

Objet

Ce document définit un cahier des clauses techniques pour l'achat, l'installation et la mise en service d'un automate de radiosynthèse à circuit fluide fixe (lavable), n'utilisant pas de kits ou cassettes à usage unique.

L'automate doit permettre la radiosynthèse automatisée de préparations radiopharmaceutiques marquées au fluor-18 (émetteur de positons de demi-vie : 109,8 min) avec des hautes valeurs d'activités molaires utilisables en recherche biomédicale (par exemple au *minimum* à 37 GBq/ μ mol au moment de l'injection pour le fluor-18). L'automate doit permettre, à partir d'une solution aqueuse de $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ contenue dans un flacon en verre scellé, de procéder :

- à la récupération de cette solution par aspiration vers l'automate puis à l'activation des ions fluorures sous forme $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}-\text{K}_{222}$, par exemple,
- au radiomarquage de la préparation radiopharmaceutique désirée suivi éventuellement d'une deuxième étape de synthèse (par exemple dé-protection ou marquage de macromolécule type peptide ou protéine),
- à la purification par chromatographie liquide haute performance (CLHP) semi-préparative et/ou sur cartouche d'extraction (SPE),
- à une pré-purification (par exemple sur cartouche d'alumine ou de C18) avant et après la purification par CLHP,
- à la formulation en une solution injectable.

La prestation comprend :

- La fourniture d'un automate et des matériels associés (dont ordinateur portable et logiciel pilote) répondant au présent cahier des clauses techniques ;
- L'installation sur site de l'automate et des matériels ;
- Les raccordements et intégration aux dispositifs existants ;
- La qualification de l'automate et matériels en termes de performance de qualité et quantité par des tests sur site en conditions réelles de fabrication ;
- La fourniture d'un kit de maintenance préventive contenant les principales pièces d'usure et de rechange nécessaires (réacteurs de différents volumes s'il y a lieu, électrovannes, joints, tubulures, etc);
- La formation des travailleurs sur cet automate et matériels ainsi qu'une formation spécifique pour savoir programmer de nouvelles radiosynthèses au fluor-18 ;
- La formation des travailleurs sur les maintenances préventives sur cet automate et matériels ;
- La documentation technique des automates et matériels.
- En option : prolongement de 2 ans de la garantie constructeur.

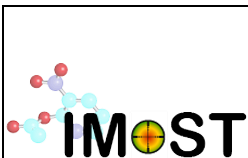
○ DOMAINE D'APPLICATION

Le domaine d'application de cet automate est la production de solutions injectables de radiopharmaceutiques contenant du fluor-18 pour des études pré-cliniques en recherche biomédicale comportant de l'imagerie par tomographie d'émission de positons.

○ CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DES EQUIPEMENTS

○ Généralités

Ce cahier des clauses techniques ne rappelle pas les règles de l'art en ce qui concerne la préparation de solution injectable de radiopharmaceutique, à haute activité molaire. Cependant le Soumissionnaire proposant



ledit équipement doit prouver dans son offre son savoir-faire dans la conception, la réalisation et le fonctionnement des automates destinés à la préparation de solutions de radiopharmaceutiques injectables.

L'automate doit être conçu et développé de façon à donner à l'utilisateur l'ensemble des moyens nécessaires pour la mise au point de radiosynthèses innovantes et propriétaires. Ces exigences générales portent sur la versatilité et l'évolutivité du système de récupération de la cible, de l'activation des ions fluorures, du radiomarquage suivi éventuellement d'une seconde étape de synthèse (dé-protection, marquage de macromolécule), des étapes de purification, de formulation ainsi que de la programmation du logiciel de pilotage (convivialité de l'interface graphique, programmation des étapes de radiosynthèses sur mesure). Le fonctionnement des automates doit être compatible avec un système de compression des gaz équipant notre enceinte de radiosynthèse Comecer.

○ **Caractéristiques techniques**

L'automate devra permettre la préparation entièrement automatisée de radiopharmaceutiques marqués au fluor-18. Il devra assurer la récupération des ions fluorure $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ à partir d'une solution aqueuse contenue dans un flacon en verre scellé, leur activation, la réalisation de la synthèse radiochimique dans un premier réacteur, puis, le cas échéant, d'une étape de synthèse complémentaire réalisée dans un second réacteur, ainsi que les opérations de pré-purification, de purification et de formulation du produit final sous forme d'une solution injectable prête à l'emploi.

