

LES PARTICULES DANS LES SOLUTIONS PARENTÉRALES

Quelles origines?

J-C. Chaumeil

JFN 2013



Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non

Société(s) :

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non

Société(s) :

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

Société(s) :

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

Société(s) :

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

Société(s) :

➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non

Société(s) :

* *Effacer l'option inadéquate*

Origines des particules

- ▣ **Intrinsèque**
 - **Formulation**
 - **Equipement de fabrication**
 - **Conditionnement primaire**
 - **Matériaux en contact : acier, verre, bouchon, huile de silicone...**
- ▣ **Extrinsèque**
 - **Environnement : poussières, fibres...**

Origine intrinsèque des particules

- ▣ **Selon les matériaux de conditionnement**
 - **Les récipients en verre**
 - ▣ En verre étiré : ampoules, flacons pour lyophilisats
 - ▣ En verre moulé : flacons de 5 à 2000 mL
 - **Les récipients en matières plastiques**
 - ▣ « ampoules »
 - ▣ Seringues préremplies
 - ▣ Poches rigides, poches souples

Origine intrinsèque des particules

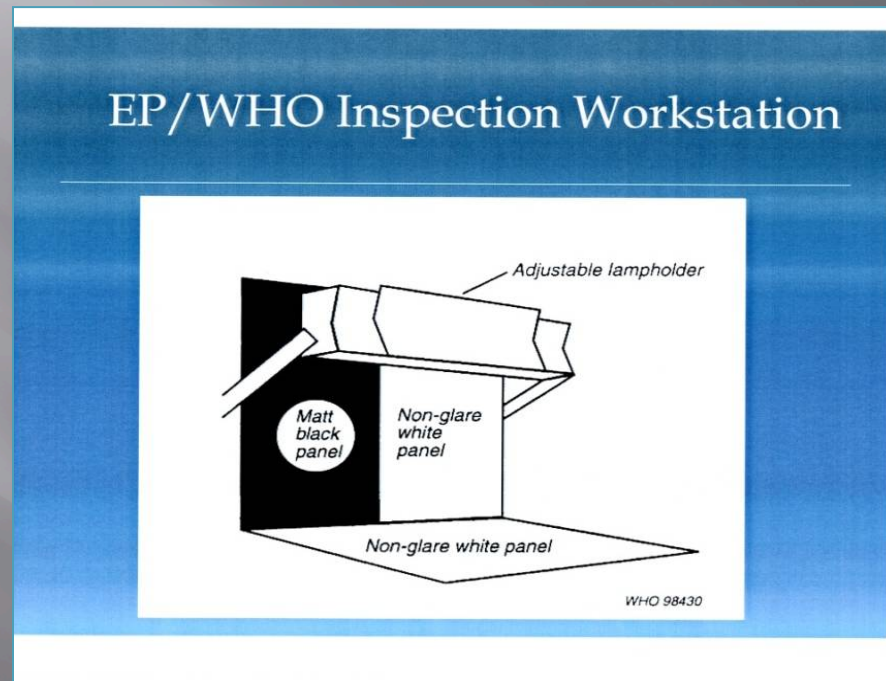
- ▣ **Selon le mode d'utilisation**
 - **Pour les ampoules de verre**
 - ▣ **Cassure**
 - ▣ **Aspiration**
 - **Pour les flacons**
 - ▣ **Perçage du bouchon**
 - **Pour les seringues préremplies**
 - **Pour les poches**
 - ▣ **Introduction par site d'injection**
 - ▣ **Mélanges dans les poches multicompartimentales**

Les exigences de la Pharmacopée européenne 7^{ème} et 8^{ème} édition

▣ Particules visibles :

