharmaceutiques, ce qui met bien en évidence l'impact que le conditionnement et la composition peuvent avoir sur les performances du robot et la nécessité de qualifier chaque spécialité avant son utilisation en production réelle.

#### **4. EVALUATION DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE**

##### **a) Matériel et méthode**

Le but de ce travail était d'évaluer de manière semi-quantitative l'impact de la pression interne des flacons et de la composition excipiendaire sur le risque de contamination chimique.

Pour cela, 5 formulations placebos ont été utilisées. Elles comprenaient :

- Une solution aqueuse prête à l'emploi
- Une poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse, flacon en dépression
- Une poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse, flacon en surpression
- Une solution visqueuse prête à l'emploi
- Une solution à diluer sous forme de solution moussante

Les compositions excipiendaires testées étaient les formulations précédemment évaluées les plus à risque, à savoir une solution moussante et une solution visqueuse.

Pour la pression interne des flacons, 2 spécialités pharmaceutiques (aciclovir Mylan® et ceftazidime Mylan®) ont été utilisées respectivement comme flacons en dépression (-950 mBar) et surpression (+300 mBar) après avoir mesuré à l'aide de manomètres la pression interne de différents flacons utilisés en production réelle.

La composition des différentes formulations est présentée dans l'Annexe 11.

La contamination chimique a été révélée en utilisant un traceur fluorescent, à savoir de la quinine à une concentration de 1 g/L activée par de l'acide sulfurique 5% (v/v). Bien que l'agent fluorescent le plus largement employé dans les protocoles d'évaluation de la contamination chimique soit la fluorescéine, l'utilisation de quinine a été préférée car elle est facilement nettoyable avec une solution de NaCl 0,9%.

La quinine a été ajoutée dans la poche de diluant pour évaluer le procédé dans son intégralité (i.e. reconstitution des flacons et prélèvement de dose) sauf pour les solutions aqueuse et visqueuse prêtes à l'emploi.



Reconstitution des flacons (poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse)



Prélèvement de dose (solution moussante)

**Figure 17** - Photographies illustrant les 2 étapes étudiées pour l'évaluation de la contamination chimique

Pour chaque condition, 2 préparations différentes ont été réalisées 4 fois en utilisant les paramètres adaptés préalablement déterminés pendant la phase de validation des exactitudes :

- Seringue 20 mL BD Plastipak® (Becton Dickinson, USA) comme produit fini remplie avec 10 mL de produit.
- Poche de glucose 5% Viaflo® 100 mL (Baxter, USA) remplie avec 25 mL de produit en utilisant une seringue de transfert de 60 mL BD Plastipak® (Becton Dickinson, USA).

Une détermination semi-quantitative (nombre et taille des spots fluorescents) a été réalisée en utilisant une lampe UV (395-410 nm) en comparaison au témoin négatif réalisé préalablement.

### **b) Résultats**

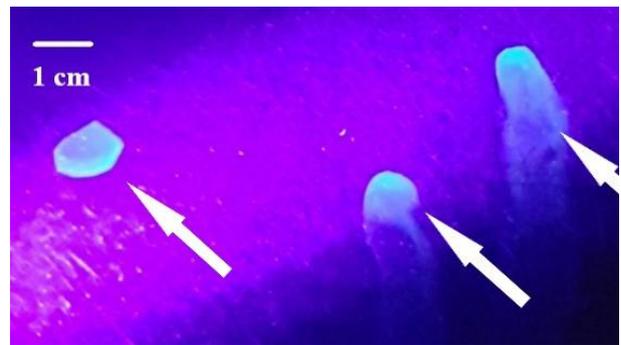
Les spots de fluorescence ont principalement été retrouvés sur les surfaces de travail, sur les adaptateurs de flacons et dans les poubelles (spike qui goutte) (Annexe 12). La zone de reconstitution du robot est apparue la plus contaminée, en particulier avec les formulations « worst case », à savoir la solution moussante (>75 gouttelettes sur la surface de travail) et les

flacons en surpression (3 contaminations >5 mm). A l'inverse, les surfaces de la zone de prélèvement de la solution étaient très faiblement contaminées.

Sur les 40 produits finis réalisés, les surfaces extérieures n'ont pas été contaminées quelle que soit la formulation manipulée à l'exception d'une seringue produite à partir d'un flacon en surpression.



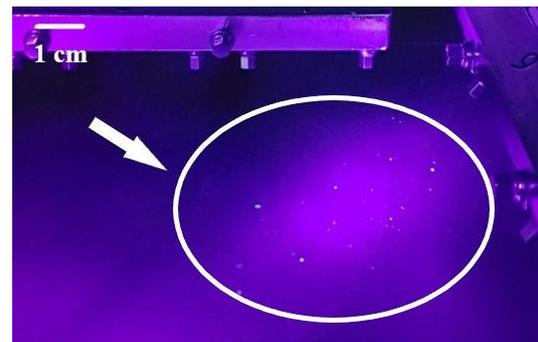
Solution aqueuse de référence



Flacons surpressurisés



Flacons dépressurisés

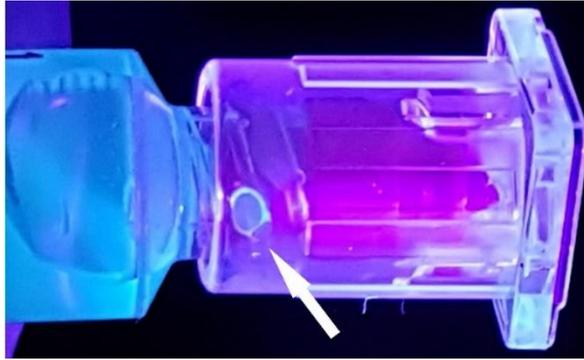


Solution moussante



Solution visqueuse

**Figure 18** - Photographies des contaminations des surfaces de travail observées en manipulant les différentes formulations placebos fluorescentes



**Figure 19** - Photographie de la seringue produit fini contaminée en manipulant les flacons surpressurisés



**Figure 20** - Photographie du goutte à goutte observé au niveau du spike

### c) Discussion

Une approche similaire d'analyse semi-quantitative de la contamination chimique avec des solutions fluorescentes a été réalisée par Ayadi *et al.* pour comparer la contamination obtenue au cours d'un procédé manuel et celle obtenue au cours d'un procédé robotisé en utilisant le robot KIRO® Oncology [17]. Ils ont rapporté un seul produit fini contaminé pour le procédé robotisé contre 16 pour le procédé manuel. Ils ont cependant constaté une potentielle exposition de l'opérateur en cas de dysfonctionnement du robot (poche percée).

Nos résultats, en accord avec ces derniers., ne retrouvent qu'une seringue de produit fini contaminée. Bien que des contaminations aient été observées sur l'intérieur des poubelles, les adaptateurs et les surfaces de travail, ces dernières doivent être distinguées d'une

contamination des produits finis. Concernant les poubelles, elles permettent d'assurer un système clos que l'opérateur n'a, en théorie, jamais besoin de manipuler. En ce qui concerne les surfaces de travail et les adaptateurs, ils sont quotidiennement nettoyés par un nettoyage manuel suivi de l'auto-nettoyage permettant ainsi de limiter le transfert de contaminants à l'extérieur du robot.

Comme l'on pouvait s'y attendre, concernant les caractéristiques des spécialités pharmaceutiques utilisées, les flacons surpressurisés et la solution moussante sont plus à risque que les autres. En ce qui concerne la solution moussante, la contamination chimique se produit au cours de l'étape de reconstitution des flacons alors que pour les flacons surpressurisés, elle se produit durant l'étape de reconstitution des flacons mais également sous le carrousel des flacons retournés.

Comme dit précédemment, la zone de reconstitution est apparue la plus contaminée, en particulier avec les formulations « worst case », à l'inverse des surfaces de la zone de prélèvement de la solution qui étaient très faiblement contaminées. Cette différence s'explique par le fait que le paramétrage du robot en fonction du produit n'a été possible que pour l'opération de prélèvement mais pas pour l'opération de reconstitution.

A l'inverse de nos résultats, Ayadi *et al.* ont principalement rapporté des contaminations de la zone de prélèvement alors qu'aucune contamination n'a été constatée pour la zone de reconstitution. Cela souligne une fois de plus l'efficacité de nos réglages adaptés à chaque formulation pour l'étape de prélèvement de la dose. Concernant les différences observées pendant l'étape de reconstitution des flacons, cela peut être expliqué par les « worst case » conditions (pression et composition excipiendaire) choisies dans notre protocole.

Pour résumer, la préparation robotisée à l'aide du robot KIRO® Oncology permet de sécuriser le circuit des médicaments injectables sur l'aspect de la contamination chimique aussi bien pour les opérateurs, le personnel infirmier et le patient avec une contamination des produits finis bien inférieure à celle obtenue par un process manuel.

Notre travail démontre toutefois la nécessité de paramétrer le robot pour chaque spécialité pharmaceutique utilisée. Une marge de progression est encore attendue de la part du fournisseur pour sécuriser l'étape de reconstitution.

Malgré le paramétrage du robot, l'absence totale de contamination est impossible, notamment en considérant la contamination externe initiale des flacons [73] et, par conséquent, un procédé de nettoyage efficace et validé est nécessaire [16].

L'efficacité de l'auto-nettoyage du robot KIRO® Oncology envers la contamination chimique a déjà été étudiée par d'autres centres. En effet, Tamés *et al.* ont montré en 2014 que l'auto-nettoyage réduisait la contamination chimique initiale du robot de plus de 90% [61]. Cependant, à cette époque, le système d'auto-nettoyage utilisait un mélange d'une solution désinfectante (peroxyde d'hydrogène 0,02% et acide peracétique 0,0016%) et d'une solution alcaline détergente (KOH 0,025%, EDTA 0,1% et silicate de potassium 0,075%). Par la suite, Creus *et al.* ont testé 4 solutions différentes et ont constaté que l'auto-nettoyage avec 10 litres d'eau stérile suivis de 5 litres contenant une solution désinfectante (peroxyde d'hydrogène 0,02% et acide peracétique 0,0016%) apparaissait plus efficace que le mélange des solutions désinfectante et détergente, notamment sur les sels de platine [60]. Depuis cette étude menée en 2015, Kiro Grifols a modifié le système d'auto-nettoyage de son robot et utilise cette solution.

## **5. VALIDATION DU CONTROLE QUALITE « IN PROCESS »**

### **5.1 EVALUATION DE LA FIABILITE DU CONTROLE GRAVIMETRIQUE**

#### **a) Matériel et méthode**

24 poches d'aciclovir (Zovirax® 500mg, GlaxoSmithKline, Royaume-Uni, lot 17D22G61) ont été préparées. L'aciclovir a été choisi comme médicament test pour son faible coût et parce qu'il se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer permettant d'évaluer le procédé dans son intégralité en incluant l'étape de reconstitution et l'étape de prélèvement de dose.

Les différentes concentrations théoriques en aciclovir ont été calculées à chaque étape :

- Dans les flacons après reconstitution : permet d'évaluer l'étape de reconstitution des flacons (Annexe 13).
- Dans la poche après ajout de la dose en tenant compte de la reconstitution précédemment réalisée : permet d'évaluer indépendamment l'étape de prélèvement de dose (Annexe 14).
- Dans la poche après ajout de la dose si la reconstitution avait été parfaitement exacte : permet d'évaluer le procédé dans son intégralité (reconstitution des flacons et prélèvement de dose) (Annexe 15).