Les caractéristiques techniques attendues de l'équipement pour les marquages au fluor-18 sont :

- La réception, l'extraction et la concentration du fluor-18 (sous forme anionique anhydre) à partir de la solution d'eau enrichie en oxygène-18 ;
- La réaction d'incorporation du fluor-18 sur un précurseur chimique par attaque nucléophile de l'ion $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ complexé par un cryptant (de type Kryptofix-K₂₂₂ ou autre) dans les solvants suivants : acétonitrile, acétone, diméthylsulfoxyde, diméthylformamide, diméthylacétamide, tétrahydrofurane, éthanol, toluène, xylène ou autre ; Est attendu une résistance élevée des joints, électrovannes, tubulures et connectiques à ces solvants ainsi qu'aux acides forts (HCl ou HBr concentré par exemple). Les électrovannes doivent également être résistantes jusqu'à au moins 3 bars de pression.
- La réalisation d'une réaction de radiomarquage dans un premier réacteur, suivie, le cas échéant, d'une seconde réaction de synthèse (par exemple une déprotection ou un couplage à une macromolécule) réalisée dans un second réacteur. À cette fin, l'automate devra être équipé de deux réacteurs indépendants, de type carbone vitreux « *glassy carbon* » et/ou verre, chacun étant doté d'un système de régulation thermique permettant le chauffage et le refroidissement contrôlés du milieu réactionnel.
- Les vials contenant les réactifs et solvants devront permettre l'introduction automatisée dans les réacteurs de volumes compris entre 1 et 10 mL.
- La pré-purification du milieu réactionnel de marquage si besoin par fixation du produit intermédiaire de type $[^{18}\text{F}]$ -intermédiaire sur cartouche (par exemple de type WATERS Sep-Pak® Plus C-18) ;
- La purification du radiopharmaceutique par CLHP avec suivi en temps réel des chromatogrammes radioactifs et UV. L'injection du brut réactionnel ou du brut intermédiaire sur le système CLHP doit être automatique, la fourniture de deux boucles d'injection (5 et 10 mL par exemple) est souhaitée. La purification CLHP en phase normale ou inverse doit se faire à l'échelle semi-préparative et l'automate doit inclure les détecteurs de radioactivité et UV variable ou multicanaux (à minima entre 200 et 400 nm). Les détecteurs à l'intérieur des enceintes ainsi que le système CLHP permettant de travailler à des débits indicatifs de 1 à 15 mL/min doivent être pilotable par le logiciel de gestion de la radiosynthèse ;
- La concentration sur cartouche (par exemple de type WATERS Sep-Pak® Plus C-18) des fractions d'intérêt collectées après CLHP.

- La formulation du radiopharmaceutique dans un excipient compatible avec une injection intraveineuse, avec, dans l'idéal, la possibilité de concentrer par évaporation le produit final formulé ;
- La réalisation d'une filtration stérilisante en fin de production ;
- Un système informatique de programmation et de contrôle de l'automate et l'ordinateur portable associé. L'enregistrement de certains paramètres critiques (température des fours, points de mesure de radioactivité, débit des gaz vecteurs...) en cours de radiosynthèse et la génération en fin de radiosynthèse d'un compte rendu sont indispensables. L'équipement doit pouvoir fonctionner automatiquement à partir d'un programme de radiosynthèse préétabli mais doit également être pilotable « en direct » pour les expériences de développement ou pour palier à un dysfonctionnement en cours d'une radiosynthèse automatisée ; la visualisation en temps réel des chromatogrammes UV et de radioactivité doit être possible ;
- Des détecteurs de radioactivité en nombre *minimum* de 5 (piégeage des $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ sur cartouche échangeuse d'anions, premier réacteur pour la radiosynthèse, cartouche intermédiaire, second réacteur pour la synthèse, collecte du produit fini (activité de produit fini)) doivent permettre de déterminer les rendements de la radiosynthèse au cours de ces 4 à 5 étapes et d'être suffisamment sensibles pour travailler avec de faibles activités, lors des mises au point de radiosynthèse. Ils devront être radio-protégés avec une réponse linéaire dans la gamme de 0,1 GBq à 185 GBq pour le fluor-18 ;
- La reproductibilité des radiosynthèses au fluor-18 doit être assurée ainsi que les conditions de production (temps de radiosynthèse ...) ;
- L'automate doit avoir un système/programme de lavage, élimination de la radioactivité résiduelle, séchage automatique après production afin d'éliminer les risques de contaminations croisées et des poches étanches de confinement des gaz de sortie.