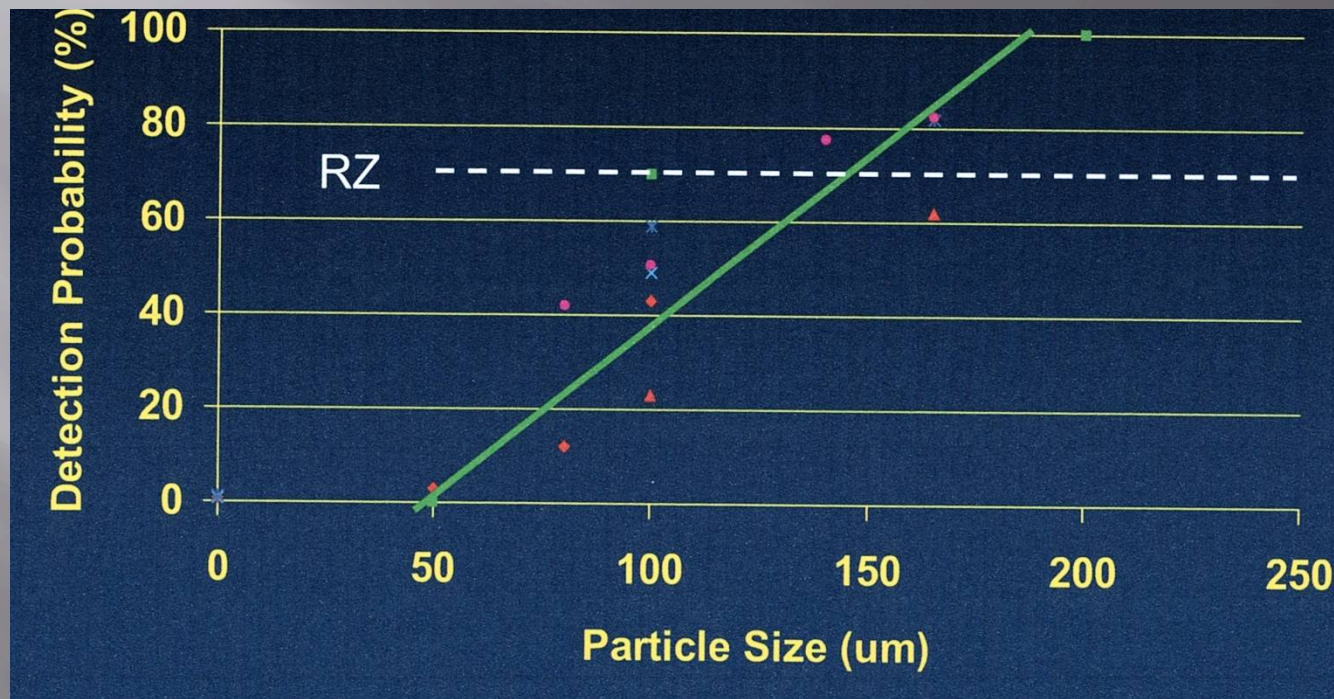
- ▣ « les solutions injectables examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et *pratiquement exemptes de particules* »
- ▣ Dépend de l'appareillage
- ▣ Dépend de l'observateur
- ▣ Examen de la totalité des lots en continu

Particules visibles : poste d'observation de la PE 7^{ème} et 8^{ème} ed.



Qu'est-ce qu'une particule visible?