Pour calculer ces concentrations théoriques, les données suivantes ont été utilisées :

- Quantité théorique d'aciclovir présente dans les flacons (500 mg)
- Volume théorique de reconstitution (20 mL)
- Volume/quantité théorique ajouté(e) dans la poche (16 mL équivalent à 400 mg)
- Volume initial de chaque poche de NaCl déterminé par méthode gravimétrique (de 107,41 à 109,79 mL)

En parallèle, les concentrations en aciclovir ont été mesurées dans les flacons et dans les poches par méthode analytique HPLC/UV-VIS. Les valeurs ont par la suite été corrigées en fonction du taux de pureté du lot d'aciclovir communiqué par le fournisseur (100,5%).

Le système de chromatographie liquide (Dionex Thermoline, Fisher Scientific, Allemagne) était équipé d'une pompe haute pression (UltiMate 3000), d'un échantillonneur automatique

(UltiMate 3000) et d'un DAD (détecteur à barrettes de diodes) (UltiMate 3000) avec une longueur d'onde programmée à 255 nm.

Une colonne ProntoSIL 20-3-C18, particules de taille 3.0 µm, 50 x 4.0 mm (Bischoff Chromatography, Allemagne) a été utilisée comme phase stationnaire.

La phase mobile utilisée était un mélange d'eau (50%) (eau ultrapure pour HPLC produite en utilisant un système de filtration Aquadem® EFP 310, Veolia Water STI, Antony, France) et d'acétonitrile (50%) (HPLC-S gradient grade acétonitrile, Biosolve, France) avec un débit de 1,30 mL/min.

La méthode analytique a préalablement été validée selon les normes Q2(R1) ICH [74].

Pour finir, les concentrations mesurées dans les flacons et dans les poches ont été comparées aux concentrations théoriques attendues calculées pour chacune des 24 préparations.

### **b) Résultats**

Pour l'étape de reconstitution, la différence moyenne observée était de -2,01% avec une différence maximale de -3,69%.

Pour l'étape de prélèvement de dose, la différence moyenne observée était de -1,86% avec une différence maximale de -4,56%.

Pour le procédé dans son intégralité, la différence moyenne observée était de -3,83% avec une différence maximale de -6,67%.

**Tableau 12** - Résultats synthétiques de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique

	<b>Différence moyenne (%)</b>	<b>Ecart-type (%)</b>	<b>Différence minimale (%)</b>	<b>Différence maximale (%)</b>
<b>Reconstitution du flacon</b>	-2,01%	1,11%	0,17%	-3,69%
<b>Prélèvement de dose</b>	-1,86%	1,32%	-0,17%	-4,56%
<b>Procédé dans son intégralité</b>	-3,83%	1,35%	-0,43%	-6,67%

L'Annexe 16, l'Annexe 17 et l'Annexe 18 présentent les résultats détaillés.

### c) Discussion

Ce travail avait pour but de s'assurer de la fiabilité de la méthode gravimétrique utilisée mais également de vérifier l'exactitude des produits finis obtenus à la suite d'étapes multiples. En effet, bien que le fournisseur annonce des exactitudes de  $-2\%/+5\%$  pour l'étape de reconstitution et de  $-5\%/+5\%$  pour l'étape de prélèvement de dose, cela ne signifie pas que l'exactitude sur produit fini sera de l'ordre de  $-5\%/+5\%$ . Prenons l'exemple d'une spécialité pharmaceutique disponible sous la forme d'une poudre à reconstituer avec 10 mL de solvant par flacon de 100 mg et pour laquelle une dose de 50 mg est prescrite (correspondant à un volume de 5 mL à prélever). Si le robot reconstitue le flacon avec une exactitude de  $+5\%$  et qu'il prélève la solution avec une exactitude de  $-5\%$ , l'exactitude sur produit fini est de l'ordre de  $-9,53\%$ .

D'après nos résultats, les marges d'acceptabilité programmées permettent d'obtenir une exactitude moyenne des produits finis de l'ordre de  $-4\%$  avec une différence maximale de  $-6,67\%$ . Ces résultats, en adéquation avec l'incertitude acceptée pour un procédé manuel (communément de  $-10\%$  [75]), permettent de valider la substitution d'un contrôle analytique sur produit fini par le contrôle gravimétrique « in process » [76, 77]. Cette substitution, au-delà des bénéfices organisationnels qu'elle engendre (moins d'étapes à réaliser, moins de personnel nécessaire pour le contrôle, etc.), est capitale pour les molécules difficilement dosables représentées notamment par les anticorps monoclonaux [78]. Toutefois, nous prévoyons, dans le cadre d'une démarche qualité, de réaliser périodiquement et aléatoirement un contrôle analytique pour détecter toute dérive par rapport à la validation initiale du process.

Comme précédemment souligné, le robot tend à légèrement sous-doser les préparations finales en surremplissant les flacons et en prélevant un volume inférieur à celui attendu tout en restant dans l'intervalle d'acceptabilité programmé.

## 5.2 EVALUATION DE LA FIABILITE DES SYSTEMES DE RECONNAISSANCE

### a) Matériel et méthode

Des cycles fictifs ont été réalisés en chargeant dans le robot des références de matériel aussi ressemblantes que possible à celles demandées (e.g. des flacons de dosage différent de

la même spécialité pharmaceutique). L'ensemble des systèmes de reconnaissance a été évalué, à savoir :

- Reconnaissance photographique
- Lecteurs de codes-barres
- Lecteurs de codes datamatrix

Le matériel testé est présenté dans l'Annexe 19. Il comprenait :

- Des flacons
- Des poches de diluant
- Des dispositifs utilisés par le robot : aiguilles, seringues

Les essais pour lesquels les erreurs ont été détectées et ceux pour lesquels elles n'ont pas été détectées ont été comptabilisés.

### b) Résultats

Les lecteurs de codes-barres et de codes datamatrix ont reconnu 100% des erreurs concernant la substitution de flacons et de poches de solvant. Le système de reconnaissance photographique a reconnu 100% des erreurs concernant la substitution de flacons mais n'a pas systématiquement mis en évidence la substitution d'aiguilles (0% reconnu) et de seringues (20% reconnus) (Tableau 13).

**Tableau 13** - Résultats de l'évaluation de la fiabilité des systèmes de reconnaissance

Systèmes de reconnaissance	Matériel	Référence demandée	Référence testée	Nombre d'essais	Nombre d'erreurs détectées
Reconnaissance photographique	Seringue	BD® 3 mL	Medicina® 3 mL	5	4
		BD® 10 mL	Henke Sass Wolf® 10 mL	5	5
	Aiguille	BD Microlance 3® 20G 0.9 x 25 mm	BD Microlance 3® 18G 1.2 x 40 mm	4	0
	Flacon	Acyclovir Mylan® 500 mg	Acyclovir Mylan® 250 mg	5	5
		Cancidas® (caspofungine) 50 mg	Cancidas® (caspofungine) 70 mg	5	5
		Cubicin® (daptomycine) 500 mg	Cubicin® (daptomycine) 350 mg	5	5
Mycamine® (micafungine) 100 mg		Mycamine® (micafungine) 50 mg	5	5	
Lecteur codes datamatrix		Remicade® (infliximab) 100 mg	Inflectra® (infliximab) 100 mg	5	5
Lecteur codes-barres	Diluant	Poche NaCl 100 mL Viaflo®	Poche glucose 100 mL Viaflo®	5	5
		Poche NaCl 100 mL Viaflo®	Poche NaCl 50 mL Viaflo®	5	5

### c) **Discussion**

Les systèmes de reconnaissance du robot ont détecté la totalité des substitutions qui auraient pu avoir un impact sur la qualité du produit fini, à savoir la substitution de flacons qui pourrait aboutir à l'administration du mauvais principe actif ou de la mauvaise dose de principe actif ou bien la substitution d'une poche de diluant qui pourrait engendrer des problèmes de stabilité du principe actif (en fonction du volume et/ou du solvant). Ainsi, face au manque de fiabilité d'un double contrôle visuel qui ne permet pas de détecter 100% des erreurs [79], l'apport d'un système permettant de détecter la totalité des erreurs avec un impact potentiel sur la qualité du produit fini est capital.

A l'inverse, les systèmes de reconnaissance n'ont pas détecté les erreurs concernant les seringues ou les aiguilles. Cependant, bien que la substitution de ces dernières puisse éventuellement aboutir au prélèvement d'un volume inexact, elle ne pourrait en aucun cas avoir une conséquence sur la qualité du produit fini dans la mesure où elle serait détectée par le contrôle gravimétrique et la préparation serait rejetée si les exactitudes étaient hors des marges d'acceptabilité. Dans le pire des cas, une substitution d'aiguille ou de seringue pourrait uniquement engendrer des problèmes mécaniques et éventuellement aboutir à une interruption du cycle.

### **5.3 SYNTHESE**

Le contrôle gravimétrique « in process » couplé à l'identification des produits et à la traçabilité de chaque étape permet d'assurer la préparation du bon médicament, pour le bon patient, à la bonne dose.

## **6. IMPACT DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES SUR LA PRODUCTIVITE**

### **a) Matériel et méthode**

La production réelle réalisée en routine a été analysée sur une période de 3 mois. Chaque cycle au cours duquel une ou plusieurs préparations d'une même spécialité pharmaceutique ont été réalisées a été chronométré. Le temps par préparation en fonction de chaque spécialité pharmaceutique a ainsi pu être déterminé.

Ce temps incluait :

- Phase pré-process
- Phase automatisée
- Phase post-process

Il n'incluait pas :

- Opérations de démarrage
- Nettoyage (manuel et auto-nettoyage) quotidien

Seules les données des spécialités pour lesquelles au moins 3 valeurs de temps par préparation étaient disponibles ont été analysées.

### **b) Résultats**

519 préparations et 287 reconstitutions anticipées ont été analysées. Le temps moyen par préparation variait de 4 minutes 30 secondes pour le rituximab pour injection sous-cutanée (SC) et les faibles dosages d'aciclovir à plus de 20 minutes pour le rituximab pour injection intra-veineuse (IV). Le Tableau 14 présente les résultats détaillés par spécialité pharmaceutique.

Ainsi, par ordre de rapidité, on retrouve :

- Les solutions prêtes à l'emploi et les poudres à reconstituer avec une solubilisation rapide, ne nécessitant pas plus d'un flacon par préparation et avec les paramètres logiciels « aqueux » (rituximab SC, aciclovir 300 et 400 mg).
- Les solutions prêtes à l'emploi (bévacizumab, nivolumab) et les poudres à reconstituer avec une solubilisation rapide (caspofungine, micafungine) qui nécessitent des paramètres lents en lien avec leur formulation moussante.

- Les poudres à reconstituer avec une faible solubilité nécessitant une reconstitution anticipée des flacons avec une agitation douce et plusieurs flacons par préparation (daptomycine).
- Les poudres à reconstituer avec une bonne solubilité mais qui nécessitent une dissolution spécifique (plusieurs agitations douces et lentes dans le but d'éviter la formation de mousse et la dénaturation des protéines) et l'utilisation de plusieurs flacons par préparation (infiximab).
- Les préparations nécessitant l'ajout ou le retrait de solvant (rituximab IV).