○ ***Intégration des automates dans les enceintes***

Le laboratoire IMoST dispose d'un ascenseur/monte-charge (charge admissible : 1350 kg) afin d'acheminer l'automate et ses matériels vers le second sous-sol du bâtiment. Les dimensions sont les suivantes :

- dimensions minimum de la porte : L x H = 0,89 x 1,98 m
- dimensions intérieures minimum : L x H x P = 1,38 x 2,02 x 2,15 m.

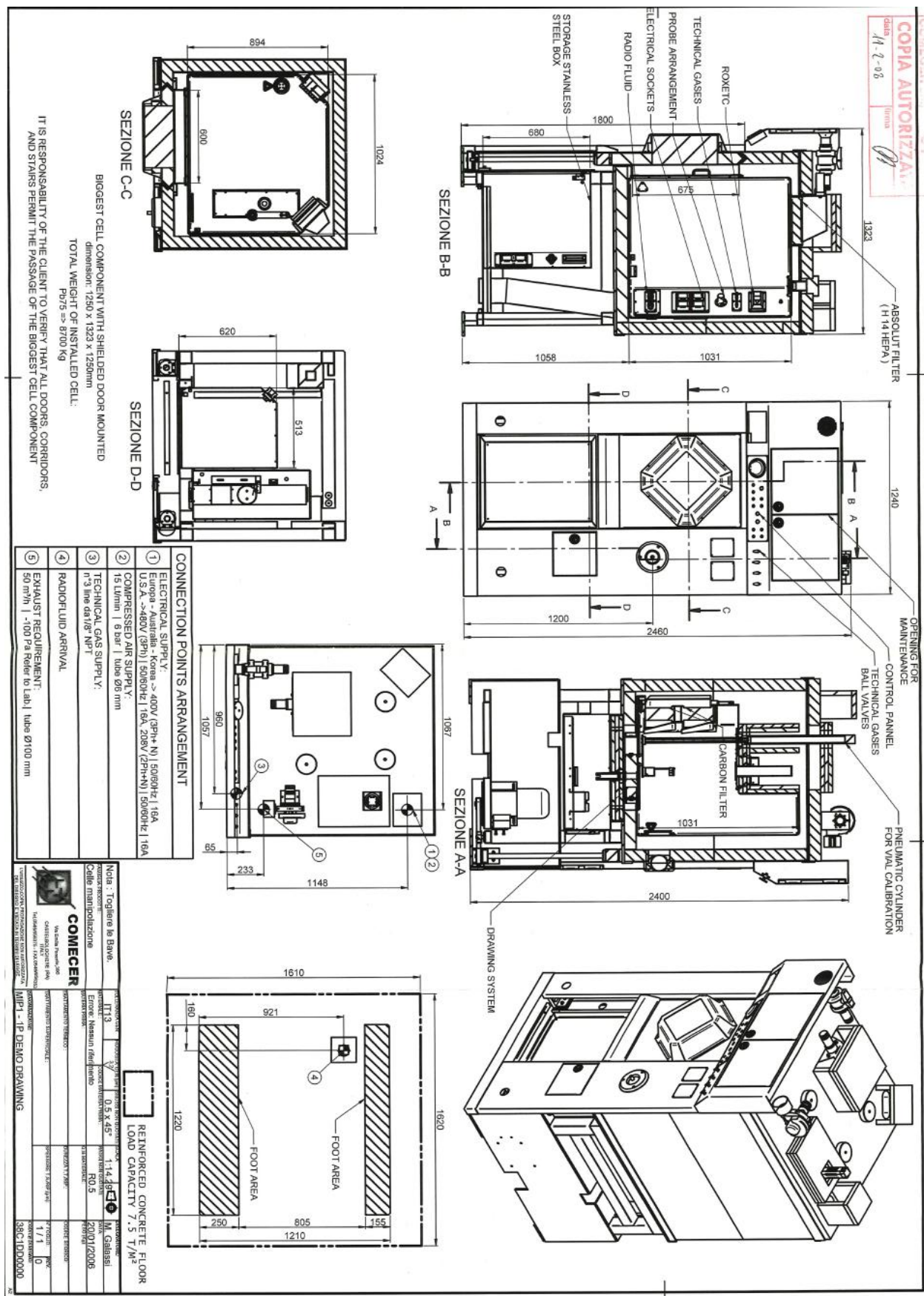
L'implantation de l'automate et matériels associés doit se faire dans l'enceinte blindée Comecer (MIP1-1P Pb75) selon les dimensions et la figure suivantes :

Dimensions de l'espace d'ouverture pour l'entrée dans l'enceinte (porte) : largeur 600 x 670 mm (largeur x hauteur = l x h)

Espace intérieur total de l'enceinte : 1030 x 890 x 1030 mm (largeur x profondeur x hauteur = l x p x h)

La largeur utilisable « au sol » pour l'automate est environ 740 mm.