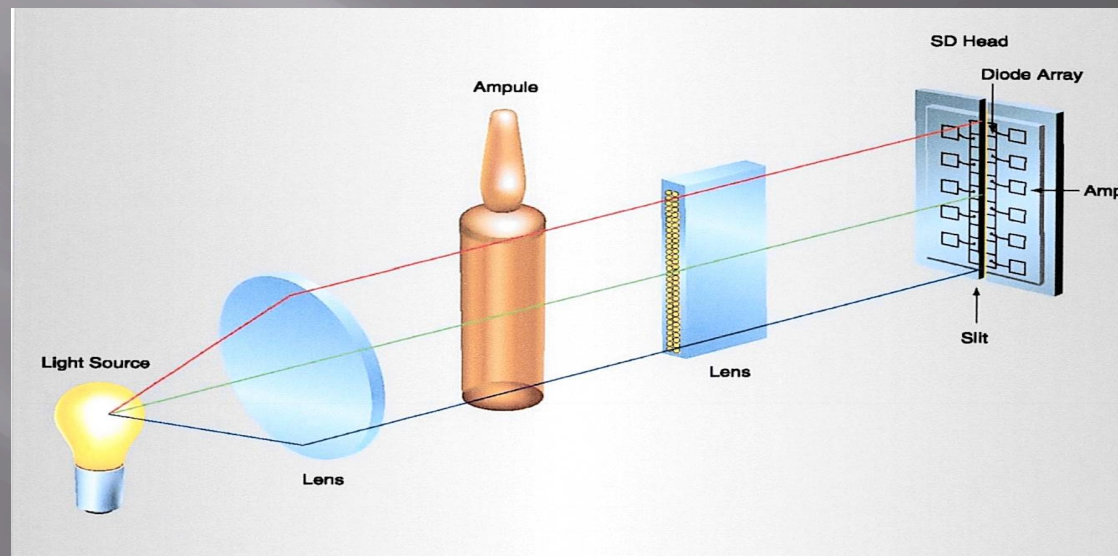
d'après JG. Shabushnig PDA 2008



Particules visibles : principe de détection automatisée

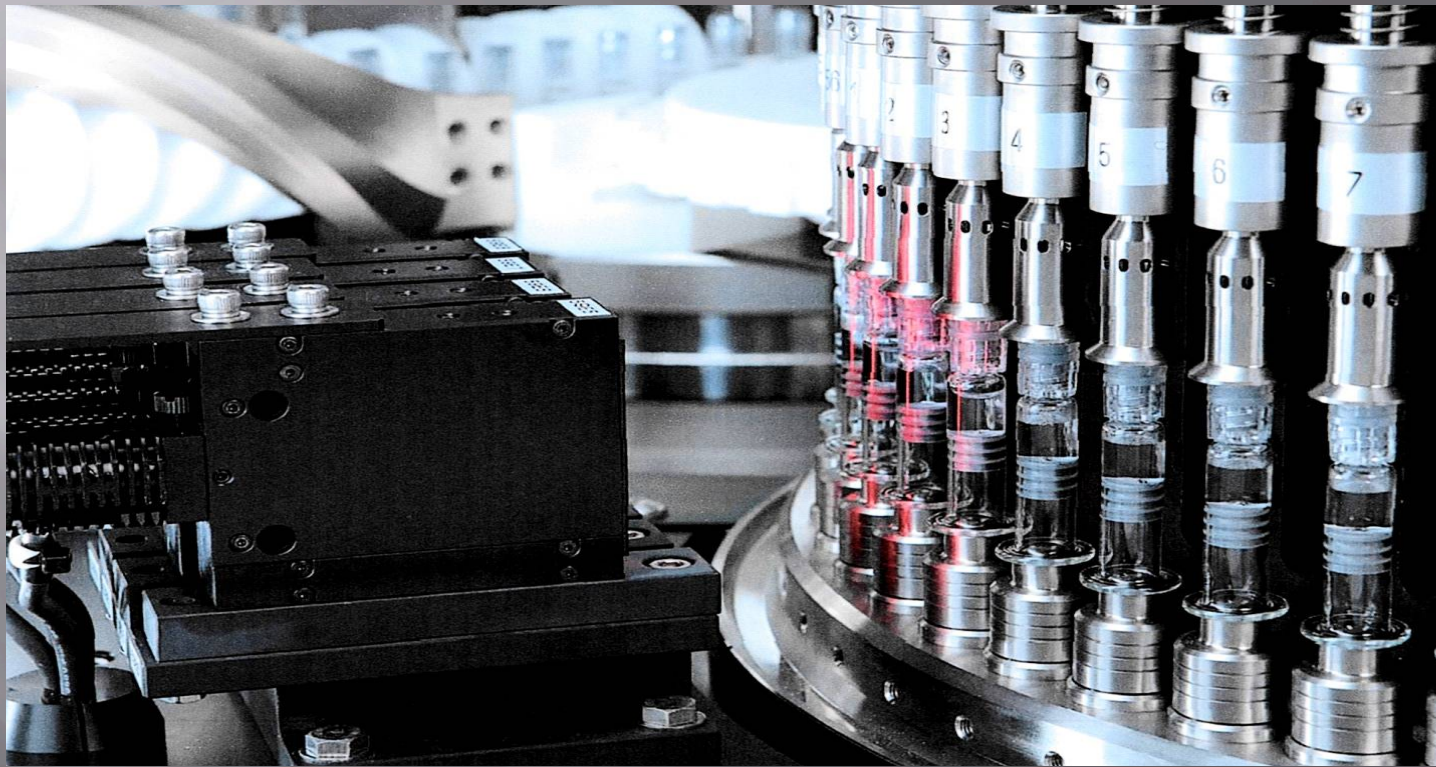
d'après M. De la Montaigne PDA 2008

Ampoules