**Tableau 14** - Données de productivité en fonction des spécialités pharmaceutiques

D.C.I.	Dose et volume	Forme pharmaceutique	Paramétrage logiciel	Contenant final	Nombre de préparations analysées	Temps par préparation		
						Moyenne	Ecart-type	
<b>Aciclovir</b> (MYLAN® et ZOVIRAX®)	<b>300 mg</b>	500 mg/20 mL NaCl	Poudre à reconstituer	Aqueux	Poche	90	4 min 45 s	43 s
	<b>400 mg</b>					82	5 min 08 s	30 s
	<b>800 mg</b>					12	6 min 30 s	10 s
	<b>1000 mg</b>					69	7 min 03 s	47 s
<b>Bévacizumab (AVASTIN®)</b>	400 mg/16 mL	Solution prête à l'emploi	Moussant	Poche	40	6 min 58 s	1 min 29 s	
<b>Caspofungine (CANCIDAS®)</b>	50 mg/10,5 mL EPPI 70 mg/10,5 mL EPPI	Poudre à reconstituer	Moussant	Poche	33	7 min 12 s	56 s	
<b>Ceftazidime (MYLAN® et PANPHARMA®)</b>	500 mg/12,5 mL NaCl	Poudre à reconstituer	Aqueux	Seringue	27	6 min 26 s	1 min 00 s	
<b>Daptomycine (CUBICIN®)</b>	<b>-Préparation</b>	350 mg/7 mL NaCl 500 mg/10 mL NaCl	Poudre à reconstituer	Moussant	Poche	87	8 min 35 s	2 min 14 s
	<b>-Reconstitution anticipée (par flacon)</b>					287	3 min 44 s	1 min 27 s
<b>Infliximab (REMICADE®)</b>	100 mg/10 mL EPPI	Poudre à reconstituer	Moussant	Poche	16	14 min 52 s	2 min 03 s	
<b>Micafungine (MYCAMINE®)</b>	50 mg/5 mL EPPI 100 mg/10 mL EPPI	Poudre à reconstituer	Moussant	Poche	20	8 min 03 s	1 min 48 s	
<b>Nivolumab OPDIVO®)</b>	100 mg/10 mL	Solution prête à l'emploi	Moussant	Poche	33	8 min 21 s	49 s	
<b>Rituximab IV (MABTHERA IV®)</b>	500 mg/50 mL	Solution prête à l'emploi	Moussant	Poche	7	20 min 34 s	3 min 40 s	
<b>Rituximab SC (MABTHERA SC®)</b>	1400 mg/11,7 mL	Solution prête à l'emploi	Moussant	Seringue	3	4 min 20 s	1 min 09 s	

NA = Non applicable

### c) Discussion

D'après nos résultats, les caractéristiques des spécialités pharmaceutiques (i.e. forme pharmaceutique, nature et solubilité de la substance active, nombre de flacons requis pour réaliser une préparation, caractéristiques de la solution) influencent fortement la productivité. Il apparaît que la spécialité pharmaceutique idéale pour atteindre une productivité maximale est une solution prête à l'emploi ou une poudre à reconstituer avec une solubilisation rapide ne nécessitant pas de réglages spécifiques lents (e.g. moussant ou visqueux) et pour laquelle un flacon permet de réaliser plusieurs préparations.

Il est à noter que pour une même spécialité, plus la dose prélevée est grande, plus le temps de préparation est important. En effet, plus la dose est importante, plus le temps est allongé par la multiplication des étapes de prélèvement mais c'est surtout le plus grand nombre de flacons à gérer qui ralentit le process dans la mesure où le robot ne peut pas prélever dans un flacon lorsque le bras droit jette un flacon vide car le carrousel de flacons est monopolisé par ce dernier.

Les différences significatives entre les temps calculés maximaux et minimaux par préparation rapportés peuvent être expliquées par les disparités entre les manipulateurs et les conditions rencontrées (i.e. préparations nécessitant une validation pharmaceutique, problème rencontré pendant le cycle). De manière similaire, Seger *et al.* ont évalué la productivité du robot Cytocare® (Health Robotics) et ont également constaté des dysfonctionnements mécaniques et logiciels sans conséquence pour la patient mais affectant le flux de travail et la productivité [19].

Récemment développés et commercialisés, la productivité des systèmes robotisés est leur actuel point faible. Par exemple, Chen *et al.* [80] et Nurgat *et al.* [81] rapportent une productivité bien inférieure à un process manuel. De notre côté, bien que nous ciblions un rendement de 60 préparations par jour, notre productivité actuelle est en réalité de 30-35 préparations par jour sur une amplitude de 5 heures 30 minutes. Malgré tout, notre niveau initial de productivité est similaire à celui rapporté par d'autres centres utilisant des systèmes robotisés. Par exemple, Yaniv et Knoer ont également rapporté un rendement inférieur à celui attendu initialement avec 35-40 préparations réalisées sur une amplitude de 7 heures en utilisant le robot APOTECACHemo® [34]. Ils expliquent que la faible productivité constatée pendant les premiers mois est liée à la formation initiale de l'équipe et à des activités de qualification/validation.

Dans le but d'augmenter la productivité, certains fournisseurs proposent un axe d'amélioration sur leur robot en permettant de réaliser les différentes étapes (pré-process, process automatisé et post-process) de manière simultanée. Malheureusement, le robot KIRO® Oncology n'a pas encore cette fonctionnalité et les étapes peuvent uniquement être réalisées de manière successive. Cependant, le fournisseur prévoit de rendre cette fonctionnalité disponible dans le courant de l'année 2019 par l'intermédiaire d'une station de pesée externe au robot qui nécessite des modifications tant mécaniques que logicielles. Elle permettra ainsi de préparer le matériel nécessaire au cycle suivant ou de peser les produits finis du cycle précédent pendant la phase automatisée afin d'optimiser le temps pendant lequel le manipulateur n'a actuellement aucune tâche à réaliser sur le robot.

Enfin, pour exploiter au maximum les performances d'un robot de production, le choix et la priorisation des préparations à réaliser représentent un enjeu majeur. D'une part, il semble préférable d'automatiser la production de préparations réalisables à l'avance. En effet, la réalisation extemporanée de préparations (molécules non stables, molécules onéreuses avec « attente ok » du prescripteur) peut s'avérer difficile. Ainsi, Yaniv *et al.* expliquent qu'ils étaient amenés à réorienter vers un process manuel des préparations initialement prévues pour une production automatisée lorsque trop de préparations devaient être réalisées [34]. D'autre part, même si les robots commercialisés sont capables de réaliser des préparations « à la carte », la production en séries de préparations standardisées selon le modèle de Plumridge et Sewell [82] apparaît de nos jours comme une étape préalable à mettre en place pour permettre une bonne intégration de l'automate dans la production de l'unité et permettre d'obtenir son rendement maximum [83, 84]. Dans cette configuration, le robot n'utilise qu'une seringue pour toutes les préparations et il n'a à gérer qu'une sorte de flacons (moins de reliquats, moins de flacons à jeter) permettant de diminuer le nombre de tâches à accomplir. Par ce moyen, Carrez *et al.* ont réussi à atteindre une productivité de 10 préparations par heure sur le PharmaHelp® en réalisant des préparations en lots [70]. Il apparaît donc que la standardisation des doses et la préparation anticipée semblent être des étapes préalables à mettre en place avant d'envisager une robotisation de la production [85].

Il est à noter qu'Iwamoto *et al.* sont également parvenus à diminuer le temps par préparation en réalisant des reconstitutions anticipées des flacons mais des études de stabilité doivent être menées avant d'utiliser cette alternative [11].

Ainsi, la non-atteinte des objectifs de productivité fixés initialement peut être expliquée par différentes raisons. D'une part, au vu de ce qui vient d'être présenté, nous pouvons considérer que nous utilisons notre robot dans des conditions défavorables pour obtenir un bon rendement (i.e. fabrication extemporanée, préparations à la carte vs préparations en séries, plusieurs flacons requis pour une préparation, poudre à reconstituer nécessitant des réglages spécifiques pour l'agitation et la vitesse de prélèvement), mais conformément au partenariat d'innovation, nous étions engagés à utiliser et développer le robot avec des spécialités pharmaceutiques non couramment prises en charge par des systèmes robotisés. De plus, bien que notre objectif initial de productivité de 60 préparations par jour prévoyait de robotiser la production de l'intégralité des anticorps monoclonaux et des anti-infectieux reconstitués dans notre structure, il s'est avéré que la grande majorité des spécialités présentait de nombreux inconvénients (infiximab, daptomycine), ne laissant que quelques spécialités facilement robotisables permettant d'obtenir une bonne productivité (aciclovir, caspofungine, bévacizumab).

Pour ces raisons et dans le but d'utiliser le robot dans les meilleures conditions possibles pour obtenir son rendement maximum, il semble nécessaire de redéfinir les spécialités pour lesquelles la robotisation semble possible et pertinente. C'est dans ce contexte que la question d'une éventuelle robotisation des préparations cytotoxiques (standardisées et réalisables à l'avance telles que le 5-fluorouracile, l'oxaliplatine, l'irinotécan, le cyclophosphamide, etc.) se pose de nos jours.

Pour résumer, bien qu'une importante marge de progression soit disponible dans l'optimisation de la productivité des systèmes robotisés, des modifications du flux de travail et de l'organisation (i.e. spécialités choisies, préparations anticipées, production en séries de doses standardisées) sont à prévoir.

## CONCLUSION

---

L'automatisation du procédé de préparation des médicaments injectables se présente comme une solution d'avenir permettant de garantir la qualité et la sécurité des produits finis tout en faisant face à la demande croissante du nombre de préparations à réaliser avec des ressources humaines allouées constantes.

Cependant, ce travail démontre la nécessité et la complexité de développer des programmes de qualification adaptés à ces systèmes robotisés permettant notamment de valider l'asepsie du procédé et les procédures de nettoyage, d'identifier les spécialités pouvant présenter des problèmes d'exactitude ou de contamination chimique en fonction de leur composition excipiendaire et de leur conditionnement, d'évaluer la fiabilité des contrôles qualitatifs et quantitatifs et enfin d'identifier les spécialités pour lesquelles la robotisation semble la plus pertinente en terme de productivité.

Concernant notre système robotisé, à la suite de modifications des paramètres d'usine et des procédures de travail initiales, il apparaît à présent adapté à la préparation aseptique d'une large variété de médicaments injectables de manière sécuritaire et reproductible. Le MFT et les prélèvements microbiologiques ont permis de mettre en évidence des défaillances du procédé de nettoyage initial qui ont par la suite été corrigées. L'impact que la composition excipiendaire et le conditionnement peuvent avoir sur les performances du robot en termes d'exactitude, de contamination chimique et de productivité a clairement été mis en évidence, soulignant la nécessité de qualifier chaque spécialité pharmaceutique avant son utilisation en production réelle. Il s'est avéré que la robotisation de la production des médicaments injectables permettait une sécurisation du circuit sur l'aspect de la contamination chimique aussi bien pour les opérateurs, le personnel infirmier et le patient avec une contamination des produits finis bien inférieure à celle obtenue par un process manuel. Enfin, l'évaluation du contrôle qualité a démontré qu'il permettait d'assurer la préparation du bon médicament, pour le bon patient, à la bonne dose, avec une traçabilité de chaque étape.

A présent, à la suite d'une longue étape de qualification menée avec succès, l'enjeu est d'optimiser sa productivité, mais des modifications du flux de travail et de l'organisation sont à prévoir. C'est dans ce contexte que la question d'une éventuelle robotisation des préparations cytotoxiques, facilement standardisables et réalisables à l'avance, se pose de nos jours.