Figure 1 ci-après : Schémas de l'enceinte blindée MIP1-1P devant recevoir l'automate au fluor-18.



Cette enceinte blindée est équipée de brides de passage étanches permettant le passage des câbles de liaison vers l'ordinateur de commande, ainsi que des tubulures destinées aux alimentations en azote (ou en hélium), en air comprimé et en solvants pour la CLHP (cf. photo ci-après). La fourniture, l'installation et le raccordement de l'ensemble des câbles, connectiques et tubulures nécessaires au fonctionnement de l'automate, y compris leur mise en œuvre au travers des brides de passage, sont à la charge du titulaire.



○ **INSTALLATION ET TESTS POUR RECEPTION**

○ ***Livraison***

Le Titulaire dispose d'un délai de livraison de l'ordre de 2 mois à partir de la date de commande. Dans l'idéal, l'installation et la réception de l'automate doit être réalisé avant le **31/10/2026**. L'automate doit être installé dans l'enceinte blindée Comecer dédiée au deuxième sous-sol du laboratoire IMoST, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France.

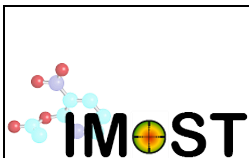
○ ***Installation***

Le Titulaire doit préciser ses conditions d'installation sur le site. Aucun soutien technique n'est apporté par le laboratoire IMoST sans concertation préalable lors d'une pré-visite d'installation pour que le fabricant prenne notes des contraintes d'accès.

Le titulaire doit fournir l'ensemble de l'outillage nécessaire à l'installation de l'automate et matériels.

Les conditions d'installation doivent comporter au moins les renseignements suivants :

- date de début d'installation ;
- durée de l'installation ;
- spécifications des branchements électriques et électroniques ;
- spécifications des raccordements aux différents fluides utilisés ;
- méthodologie d'installation.



CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES POUR L'ACHAT D'UN AUTOMATE DE RADIOSYNTHESE POUR MARQUAGE AU FLUOR-18

Le Titulaire du marché doit se conformer aux consignes générales de sécurité applicables aux entreprises extérieures intervenant au sein du bâtiment INSERM du laboratoire IMoST.

Un plan de prévention est établi pour déterminer les risques que peuvent créer le Titulaire du marché envers les opérateurs du laboratoire où est réalisée l'installation et réciproquement.

○ **Tests pour réception**

Les tests effectués à la réception par le Titulaire ont pour objet de vérifier la conformité de l'installation de l'automate et des matériels ainsi que leur fonctionnement selon les spécifications données dans ce présent cahier des clauses techniques.

Le Titulaire doit proposer une série de tests à la réception afin de contrôler le bon fonctionnement de l'appareil (connexions fluidiques, électriques, électroniques...) et rédiger la qualification d'installation et opérationnelle.

Le laboratoire IMoST demande la production d'un radiopharmaceutique marquée au fluor-18 qui devra être réalisable sur l'automate et mettre en jeu les deux réacteurs et une purification HPLC/formulation via cartouche. Cette synthèse peut être proposée par le titulaire ou issue des travaux du laboratoire IMoST : [^{18}F]FETrp (voir article *Maisonial-Besset A et al. Improved automated one-pot two-step radiosynthesis of (S)-[^{18}F]FETrp, a radiotracer for PET imaging of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1). EJNMMI Radiopharm Chem. 2024 Apr 2;9(1):28. doi: 10.1186/s41181-024-00256-0; PMID: 38564046). Dans ce dernier cas, le laboratoire IMoST fournit l'ensemble des réactifs chimiques nécessaires à cette radiosynthèse. De plus, tous les matériels, équipements, méthodes et réactifs servant aux contrôles de qualité du radiopharmaceutique marqué au fluor-18 sont mises à disposition par le laboratoire IMoST ainsi que le personnel pour effectuer ces opérations. Les résultats des contrôles de qualité de validation issus de ces opérations de production attesteront de la conformité opérationnelle pour cette étape de réception. Le rapport de qualification opérationnelle est rédigé par le titulaire du marché et remis au laboratoire IMoST.*