Particules visibles : détection automatisée

d'après M. De la Montaigne PDA 2008



Les particules visibles couramment identifiées

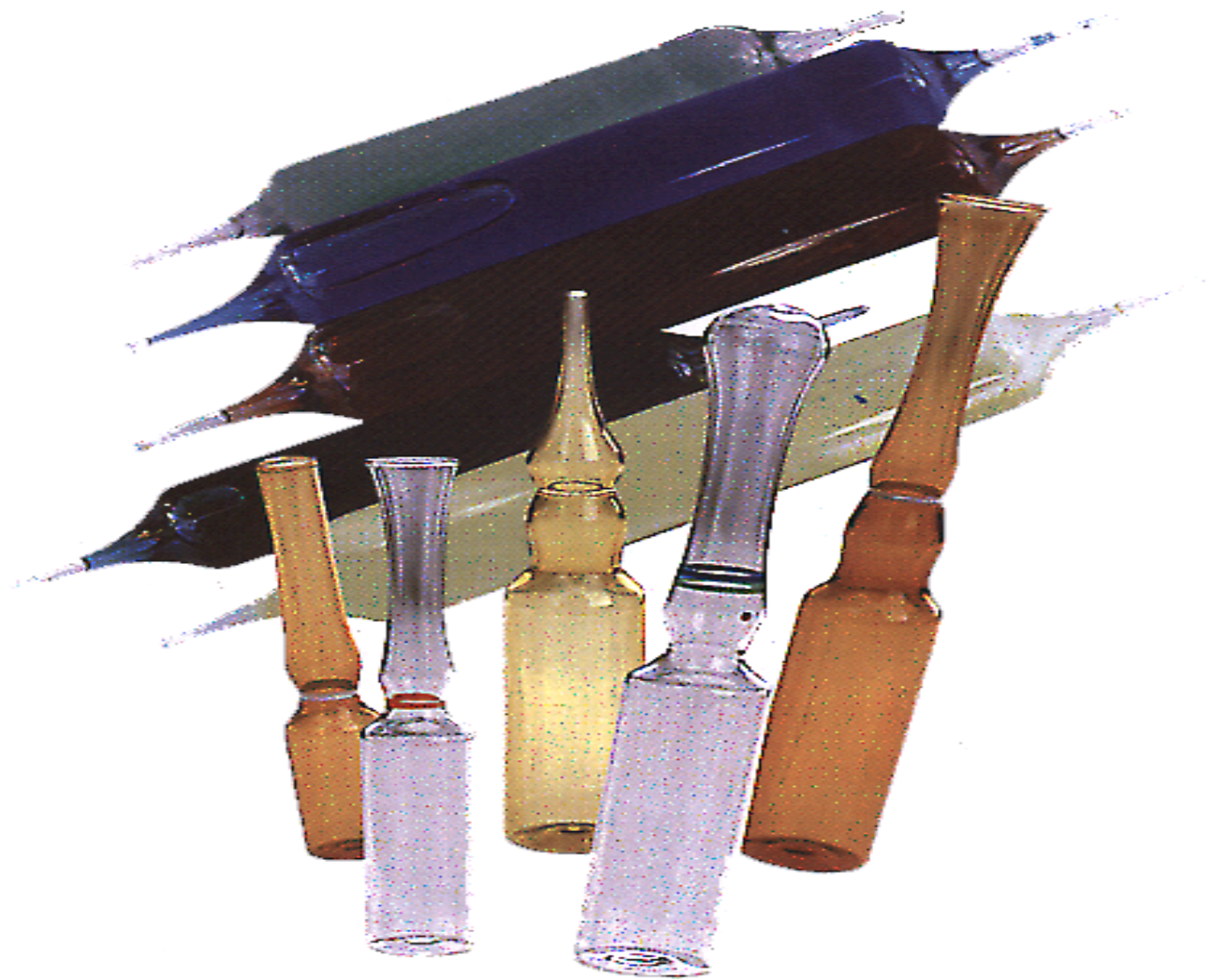
d'après R.L. Leverage, J.G. Shabushnig PDA 2008