## REFERENCES

---

- [1] Institut National du Cancer. Situation de la chimiothérapie des cancers - Année 2014. 2015. En ligne. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie> (Consulté le 15/08/2018)
- [2] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes pratiques de fabrication. 2016. En ligne. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b41cf42163c8d37c54c4b0e985a00244.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b41cf42163c8d37c54c4b0e985a00244.pdf) (Consulté le 15/08/2018)
- [3] Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O - Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique - Recommandation n°13. 2012. En ligne. [https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations\\_vf\\_hmPDFCreator2012](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator2012) (Consulté le 23/06/2018)
- [4] VOLPE G, COHEN S, CAPPS RC, GIACOMELLI B, MCMANUS R, SCHECKELHOFF K, CHOUDHARY K, DABESTANI AT, HERMANN S, KUIPER S, PRIER B, MATHEW J. Robotics in acute care hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Sep 15;69(18):1601-3. DOI: 10.2146/ajhp110348.
- [5] SCHOENING T, ARTES A, EHMANN M, MERTENS M, OBER M, HOPPE-TICHY T. Semiautomated aseptic preparation of patient individual antineoplastic intravenous solutions: First experiences in a German hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23: 44–49. DOI: 10.1136/ejhpharm-2015-000655.
- [6] RANCHON F, SALLES G, SPÄTH HM, SCHWIERTZ V, VANTARD N, PARAT S, BROUSSAIS F, YOU B, TARTAS S, SOUQUET PJ, DUSSART C, FALANDRY C, HENIN E, FREYER G, RIOUFOL C. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: Attributable damage and extra costs. *BMC Cancer.* 2011 Nov 8;11:478. DOI: 10.1186/1471-2407-11-478.
- [7] WHITE R, CASSANO-PICHÉ A, FIELDS A, CHENG R, EASTY A. Intravenous chemotherapy preparation errors: Patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. *J Oncol Pharm Pract.* 2014 Feb;20(1):40-6. DOI: 10.1177/1078155212473000.
- [8] CHU G, MANTIN R, SHEN Y -M, BASKETT G, SUSSMAN H. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. Toxicity and management. *Cancer.* 1993 Dec 15;72(12):3707-14. DOI: 10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3707::AID-CNCR2820721224>3.0.CO;2-U.
- [9] MORTENSEN ME, CECALUPO AJ, LO WD, EGORIN MJ, BATLEY R. Inadvertent intrathecal injection of daunorubicin with fatal outcome. *Med Pediatr Oncol.* 1992;20(3):249-53. DOI: 10.1002/mpo.2950200315.
- [10] WILLIAMS ME, WALKER AN, BRACIKOWSKI JP, GARNER L, WILSON KD, CARPENTER HT. Ascending myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate. A fatal chemotherapeutic error. *Cancer.* 1983 Jun 1;51(11):2041-7.
- [11] IWAMOTO T, MORIKAWA T, HIOKI M, SUDO H, PAOLUCCI D, OKUDA M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECACHemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci.* 2017 Apr 24;3:12. DOI: 10.1186/s40780-017-0081-z.

- [12] RICH D, FRICKER JR M, COHEN M, LEVINE S.  
Guidelines for the safe preparation of sterile compounds: Results of the ISMP sterile preparation compounding safety summit of October 2011.  
Hosp Pharm. 2013 Apr; 48(4): 282–294. DOI: 10.1310/hpj4804-282.
- [13] BUTSCHLI J. GHS automates sterile IV compounding. 2014. En ligne.  
<https://www.healthcarepackaging.com/article/machine-attributes/robotic/ghs-automates-sterile-iv-compounding>  
(Consulté le 23/06/2018)
- [14] VAZQUEZ R, BOUBET K, GUERRAULT-MORO M-N, CRAUSTE-MANCIET S.  
Impact of handling errors for chemical cross-contamination risk for the preparation of parenteral cytotoxic drugs.  
Pharm Technol Hosp Pharm. 2016; 1(3): 115–122. DOI: 10.1515/ptph-2015-0009.
- [15] POPPE LB, SAVAGE SW, ECKEL SF.  
Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy.  
J Oncol Pharm Pract. 2016 Feb;22(1):3-9. DOI: 10.1177/1078155214549489.
- [16] GANDRÉ B, KRÄMER I.  
Cytotoxic surface contamination in a robotic system compared with manual preparation.  
Eur J Hosp Pharm. 2012;19: 151. DOI: 10.1136/ejhpharm-2012-000074.175.
- [17] AYADI M, JOBARD M, CROS C, BRANDELY-PIAT M-L, BATISTA R.  
Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation des chimiothérapies en isolateur et sur le robot Kiro Oncology®.  
20<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2017. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<https://www.gerpac.eu/congres-2017>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [18] CHRISTENSEN N, HANDLOS V.  
The Cytocare robot in reconstitution of cytotoxics - A way to reduce contamination ?  
European Association of Hospital Pharmacists. Avril 2009. Vilnius. En ligne.  
<http://rivosem.com.tr/wp-content/uploads/2015/04/The-CytoCare-Robot-in-Reconstitution-of-Cytotoxics.pdf>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [19] SEGER AC, CHURCHILL WW, KEOHANE CA, BELISLE CD, WONG ST, SYLVESTER KW, CHESNICK MA, BURDICK E, WIEN MF, COTUGNO MC, BATES DW, ROTHSCHILD JM.  
Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs.  
J Oncol Pract. 2012 Nov; 8(6): 344–349. DOI: 10.1200/JOP.2012.000600.
- [20] PALMA E, BUFARINI C.  
Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses.  
Int J Pharm. 2012 Dec 15;439(1-2):286-8. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.022.
- [21] SCHIERL R, MASINI C, GROENEVELD S, FISCHER E, BOHLANDT A, ROSINI V, PAOLUCCI D.  
Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECaChemo.  
J Oncol Pharm Pract. 2016 Feb;22(1):37-45. DOI: 10.1177/1078155214551316.

- [22] KRÄMER I, FEDERICI M, SCHIERL R.  
Environmental and product contamination during the preparation of antineoplastic drugs with robotic systems.  
Pharm Technol Hosp Pharm. 2018 ahead of print. DOI: 10.1515/pthp-2018-0018.
- [23] AST74. Troubles musculo-squelettiques. En ligne.  
<http://www.ast74.fr/fr/informations-sante-travail/dossier-thematiques/theme-3-risques-physiques/id-10-troubles-musculo-squelettiques-tms-pathologie->  
(Consulté le 01/08/2018)
- [24] APTEL M, GERLING A, CAIL F.  
Méthode de prévention des troubles musculosquelettiques du membre supérieur et outils simples.  
Documents pour le médecin du travail. 2000; 83: 187–194.
- [25] LEBLANC C. Le robot assistant-pharmacien. En ligne.  
<http://www.saintluc.be/services/paramedicaux/pharmacie/slmag-cytocare.pdf>.  
(Consulté le 23/06/2018)
- [26] REISZ F, GAIRARD-DORY A, FONMARTIN K, BOURBON J, GOURIEUX B.  
Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie.  
19<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2016. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<http://www.gerpac.eu/congres-2016>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [27] MENARD C, MICHEL G, SANKHARE D, FAURE P, LEVERT H, JOURDAN N.  
Préparation en lots d'une spécialité à reconstituer : cas du cyclophosphamide.  
17<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2014. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<http://www.gerpac.eu/congres-2014>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [28] TAVERNIER J, THIBERT E, VAN HOLLEBEKE M, JOUANNET M, SAUTOU V, CHOPINEAU J.  
Perception de la pénibilité au travail en unité de pharmacotechnie : Evaluation de l'impact de l'automatisation de la préparation de poches de nutrition parentérale.  
16<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2013. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<http://www.gerpac.eu/congres-2013>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [29] GOETZ B. Automates de production de chimiothérapies: analyse du marché en France et considérations préalables à une installation.  
Thèse d'exercice. Lyon. 2015.
- [30] MASINI C, NANNI O, ANTARIDI S, GALLEGATI D, MARRI M, PAOLUCCI D, MINGUZZI M, ALTINI M.  
Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability.  
Am J Health Syst Pharm. 2014 Apr 1;71(7):579-85. DOI: 10.2146/ajhp130489.
- [31] GRIMAUX J. Etude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM).  
Thèse d'exercice. Marseille. 2017.
- [32] YANIV AW, ORSBORN A, BONKOWSKI JJ, CHEW L, KRÄMER I, CALABRESE S, DE LA PAZ PACHECO RAMOS M, PALOMBI A, LIM SW, TABBARA O, MASINI C, SCHIERL R, BUFARINI C, PEATY N, PAOLUCCI D.  
Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECACHemo users.  
Am J Health Syst Pharm. 2017 Jan 1;74(1):e40-e46. DOI: 10.2146/ajhp151027.

- [33] SOUMOY L, DECOSTER C, LEONARD N, PIRLOT C, HECQ J-D.  
Implémentation d'un robot pour la préparation de médicaments intraveineux dans un service de pharmacie.  
20<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2017. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<https://www.gerpac.eu/congres-2017>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [34] YANIV AW, KNOER SJ.  
Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy.  
Am J Health Syst Pharm. 2013 Nov 15;70(22):2030-7. DOI: 10.2146/ajhp120649.
- [35] HECQ J-D, DECOSTER C, LEONARD N, PIRLOT C, SOUMOY L.  
Revue de la reconstitution manuelle et automatique des médicaments intraveineux : une mise à jour en 2017.  
20<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2017. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<https://www.gerpac.eu/congres-2017>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [36] Fresenius Kabi : présentation du robot PharmaHelp®. En ligne.  
[https://www.fresenius-kabi.com/no/documents/Fresenius\\_Kabi\\_PharmaHelp\\_2012.pdf](https://www.fresenius-kabi.com/no/documents/Fresenius_Kabi_PharmaHelp_2012.pdf)  
(Consulté le 07/07/2018)
- [37] Health Robotics : présentation du robot i.v. Station®. En ligne.  
[http://www.pharmauae.com/wp-content/uploads/2013/04/i.v.station\\_onco.pdf](http://www.pharmauae.com/wp-content/uploads/2013/04/i.v.station_onco.pdf)  
(Consulté le 07/07/2018)
- [38] Loccioni Humancare : présentation du robot APOTECA®. En ligne.  
<http://humancare.loccioni.com/about-us/projects/apoteca/>  
(Consulté le 07/07/2018)
- [39] Kiro Grifols : présentation du robot KIRO® Oncology. En ligne.  
<http://www.kirogrifols.com>  
(Consulté le 07/07/2018)
- [40] ARXIUM : présentation du robot RIVA®. En ligne.  
<https://www.arxium.com/index.php/iv-compounding/?lang=fr>  
(Consulté le 07/07/2018)
- [41] Stäubli. La robotique. En ligne.  
[http://eduscol.education.fr/sti/sites/eduscol.education.fr/sti/files/ressources/techniques/5875/5875-la-robotique-industrielle-eduscol-2015\\_0.pdf](http://eduscol.education.fr/sti/sites/eduscol.education.fr/sti/files/ressources/techniques/5875/5875-la-robotique-industrielle-eduscol-2015_0.pdf)  
(Consulté le 10/08/2018)
- [42] VERREY A-S, CARREZ L, FALASCHI L, BOUCHOUD L, BONNABRY P.  
Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp pour la production de poches injectables de cytotoxiques.  
Hopipharm. Mai 2015. Reims. En ligne.  
[http://www.synprefh.org/files/archives/hopi2015\\_comm-orale-20.pdf](http://www.synprefh.org/files/archives/hopi2015_comm-orale-20.pdf)  
(Consulté le 15/08/2018)
- [43] SESSINK PJM, LECLERCQ GM, WOUTERS D-M, HALBARDIER L, HAMMAD C, KASSOUL N.  
Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation.  
J Oncol Pharm Pract. 2015 Apr;21(2):118-27. DOI: 10.1177/1078155214522840.