Les conformités de la qualification opérationnelle et de la qualification de performance conditionnent la prononciation de la réception de l'automate et matériels de radiosynthèse. En cas d'objectifs de qualification non atteints par le Titulaire, des essais supplémentaires, à sa charge (fourniture des matières premières, réactifs et solvants), devront être effectués.

Le Titulaire doit également proposer à réception une procédure de nettoyage et de reconditionnement de l'automate entre chaque radiosynthèse.

Une réunion finale avec le Titulaire doit permettre de vérifier la conformité de l'automate et matériels à ce cahier des clauses techniques, de vérifier le fonctionnement et les résultats attendus, de vérifier que les conditions de prononciation de la réception sont réunies, de vérifier l'exhaustivité de la documentation fournie et de constater le niveau de formation.

○ **FORMATION**

Le titulaire doit assurer au laboratoire IMoST la formation du personnel (environ 5 radiochimistes) susceptibles de réaliser des opérations de fabrication à partir de cet automate et matériels. Le soumissionnaire doit détailler dans son offre le contenu du programme de la formation ainsi que sa durée et son coût.

Le programme de formation doit comprendre entre autres :

- la production en routine ;
- le pilotage de l'équipement pour la recherche et le développement ;
- le mode opératoire de préparation des réactifs ;
- le mode opératoire de préparation à la radiosynthèse de l'automate ;
- le mode opératoire de nettoyage et de décontamination ;

- le mode opératoire de maintenance préventive ;
- l'initiation à la maintenance corrective (énumération des problèmes recensés sur les différents sites et solutions fournies) ;
- la conduite à tenir en cas de panne informatique, pneumatique, mécanique etc...
(Etablir la liste des personnes référentes en fonction des problèmes rencontrés) ;

La formation est dispensée après l'installation pendant les tests pour réception.

○ **GARANTIE**

L'automate et matériels sont garantis, avec déplacements, pièces et main d'œuvre, pendant au moins 12 mois à compter de la signature de la réception de l'automate et matériels sur le site du laboratoire IMoST. Le titulaire doit s'engager à fournir des pièces de rechanges pendant au moins 10 ans après la réception de l'automate au laboratoire IMoST.

Un service client et un service technique, basé en Europe et susceptible d'intervenir rapidement sur site à Clermont-Ferrand est souhaité. Le titulaire est dans l'obligation de proposer du télédépannage et ou du télédiagnostic pendant toute la période de garantie. Il doit renseigner les conditions pour y recourir (modalités de saisine, jours et heures de saisine, ...) et d'exploitation (prise en main à distance sécurisé, identification nécessaire ...). Le titulaire doit préciser les conditions d'accès d'un point de vue de la sécurité ainsi que de la confidentialité associée aux échanges de données.

○ **DOCUMENTS A FOURNIR POUR RECEPTION**

L'automate et matériels associés sont accompagnés d'un dossier comprenant un manuel d'utilisation avec les éléments suivant remis lors de la livraison et aux suites des tests de qualification :

- Plans et connexions des différents organes (électriques, pneumatiques, fluides, informatiques) ;
- Notice technique de l'automate ;
- Notice technique des interfaces (CLHP, détecteurs etc...) ;
- Dossier du logiciel de pilotage des radiosynthèses au fluor-18 pour programmer de nouvelles radiosynthèses ;
- Dossier d'au moins une radiosynthèse au fluor-18 type avec son programme nécessitant à minima l'utilisation des deux réacteurs, une étape de purification par CLHP ainsi qu'une formulation;
- Dossier des nettoyages et lavages permettant de s'assurer de l'efficacité de la lutte contre les contaminations croisées des radiosynthèses au fluor-18 qui s'enchainent ;
- Listes des pièces détachées et consommables avec pour chacun la source d'approvisionnement correspondante et une indication des coûts unitaires au moment de la signature du marché ;
- Les certifications des équipements pour la protection nucléaire ;
- Le rapport de qualification d'installation ;
- Le rapport de qualification opérationnelle ;
- Le rapport de qualification de performance.