Classement			Types de particules
1	1	1	Fibres
2	2	2	Verre
3	4	3	Produit (précipité)
4	5	5	Bouchon
5	3	4	Métal

Taux de refus par inspection visuelle manuelle ou semi-automatique

d'après R.L. Leverage, J.G. Shabushnig PDA 2008

Produits	Valeur min-max %	Médiane %
Solutions	0,1-7,5	2,0
	0,5-5	2,5
	0,1-5	1,9
Lyophilisats (après remise en solution)	0,1-8,0	1,0
	0,6-5	1,2
	0,1-2,5	1,0



Qualité de l'ouverture des ampoules bouteille

d'après Alvadeca et al. STP Pharma Pratiques 1999 et Tashuhara et al. J. Pharm. Pharmacol 1990

Formation de particules lors de l'ouverture :

- ▣ Les particules sont aspirées du fait de la légère dépression régnant dans l'ampoule selon le rapport :

$$\frac{P_{\text{ampoule}}}{P_{\text{atmosphérique}}} \approx 0,9$$

- ▣ Les particules formées sont « non visibles » à l'œil nu

Systeme d'ouverture des ampoules bouteille

d'après Alavedra et al.
STP Pharma Pratiques, 1999

Anneau de cassure coloré « colour break »	Bande circulaire de céramique (ou d'émail)
Anneau de cassure « Score ring »	Bande fine d'émail autour du col
OPC « One point cut »	Applications ponctuelles d'émail sur le col

Ampoules de verre type I avec anneau de cassure



Flacons en verre ou polyéthylène



Ampoules en polypropylène



Seringues pré-remplies



Particules non visibles

Pharmacopée européenne 7^{ème} et 8^{ème} éditions

Méthodes	Volume >100mL	Volume ≤100mL
Blocage de la lumière	>10 µm : 25/mL max	≥10 µm:6000/récipient max
	≥ 25 µm : 3/mL max	≥ 25 µm : 600/récipient max
Microscopie optique	>10 µm : 12/mL max	>10 µm:6000/récipient max
	≥ 25 µm : 2/mL max	≥ 25 µm : 600/récipient max

Blocage de la lumière : compteur ROYCO HRLD

capot

capteur

Sonde de
prélèvement

Porte-échantillons

compteur



Comptage par blocage de la lumière ampoules (<100 mL)

(mesure sur 20 à 50 ampoules suivant le volume)
AGEPS 2013

Echantillons (nombre de lots)	Particules $\geq 10 \text{ m}\mu\text{/mL}$	Particules $\geq 25 \text{ m}\mu\text{/mL}$
A (9)	6-242	1-2,53
B (11)	15-220	0,87-2
C (19)	9-118	0,27-2
D (8)	23-250	1-4
E (10)	17-126	0,6-8
F (10)	14-267	1-4

Comptage de particules dans des ampoules ouvertes par OPC par blocage de la lumière (d'après C. Signoretti et al, pharmaceutical technology 1993 : 28-33)

- Comptage par ampoule sur 40 ampoules de verre contenant 4mL d'eau ppi de 4 lots différents