- [44] JEW RK. Five year's experience with a compounding robot. En ligne.  
<https://www.arxium.com/index.php/five-years-experience-with-a-compounding-robot/>  
 (Consulté le 08/07/2018)
- [45] EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. 2015.
- [46] Pharmacopée Européenne. Edition 9.5. 2017.
- [47] Pharmacopée Américaine. 41th ed. 2018.
- [48] EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. 2008.
- [49] International Organization of Standardization. ISO 14644-1:2015 - Cleanrooms and associated controlled environments. 2015.
- [50] Pharmacopée européenne. Méthodes biologiques (2.6). 9<sup>ème</sup> édition. 2017.
- [51] International Organization of Standardization. ISO 13408-1:2008 - Aseptic processing of health care products - Part 1: General requirements. 2008.
- [52] ISOPP Standards of Practice. Section 4 - Education and training. 2007.
- [53] MCATEER F. Media fill validation for automated compounding devices. Pharmacy Purchasing & Products. En ligne.  
<https://www.pppmag.com/article/827>  
 (Consulté le 23/06/2018)
- [54] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Validation of Aseptic Processes. 2011.
- [55] KRÄMER I, FEDERICI M, KAISER V, THIESEN J.  
 Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. J Oncol Pharm Pract. 2016 Apr;22(2):195-204. DOI: 10.1177/1078155214565123.
- [56] WRØNDING TK, OBY C.  
 Media fill to validate the aseptic preparation of cytotoxics on an automated robot. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2014; 21: A136–A136. DOI: 10.1136/ejhpharm-2013-000436.335.
- [57] BUFARINI C, MARINOZZI A, GUGLIELMI S, ROSINI V, PAOLUCCI D.  
 Aseptic processing validation of the IV compounding robot in a hospital pharmacy. Congrès ISOP XIV (International Symposium on Oncology Pharmacy Practice). Avril 2014.
- [58] SIGWARD E, FOURGEAUD M, VAZQUEZ R, GUERRAULT-MORO MN, BROSSARD D, CRAUSTE-MANCIET S.  
 Aseptic simulation test challenged with microorganisms for validation of pharmacy operators. Am J Health Syst Pharm. 2012 Jul 15;69(14):1218-24. DOI: 10.2146/ajhp110295.
- [59] LABAN F. Stratégie de validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique. A3P Rev "La Vague". En ligne.  
[https://a3p.org/wp-content/uploads/2013/06/article\\_scientifique\\_vague38\\_0pdf\\_articles\\_38pdf3.pdf](https://a3p.org/wp-content/uploads/2013/06/article_scientifique_vague38_0pdf_articles_38pdf3.pdf)
- [60] CREUS N, LOPEZ C, OLIVERAS M, CAJARAVILLE G, TELLERIA N.  
 Cytotoxic contamination level follow-up during the implementation of an automated compounding system. 18<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2015. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<http://www.gerpac.eu/congres-2015>  
 (Consulté le 15/08/2018)

- [61] TAMES MJ, CAJARAVILLE G, GOLDBERG L.  
The validation of an automated self-cleaning process in a new robot for the preparation of cytotoxic drugs.  
17<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2014. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<http://www.gerpac.eu/congres-2014>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [62] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation. 2007.
- [63] Pharmacopée européenne. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (2.9.17). 9<sup>ème</sup> édition. 2017.
- [64] STRICKLEY RG.  
Solubilizing excipients in oral and injectable formulations.  
Pharm Res. 2004 Feb;21(2):201-30.
- [65] ENGELS FK, MATHOT RAA, VERWEIJ J.  
Alternative drug formulations of docetaxel: a review.  
Anticancer Drugs. 2007 Feb;18(2):95-103. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3280113338.
- [66] SHESKEY PJ, COOK WG, CABLE CG.  
Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. APhA/Pharmaceutical Press. 2017.
- [67] GIARD DUMOULIN C. Automate de fabrication des anticancéreux injectables: qualification opérationnelle.  
Thèse d'exercice. Paris. 2011.
- [68] JOBARD M, BRANDELY-PIAT M-L, HURGON A, ESCALUP L, CHAST F.  
Evaluation des performances du robot Kiro Oncology<sup>®</sup> pour la préparation de poches, seringues et diffuseurs portables d'anticancéreux.  
19<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2016. Presqu'île de Giens. En ligne.  
<http://www.gerpac.eu/congres-2016>  
(Consulté le 15/08/2018)
- [69] TELIS VRN, TELIS-ROMERO J, MAZZOTTI HB, GABAS AL.  
Viscosity of aqueous carbohydrate solutions at different temperatures and concentrations.  
Int J Food Prop. 2007; 10(1): 185–195. DOI: 10.1080/10942910600673636.
- [70] CARREZ L, MARTIN V, VERREY AS, FURRER P, BOUCHOUD L.  
Qualification and performance evaluation of an automated system for compounding injectable cytotoxic drugs.  
Pharm Technol Hosp Pharm. 2018 ahead of print. DOI: 10.1515/ptph-2018-0012.
- [71] King Guide Publications. Total parenteral nutrition solutions. 2003. En ligne.  
<http://www.kingguide.com/kgpa/files/tpn.pdf>  
(Consulté le 03/09/2018)
- [72] PETERS BJM, CAPELLE MAH, ARVINTE T, VAN DE GARDE EMW.  
Validation of an automated method for compounding monoclonal antibody patient doses: case studies of Avastin (bevacizumab), Remicade (infliximab) and Herceptin (trastuzumab).  
MAbs. 2013 Jan;5(1):162-70. DOI: 10.4161/mabs.22873.
- [73] POWER L, SESSINK P, GESY K, CHARBONNEAU F. Hazardous drug residue on exterior vial surfaces: evaluation of a commercial manufacturing process.  
Hosp Pharm. 2014 Apr;49(4):355-62. DOI: 10.1310/hpj4904-355.

- [74] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q2(R1) : Validation of analytical procedures: Text and methodology. 2015.
- [75] Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O - Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique - Recommandation n°20. 2012. En ligne.  
[https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations\\_vf\\_hmPDFCreator2012](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator2012)  
 (Consulté le 23/06/2018)
- [76] European Medicines Agency. Guideline on process validation for finished products - Information and data to be provided in regulatory submissions. 2016. En ligne.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162136.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf)  
 (Consulté le 01/08/2018)
- [77] LAGARCE F.  
 Centrally prepared cytotoxic drugs: what is the purpose of their quality control ?  
 Pharm Technol Hosp Pharm. 2017 Mar; 2(1). DOI: <https://doi.org/10.1515/pthp-2017-0006>.
- [78] National Health Service Pharmaceutical Quality Assurance Committee. A standard protocol for deriving and assessment of stability - Part 2: Aseptic Preparations (biopharmaceuticals). 2017. En ligne.  
<https://www.sps.nhs.uk/articles/standard-protocol-for-deriving-and-assessment-of-stability-part-2-aseptic-preparations-biopharmaceuticals-edition-2-2015-yellow-cover/>  
 (Consulté le 03/09/2018)
- [79] CARREZ L, BOUCHOUD L, FLEURY-SOUVERAIN S, COMBESCURE C, FALASCHI L, SADEGHIPOUR F, BONNABRY P.  
 Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control.  
 J Oncol Pharm Pract. 2017 Mar;23(2):83-92. DOI: 10.1177/1078155215620001.
- [80] CHEN WH, SHEN LJ, GUAN RJ, LIN WU FL.  
 Assessment of an automatic robotic arm for dispensing of chemotherapy in a 2500-bed medical center.  
 J Formos Med Assoc. 2013 Apr;112(4):193-200. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.11.026.
- [81] NURGAT Z, FARES D, MOMINAH M, VIBAR A, AL-JAZAIRI A, EWING S, ASHOUR M, QAISI SK, BALHARETH S, AL-JEDAI A.  
 A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot.  
 Am J Health Syst Pharm. 2015 Jun 15;72(12):1036-45. DOI: 10.2146/ajhp140256.
- [82] PLUMRIDGE RJ, SEWELL GJ.  
 Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy.  
 Am J Health Syst Pharm. 2001 Sep 15;58(18):1760-4.
- [83] WILD D.  
 Risks and rewards on the road to IV automation.  
 Pharm Technol Rep. 2018 Feb. En ligne.  
<https://www.pharmacytechnologyreport.com/Article/PrintArticle?articleID=47088>  
 (Consulté le 23/06/2018)
- [84] EMOND L, IMLAH C, HOFER K, TROZZO P.  
 Robotic IV Compounding : The Manitoba Experience. En ligne.  
<http://www.capho.org/sites/default/files/page-files/Robotic%20IV%20Compounding%20The%20Manitoba%20Experience%20-%20Lori%20Emond.pdf>  
 (Consulté le 23/06/2018)
- [85] POULIQUEN AL, ESCALUP L, JOURDAN N, COTTU P, FAURE P, MADELAINE-CHAMBRIN I.  
 Dose standardisation of anticancer drugs.  
 Int J Clin Pharm. 2011 Apr;33(2):221-8. DOI: 10.1007/s11096-010-9478-6.

## ANNEXES

---

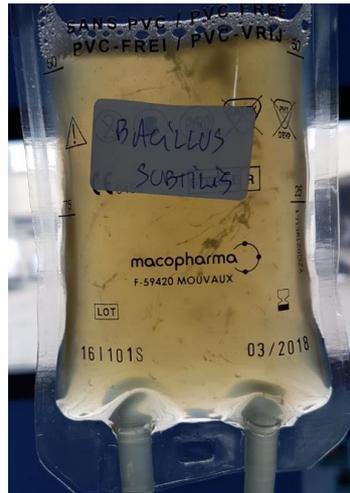
### Annexe 1 - Résultats du test de fertilité du TSB utilisé pour le MFT

Interprétation visuelle	Témoin	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Clostridium sporogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus coagulase +</i>
J1	-	+	+	-	-	+	+
J2	-	+	+	+	-	+	+
J3	-	+	+	+	-	+	+
J4	-	+	+	+	-	+	+
J5	-	+	+	+	-	+	+
J6	-	+	+	+	-	+	+
J7	-	+	+	+	-	+	+
J8	-	+	+	+	-	+	+
J9	-	+	+	+	-	+	+
J10	-	+	+	+	-	+	+
J11	-	+	+	+	-	+	+
J12	-	+	+	+	-	+	+
J13	-	+	+	+	-	+	+
J14	-	+	+	+	-	+	+

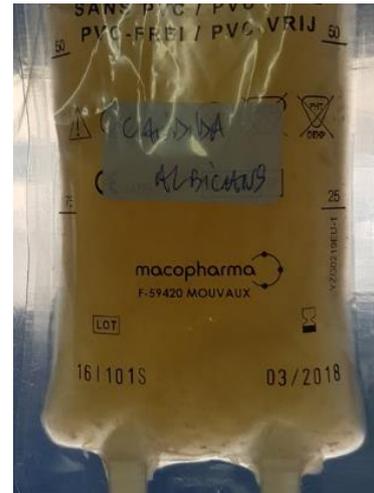
« J » = jour, « + » = pousse microbienne, « - » = poche limpide



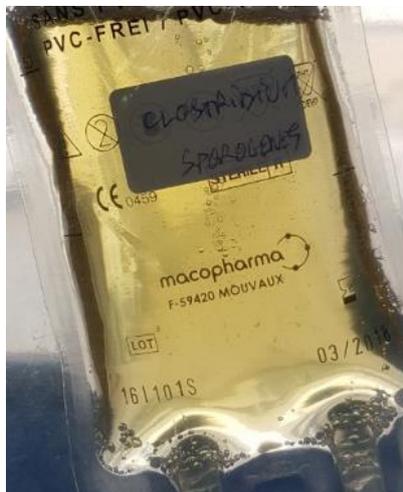
*Aspergillus brasiliensis*



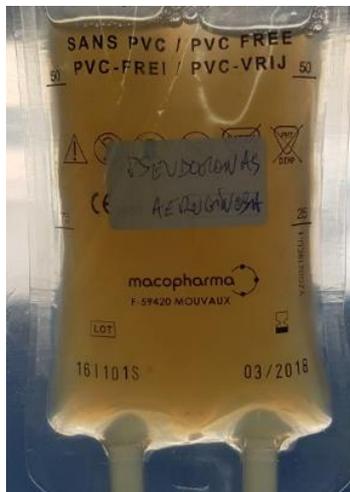
*Bacillus subtilis*



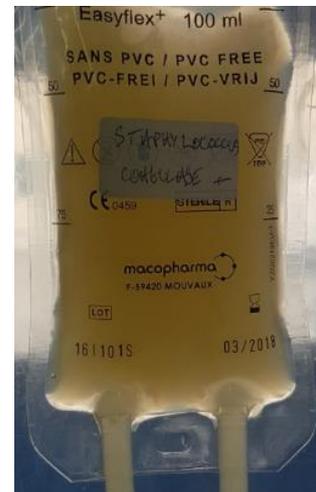
*Candida albicans*



*Clostridium sporogenes*



*Pseudomonas aeruginosa*



*Staphylococcus à coagulase positive*



Témoin négatif

**Annexe 2** - Photographies des poches de TSB testées pendant le test de fertilité

### Annexe 3 - Résultats détaillés du MFT

	Position	Préparation	Cycle 1				Cycle 2				Cycle 3				Cycle 4				Cycle 5			
			J5	J7	J12	J14	J5	J7	J12	J14	J5	J7	J12	J14	J5	J7	J12	J14	J5	J7	J12	J14
Jour 1	Poche 1	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 2	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 3	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 4	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 5	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 6	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 7	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 8	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 1	Seringue 45ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 2	Seringue 45 ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 3	Seringue 18ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 4	Seringue 18ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Poche reconstitution	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Jour 2	Poche 1	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 2		Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 3		Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 4		Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 5		Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 6		Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 7		Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poche 8		Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seringue 1		Seringue 45ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seringue 2		Seringue 45 ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seringue 3		Seringue 18ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seringue 4		Seringue 18ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Poche reconstitution	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jour 3		Poche 1	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 2	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 3	Poche 2ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 4	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 5	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 6	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Poche 7	Poche 8ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 1	Seringue 45ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 2	Seringue 45 ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 3	Seringue 18ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Seringue 4	Seringue 18ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Poche reconstitution (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Poche reconstitution (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Poche retrait	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

« J3 » = 3<sup>ème</sup> jour après fabrication, « + » = pousse microbienne, « - » = solution limpide

#### Annexe 4 - Résultats des prélèvements microbiologiques environnementaux (1/2)

Type de prélèvement	Limites ISO/GMP	Localisation	Semaine avant		MFT Jour 1		MFT Jour 2		MFT Jour 3		Semaine après	
			Avant activité	Après activité								
Prélèvements d'air actif	<1 UFC/m3	Avant paillasse	0		0		0		0		0	
		Arrière paillasse	0		0		0		0		0	
Géloses sédimentation	<1 UFC/4h	Sous carrousel flacons		1 (b)		0		0		0		0
		Sous support poches		0		0		0		0		0
		Arrière paillasse		0		0		0		0		0
		Avant paillasse		0		0		0		0		0
Géloses contact	<1 UFC/gélose	Gauche paillasse	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Centre paillasse	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Droite paillasse	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Paroi gauche	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Paroi droite	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Fenêtre	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Dessus couvercle poubelle gauche	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Dessous couvercle poubelle gauche	0		0	0	0	0	0	0	0	
		Dessus couvercle poubelle droite	0		0	0	0	0	0	0	0	
Dessous couvercle poubelle droite	0		0	0	0	0	0	0	0			

« 0 » = nombre d'UFC, « - » = pas de pousse, « + » = pousse, NA = non applicable, hachures = non réalisé

(a) *Staphylococcus coagulase négative*, (b) *Micrococcus sp.*, (c) *Yeasts sp.*

## Annexe 5 - Résultats des prélèvements microbiologiques environnementaux (2/2)

<b>Ecouvillons</b>	NA	Adaptateurs poches	-		-		-		-		-	
		Adaptateurs flacons	-		-		-		-		-	
		Adaptateurs seringues	-		-		-		-		-	
		Buses auto-nettoyage	-		-		-		-		-	
		Bras gauche	-		-		-		-		-	
		Pince bras droit	-		-		-		-		-	
		Rebords poubelle gauche	+ (c)		-		-		+ (a)		+ (a)	
		Supports bouchons		-		-		-		-		-
		Supports spikes		-		-		-		-		-
		Bras droit		-		-		-		-		-
		Pince bras gauche		-		-		-		-		-
		Rebords poubelle droite		-		-		+ (b)		-		-
		Balance interne		-		-		-		-		-
		Bouton tactile		-		-		-		-		-
<b>Gants</b>	<1 UFC/gélose	Manipulateur gant gauche a.m.		0		0		1 (a)		1 (b)		0
		Manipulateur gant droit a.m.		0		0		0		0		1 (b)
		Manipulateur gant gauche p.m.				0		0		0		0
		Manipulateur gant droit p.m.				0		0		0		0

« 0 » = nombre d'UFC, « - » = pas de pousse, « + » = pousse, NA = non applicable, hachures = non réalisé

(a) *Staphylococcus coagulase négative*, (b) *Micrococcus sp.*, (c) *Yeasts sp.*

**Annexe 6 - Résultats complets des exactitudes obtenues avec les paramètres d'usine pour les formulations à risque**

	Device used for withdrawal	Withdrawn volume	Final Container	ID trial					
				1	2	3	4	5	6
Viscous solution without surfactants	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-0,17	-0,17	2,37	0,68	-1,02	-1,86
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-1,02	-1,02	-0,17	0,39	-0,17	0,39
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-0,76	-0,80	-1,48	0,21	0,25	0,13
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-2,60	0,52	-1,16	-2,18	0,41	-26,85
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	-1,17	-1,17	5,17	-3,29	0,94	-1,17
Viscous solution with surfactants	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-1,66	-1,66	-0,95	-14,10	-0,95	-0,95
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-3,08	-0,95	-2,01	-2,37	-1,66	-2,72
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-0,49	-8,78	-14,10	-11,28	-6,06	-4,73
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-7,01	-5,61	-5,27	-12,46	-33,12	-5,87
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	2,32	-3,01	2,32	4,98	-3,01	4,98
Foaming solution	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	3,00	7,91	7,91	10,85	5,94	-3,87
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-2,23	2,35	-3,87	-0,60	0,06	1,37
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-0,58	-2,30	-1,76	-2,25	-2,05	-1,90
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-1,88	0,30	-1,80	0,20	-1,74	0,98

Les résultats représentent les exactitudes en %.

Vert = exactitude dans l'intervalle [-5%;+5%], Orange = exactitude dans l'intervalle [-10%;-5%[ ou ]+5%;+10%], Rouge = exactitude dans l'intervalle ]-∞;-10%[ ou ]+10%;+∞ [.

**Annexe 7 - Résultats complets des exactitudes obtenues avec les paramètres corrigés en fonction de chaque formulation placebo (1/2)**

	Device used for withdrawal	Withdrawn volume	Final Container	ID trial													
				1	2	3	4	5	6	1 Bis	2 Bis	3 Bis	4 Bis	5 Bis	6 Bis		
Aqueous solution	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-2,49	-3,48	-3,48	-0,50	-2,49	1,49								
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-3,48	-6,80	-2,49	-0,50	-5,47	-1,16	-1,49	-1,16	-1,16	-2,49	0,17	0,17		
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-2,49	-2,19	-2,64	-1,64	-0,15	-1,39								
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-1,00	-1,87	-0,39	-0,66	-1,84	-0,75								
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	-3,07	-8,05	4,39	-0,58	1,90	-3,07								
Viscous solution without surfactants	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-0,17	1,52	-1,86	-1,02	-1,02	-60,24	-1,86	-0,17						
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-1,58	-0,17	-1,02	-0,45	-3,27	-23,86	-2,14	NR						
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-3,17	-3,05	-3,38	-3,51	-5,29	-2,75	1,31							
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-2,13	-2,25	-2,09	-2,48	-1,09	-0,73								
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	-3,29	-1,17	-3,29	0,94	-1,17	0,95								
Hydro-alcoholic solution	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-3,43	-0,38	0,64	1,66	-4,44	0,64								
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-2,75	-0,04	-3,43	-3,43	-2,75	-2,75	0,64	2,00	-3,43	0,98	-3,09	-2,07		
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-0,33	-0,17	-2,87	-0,38	-0,33	-0,17								
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	0,24	-2,15	-2,09	-2,37	-1,67	-1,84								
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	-0,59	1,95	1,95	-3,14	-0,60	1,95								

Les résultats représentent les exactitudes en %.

NR = Résultat non disponible.

Vert = exactitude dans l'intervalle [-5%;+5%], Orange = exactitude dans l'intervalle [-10%;-5%[ ou ]+5%;+10%], Rouge = exactitude dans l'intervalle ]-∞;-10%[ ou ]+10%;+∞ [ ou résultat non disponible.

**Annexe 8 - Résultats complets des exactitudes obtenues avec les paramètres corrigés en fonction de chaque formulation placebo (2/2)**