Origine (fabricant)	$\geq 2\mu\text{m}/\text{mL}$	$\geq 5\mu\text{m}/\text{mL}$	$\geq 10\mu\text{m}/\text{mL}$	$\geq 25\mu\text{m}/\text{mL}$
A	92-124	20-56	8-12	4
B	48-68	20-36	4-8	4
C	177-327	51-99	12-21	3

Comptage par blocage de la lumière flacons (≥ 100 mL)

(sur un flacon)
AGEPS 2013

Echantillons (nombre de lots)	Particules ≥ 10 m μ /mL	Particules ≥ 25 m μ /mL
G (7)	0,2-4,7	0-0,53
H (36)	0,16-1	0-1,53
I (15)	1-2	0-0,07
J (11)	1-3	0-1

Dans les mélanges : un petit exercice de calcul

	Particules ≥ 10 µm	Particules ≥ 25 µm	Maximum ≥ 10 µm	Maximum ≥ 25 µm
Contenant principal 250mL	5/mL 1250	1/mL 250	25/mL 6250	3/mL 750
1^{er} ajout 10 mL	100/mL 1000	2/mL 20	6500	780
2^{ème} ajout 10 mL	100/mL 1000	2/mL 20	6750	810
3^{ème} ajout 10 mL	100/mL 1000	2/mL 20	7000	840
Taux final	4250	310	7000	840

**Particules dans un mélange binaire pédiatrique
conditionné en seringues de verre de 50 mL
(comptage par microscopie sur un filtre 0,8 μ m/20 mesures)
(d'après A. Ball,...M. Barnett Nutrition 2001 ; 11/12 :926-929)**

Echantillons 20 mesures	Particules μ m/mL (silice, aluminium)				
	>40	>25	>10	>5	3-5
début					
moyenne	0,16	0,38	1,43	11,77	7,59
écart-type	0,23	0,26	1,09	7,38	2,56
Fin					
moyenne	0,16	0,34	0,80	9,23	5,72
écart-type	0,17	0,21	0,40	3,74	2,67

Particules dans des seringues de verre contenant une émulsion lipidique
(comptage par microscopie sur un filtre 0,8µm/20 mesures)
(d'après A. Ball,...M. Barnett Nutrition 2001 ; 11/12 :926-929)

Echantillons 20 mesures	Particules µm/mL (non métalliques)				
	>40	>25	>10	>5	3-5
Début					
moyenne	0,44	0,76	1,27	8,98	16,72
écart-type	0,37	0,34	1,23	4,63	10,85
Fin					
moyenne	0,42	0,69	1,35	9,83	15,55
écart-type	0,67	0,42	1,08	6,73	12,68

Particules dans un mélange « all-in-one » pour adultes

(comptage par microscopie sur un filtre 0,8 μ m/20 mesures)

(d'après A. Ball,...M. Barnett Nutrition 2001 ; 11/12 :926-929)

Echantillons 20 mesures	Particules μ m/mL (silicone, sel de magnésium, plastique, talc)				
	>40	>25	>10	>5	3-5
1ers 30 mL					
moyenne	0,06	1,06	0,96	1,4	3,47
écart-type	0,045	0,39	0,45	0,73	1,24
2èmes 100 mL					
moyenne	0,15	0,24	0,29	0,42	0,90
écart-type	0,09	0,14	0,07	0,12	0,41

Conclusions

- ❑ **Aucune solution injectable n'est exempte de particules**
- ❑ **Les particules visibles sont « pratiquement absentes » des solutions injectables**
- ❑ **Les teneurs en particules non visibles sont largement inférieures aux limites imposées par la Pharmacopée européenne**
- ❑ **La plus grande vigilance est requise en cas de perfusions à répétitions : filtration systématique?**

Remerciements

- ▣ Patrick ALLAIN Faculté de pharmacie
- ▣ Bernard DO AGEPS
- ▣ Guillaume BONNEFOND Laboratoire Aguetant
- ▣ Christophe WAGNER Glass surface Technology

et le personnel du laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de l'université Paris-Descartes