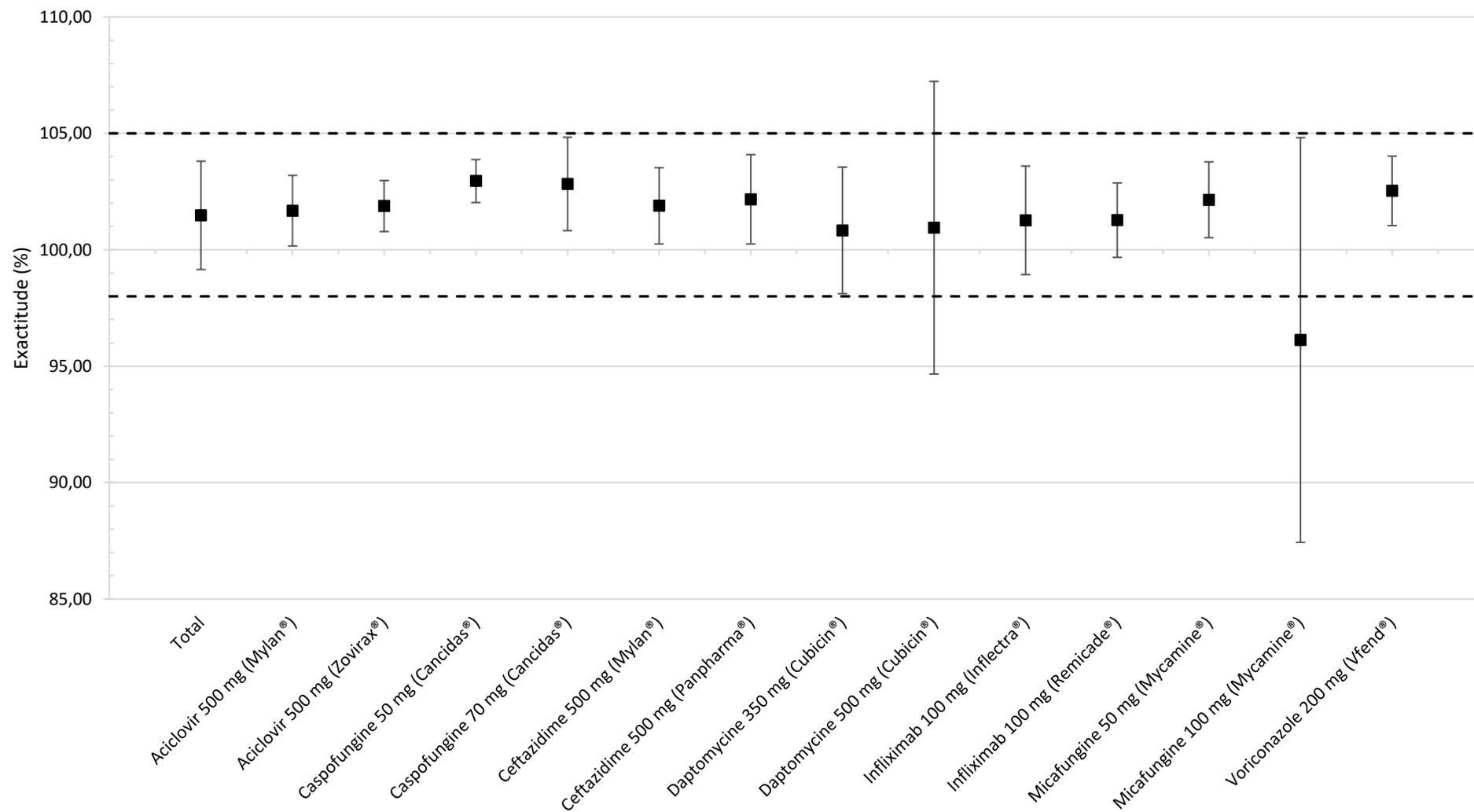
Formulation	Device used for withdrawal	Withdrawn volume	Final Container	ID trial											
				1	2	3	4	5	6	1 Bis	2 Bis	3 Bis	4 Bis	5 Bis	6 Bis
Lipid emulsion	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-0,59	3,47	3,47	2,46	NR	1,44	2,46					
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-1,94	-0,59	-1,94	-1,60	-2,28	-0,59						
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	1,29	1,39	-1,96	-2,41	-2,41	-2,41						
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-2,49	-3,72	-1,73	-2,17	-1,77	-3,57						
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	4,23	4,23	-0,85	1,69	-3,38	1,69						
Viscous solution with surfactants	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-4,14	-6,27	-20,12	-5,21	-4,14	-2,01	-2,01		0,12			
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-3,79	-0,24	-0,24	-0,95	-5,21	-2,37						
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-4,30	-3,82	-4,25	-3,24	-3,72	-4,73						
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-0,62	-0,33	-0,44	0,05	0,34	0,87						
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	7,65	-3,01	-0,34	-3,00	-3,00	-3,01						
Foaming solution	Syringe BD® 3 mL	1 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-0,92	1,04	0,06	0,06	1,04	3,00						
	Syringe BD® 3 mL	3 mL	Bag NaCl 0.9% 50 mL	-1,25	0,06	-0,27	-0,27	-2,88	-0,27						
	Syringe BD® 20 mL	20 mL	Bag NaCl 0.9% 100 mL	-5,93	-2,79	-4,36	-2,20	-2,10	-4,80						
	Syringe BD® 60 mL	48 mL	Bag NaCl 0.9% 250 mL	-1,92	-0,88	NR	-1,92	-2,31	-1,86	-0,39					
	Syringe BD® 1 mL	0,4 mL	Syringe BD® 1 mL	2,67	-2,24	7,57	0,22	2,67	2,67						

Les résultats représentent les exactitudes en %.

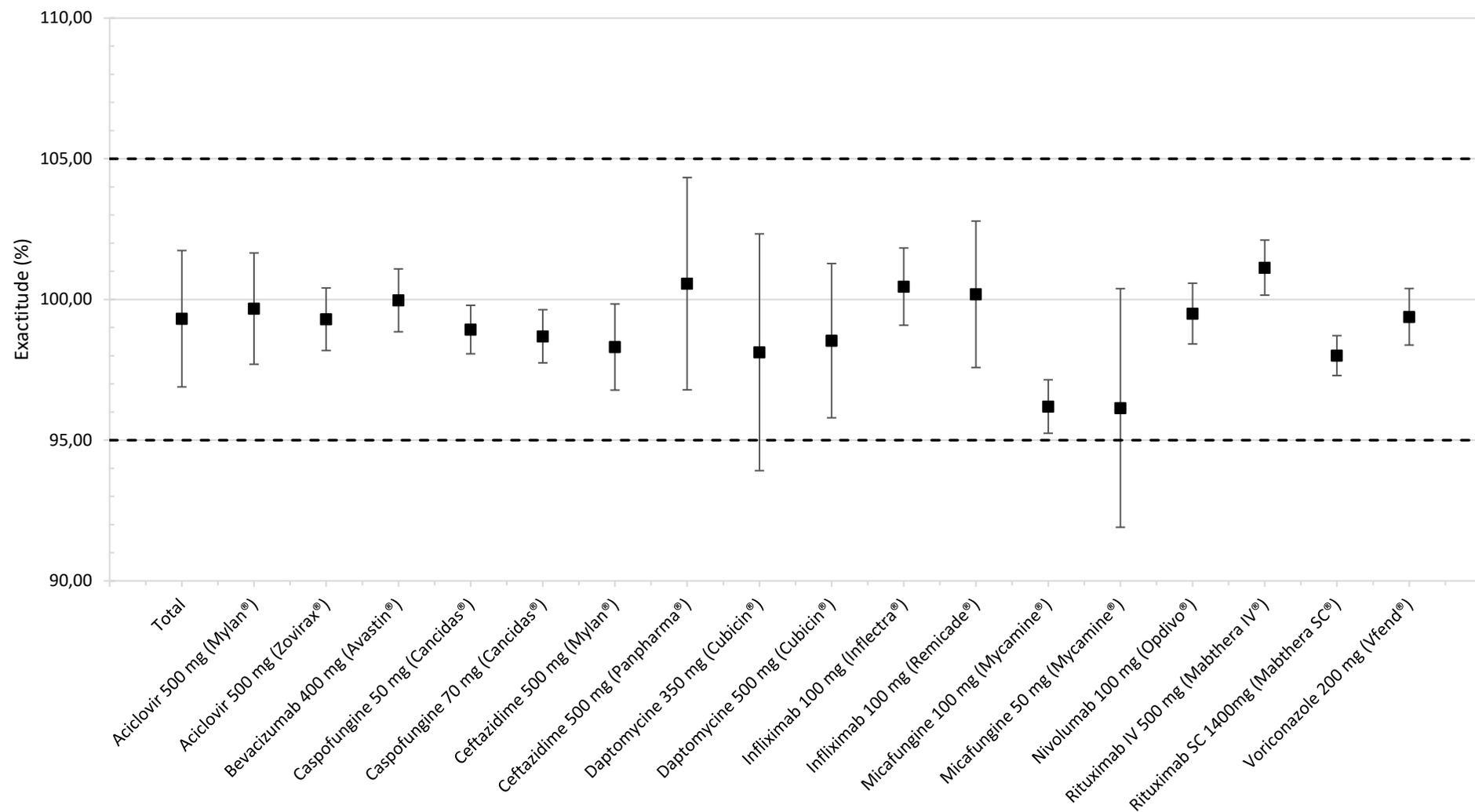
NR = Résultat non disponible.

Vert = exactitude dans l'intervalle [-5%;+5%], Orange = exactitude dans l'intervalle [-10%;-5% [ ou ]+5%;+10%], Rouge = exactitude dans l'intervalle ]-∞;-10%[ ou ]+10%;+∞ [ ou résultat non disponible.

**Annexe 9** - Distribution (moyenne  $\pm$  écart-type) des exactitudes obtenues pour l'étape de reconstitution des flacons en fonction des spécialités pharmaceutiques



**Annexe 10** - Distribution (moyenne  $\pm$  écart-type) des exactitudes obtenues pour l'étape de prélèvement de dose en fonction des spécialités pharmaceutiques



**Annexe 11** - Composition des formulations placebos utilisées pour l'évaluation de la contamination chimique

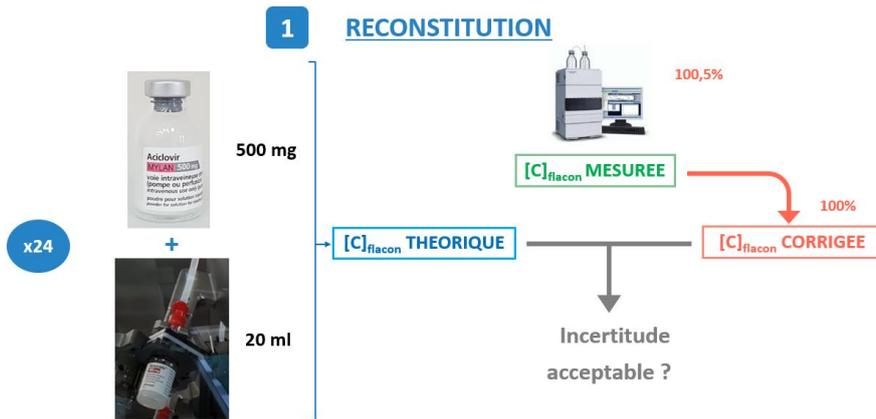
Condition	Flacons	Solution/poudre	Composition	Reconstitution	Diluant	Volume de reconstitution
<b>Référence aqueuse</b>	Flacons vides 20 mL	Solution	1g mannitol (Cooper, France) + 20,5 mL NaCl 0,9% (Baxter, USA) + Quinine sulfate (Cooper, France) + Acide sulfurique 95-97% (Merck KGaA, Allemagne)	Non		
<b>Suppression</b>	Ceftazidime 500 mg Mylan®	Poudre	500 mg ceftazidime (Mylan, USA)	Oui	EPPI 1L (Baxter, USA) + 1g quinine sulfate (Cooper, France)	12,5 mL
<b>Dépression</b>	Aciclovir 500 mg Mylan®	Poudre	500 mg aciclovir (Mylan, USA)	Oui	+ 50 mL acide sulfurique 95-97% (Merck KGaA, Allemagne)	20 mL
<b>Moussant</b>	Flacons vides 20 mL	Solution	3 mL polysorbate 80 (Sigma-Aldrich, USA)	Oui		17 mL
<b>Visqueux</b>	Flacons vides 20 mL	Solution	12 mL cremophor® EL (Caesar & Loretz, Allemagne) + 8 mL anhydrous ethanol 50% (Euro Disposable Labware, France) + Quinine sulfate (Cooper, France) + Acide sulfurique 95-97% (Merck KGaA, Allemagne)	Non		

**Annexe 12** - Résultats de l'évaluation de la contamination chimique (nombre de gouttelettes en fonction de leur taille et de leur localisation)

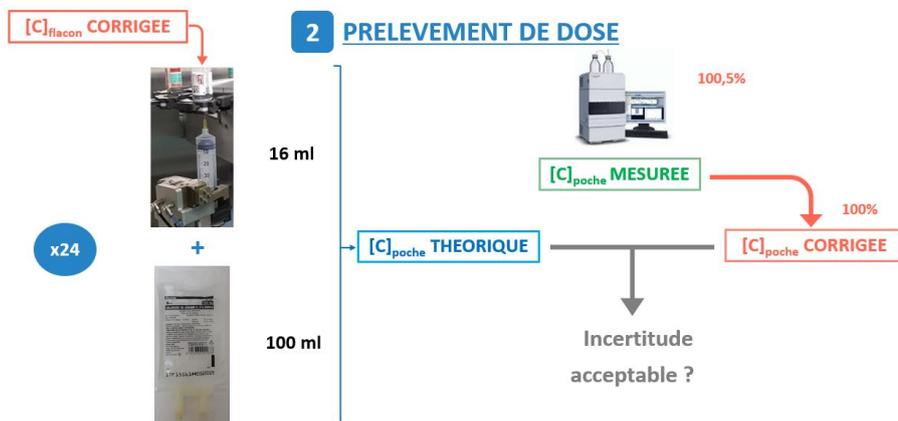
Diamètre des gouttelettes (mm)		Solution aqueuse				Flacons surpressurisés				Flacons dépressurisés				Solution visqueuse				Solution moussante			
		≤ 1	1-3	3-5	> 5	≤ 1	1-3	3-5	> 5	≤ 1	1-3	3-5	> 5	≤ 1	1-3	3-5	> 5	≤ 1	1-3	3-5	> 5
Zone de reconstitution	Surface de travail	0	0	0	0	1	1	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	54	21	3	1
	Poubelle	0	0	0	0	0	0	0	0	UC	UC	10	4	0	0	0	0	UC	UC	0	0
	Bras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pince	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Spike	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	1	0
Zone de prélèvement de la dose	Surface de travail	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Poubelle	6	2	0	0	14	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pince	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adaptateurs	Flacons	0	0	0	0	1	0	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Seringues	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Poches	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Balance interne		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Produits finis	Poches	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Seringues	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

NC = incomptable

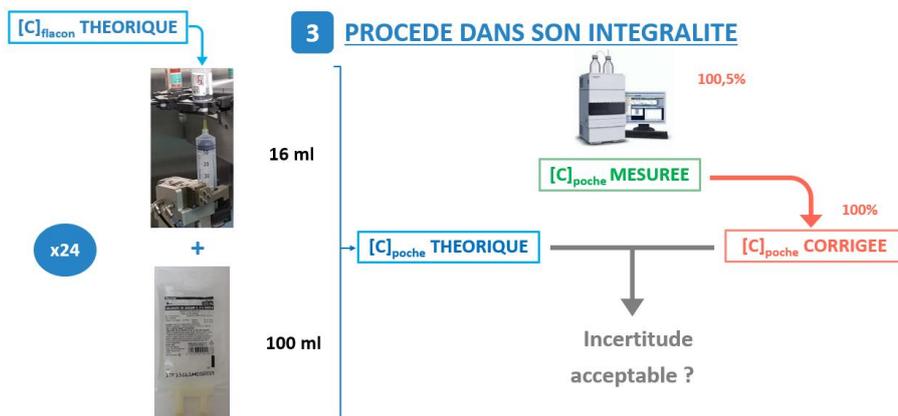
Vert = pas de contamination, Jaune = contamination mais zones non touchées par l'opérateur, Rouge = contamination



**Annexe 13** - Mode opératoire utilisé pour l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (1/3 étape de reconstitution des flacons)



**Annexe 14** - Mode opératoire utilisé pour l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (2/3 étape de prélèvement de dose)



**Annexe 15** - Mode opératoire utilisé pour l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (3/3 procédé dans son intégralité)

**Annexe 16** - Résultats complets de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (1/3 reconstitution des flacons)

Echantillon	Concentration (mg/mL)			Différence (corrigée - théorique)	
	Théorique	Mesurée	Corrigée	mg/mL	%
<b>1</b>	25.00	24.57	24.45	-0.55	-2.21%
<b>2</b>	25.00	25.02	24.90	-0.10	-0.41%
<b>3</b>	25.00	25.17	25.04	0.04	0.17%
<b>4</b>	25.00	24.81	24.69	-0.31	-1.24%
<b>5</b>	25.00	24.90	24.78	-0.22	-0.90%
<b>6</b>	25.00	24.61	24.49	-0.51	-2.03%
<b>7</b>	25.00	24.61	24.49	-0.51	-2.06%
<b>8</b>	25.00	25.03	24.90	-0.10	-0.38%
<b>9</b>	25.00	24.20	24.08	-0.92	-3.69%
<b>10</b>	25.00	24.26	24.14	-0.86	-3.44%
<b>11</b>	25.00	24.24	24.12	-0.88	-3.51%
<b>12</b>	25.00	24.25	24.13	-0.87	-3.46%
<b>13</b>	25.00	24.45	24.32	-0.68	-2.70%
<b>14</b>	25.00	24.48	24.36	-0.64	-2.58%
<b>15</b>	25.00	24.61	24.48	-0.52	-2.07%
<b>16</b>	25.00	24.71	24.58	-0.42	-1.67%
<b>17</b>	25.00	24.76	24.64	-0.36	-1.46%
<b>18</b>	25.00	24.77	24.65	-0.35	-1.40%
<b>19</b>	25.00	24.47	24.35	-0.65	-2.61%
<b>20</b>	25.00	24.53	24.41	-0.59	-2.35%
<b>21</b>	25.00	24.28	24.16	-0.84	-3.37%
<b>22</b>	25.00	24.81	24.69	-0.31	-1.25%
<b>23</b>	25.00	24.40	24.28	-0.72	-2.88%
<b>24</b>	25.00	24.96	24.84	-0.16	-0.64%
<b>Moyenne</b>					-2.01%
<b>Maximum</b>					-3.69%
<b>Minimum</b>					0.17%

**Annexe 17** - Résultats complets de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (2/3  
prélèvement de dose)

Echantillon	Volume initial (pesé)	Concentration (mg/mL)			Différence (corrigée - théorique)	
		Théorique	Mesurée	Corrigée	mg/mL	%
1	108.46	3.14	3.01	3.00	-0.14	-4.56%
2	108.12	3.21	3.15	3.13	-0.08	-2.48%
3	109.01	3.21	3.16	3.14	-0.06	-2.02%
4	107.82	3.19	3.09	3.07	-0.12	-3.78%
5	108.70	3.18	3.09	3.08	-0.10	-3.13%
6	107.41	3.18	3.15	3.13	-0.04	-1.37%
7	108.29	3.15	3.11	3.09	-0.06	-1.89%
8	107.69	3.22	3.17	3.16	-0.07	-2.06%
9	108.79	3.09	3.09	3.08	-0.01	-0.25%
10	109.79	3.07	3.00	2.98	-0.09	-2.92%
11	109.28	3.08	3.08	3.06	-0.02	-0.67%
12	108.54	3.10	3.09	3.08	-0.02	-0.71%
13	108.29	3.13	3.11	3.09	-0.04	-1.33%
14	107.94	3.14	3.15	3.14	-0.01	-0.17%
15	108.93	3.14	3.12	3.10	-0.03	-0.98%
16	109.27	3.14	3.08	3.06	-0.08	-2.54%
17	109.52	3.14	3.10	3.08	-0.06	-1.82%
18	108.72	3.16	3.04	3.02	-0.14	-4.38%
19	108.72	3.12	3.09	3.07	-0.05	-1.65%
20	108.90	3.13	3.07	3.05	-0.07	-2.32%
21	108.73	3.10	3.10	3.08	-0.02	-0.49%
22	108.69	3.17	3.21	3.19	0.03	0.83%
23	108.61	3.12	3.08	3.07	-0.05	-1.54%
24	108.02	3.20	3.15	3.13	-0.07	-2.33%
<b>Moyenne</b>						-1.86%
<b>Maximum</b>						-4.56%
<b>Minimum</b>						-0.17%

**Annexe 18** - Résultats complets de l'évaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique (3/3 intégralité du procédé)

Echantillon	Concentration (mg/mL)			Différence (corrigée - théorique)		Dose injectée (mg)
	Théorique	Mesurée	Corrigée	mg/mL	%	
<b>1</b>	3.21	3.01	3.00	-0.21	-6.67%	372.19
<b>2</b>	3.22	3.15	3.13	-0.09	-2.88%	388.47
<b>3</b>	3.20	3.16	3.14	-0.06	-1.85%	392.61
<b>4</b>	3.23	3.09	3.07	-0.16	-4.98%	378.87
<b>5</b>	3.21	3.09	3.08	-0.13	-4.00%	383.93
<b>6</b>	3.24	3.15	3.13	-0.11	-3.38%	386.42
<b>7</b>	3.22	3.11	3.09	-0.13	-3.91%	384.27
<b>8</b>	3.23	3.17	3.16	-0.08	-2.43%	390.07
<b>9</b>	3.21	3.09	3.08	-0.13	-3.93%	384.35
<b>10</b>	3.18	3.00	2.98	-0.20	-6.25%	373.83
<b>11</b>	3.19	3.08	3.06	-0.13	-4.16%	383.43
<b>12</b>	3.21	3.09	3.08	-0.13	-4.15%	383.43
<b>13</b>	3.22	3.11	3.09	-0.13	-4.00%	383.82
<b>14</b>	3.23	3.15	3.14	-0.09	-2.74%	389.08
<b>15</b>	3.20	3.12	3.10	-0.10	-3.02%	387.98
<b>16</b>	3.19	3.08	3.06	-0.13	-4.16%	383.27
<b>17</b>	3.19	3.10	3.08	-0.10	-3.25%	387.15
<b>18</b>	3.21	3.04	3.02	-0.18	-5.72%	376.00
<b>19</b>	3.21	3.09	3.07	-0.14	-4.21%	383.18
<b>20</b>	3.20	3.07	3.05	-0.15	-4.61%	381.38
<b>21</b>	3.21	3.10	3.08	-0.12	-3.84%	384.74
<b>22</b>	3.21	3.21	3.19	-0.01	-0.43%	398.29
<b>23</b>	3.21	3.08	3.07	-0.14	-4.37%	382.49
<b>24</b>	3.23	3.15	3.13	-0.10	-2.95%	388.28
<b>Moyenne</b>					-3.83%	384.48
<b>Maximum</b>					-6.67%	398.29
<b>Minimum</b>					-0.43%	372.19



Seringue Medicina® 3 mL (haut)  
Seringue BD® 3 mL (bas)



Seringue Henke Sass Wolf® 10 mL  
(haut)  
Seringue BD® 10 mL (bas)



BD Microlance 3® 18G (haut)  
BD Microlance 3® 20G (bas)



Aciclovir Mylan® 250 mg (gauche)  
Aciclovir Mylan® 500 mg (droite)



Cancidas® 50 mg (gauche)  
Cancidas® 70 mg (droite)



Cubicin® 500 mg (gauche)  
Cubicin® 350 mg (droite)



Mycamine® 50 mg (gauche)  
Mycamine® 100 mg (droite)



Inflectra® 100 mg (gauche)  
Remicade® 100 mg (droite)



Poche NaCl 100 mL Viaflo®



Poche G5% 100 mL Viaflo®



Poche NaCl 50 mL Viaflo®



Poche NaCl 250 mL Viaflo®

**Annexe 19 - Photographies du matériel utilisé pour évaluer la fiabilité des systèmes de reconnaissance**

## ***SERMENT DE GALIEN***

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.