

— INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU CONTENU/CONTENANT

Philippe JACQUIN

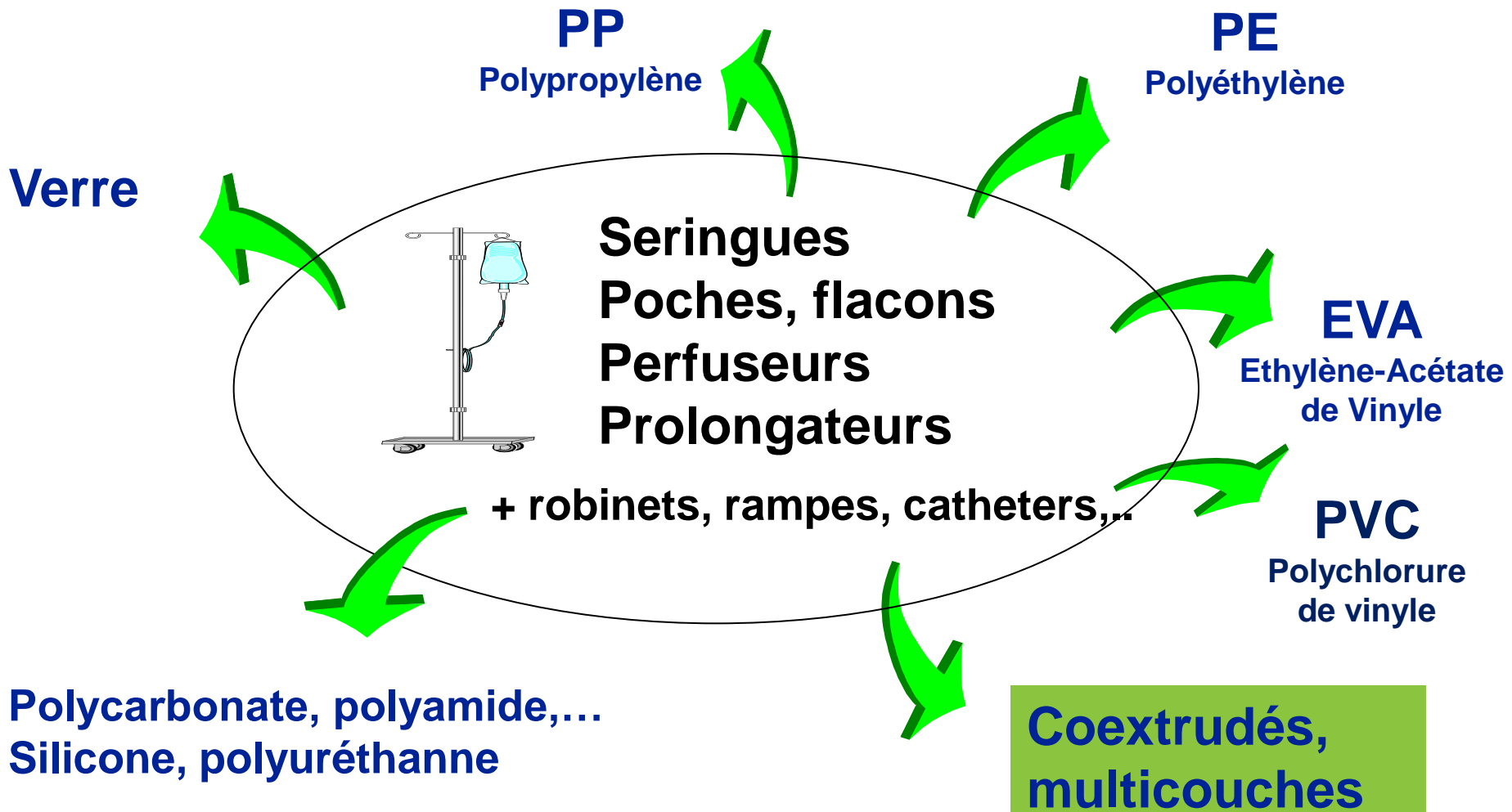


ASPECT REGLEMENTAIRE

QUALIFICATION DU MATERIAU/FOURNISSEUR

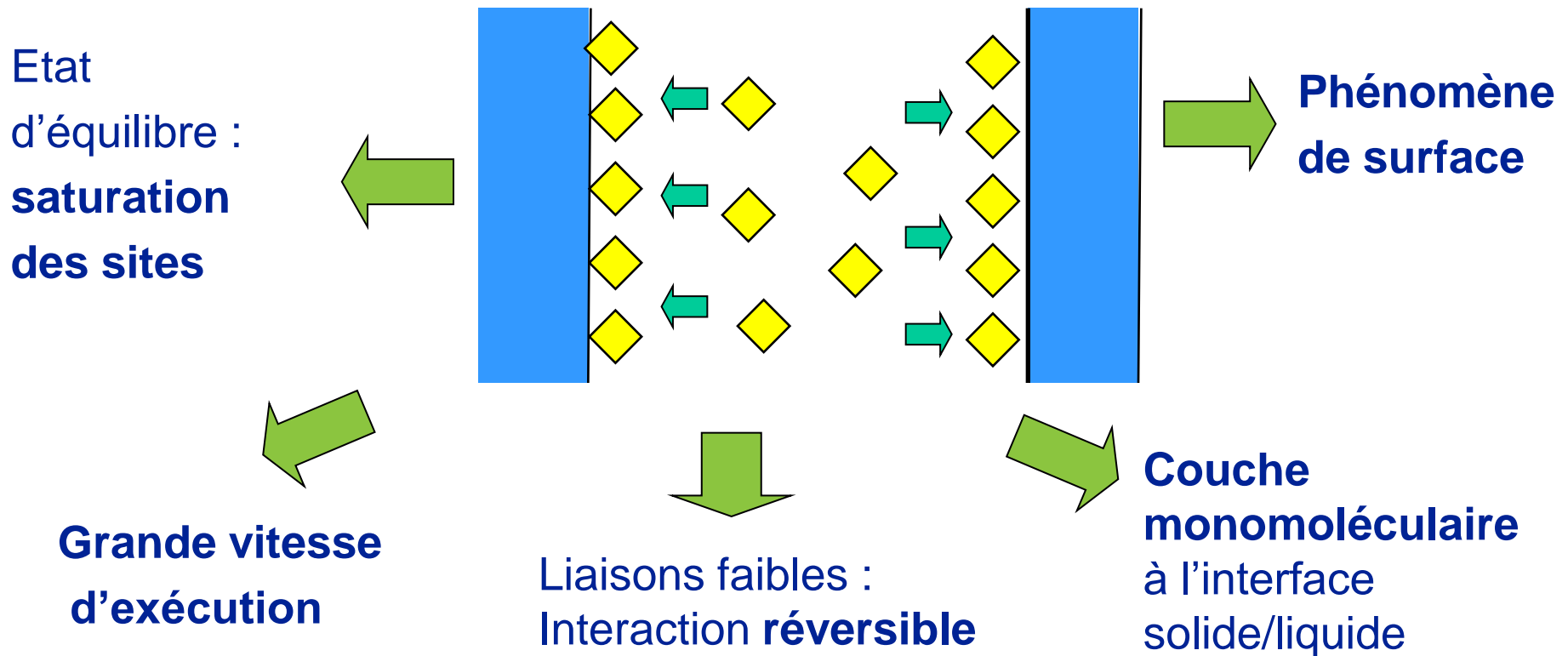
- Réglementation des dispositifs médicaux suivant la norme ISO 10993-4, 5, 10 et 11
- Pharmacopées : Ph Eur, USP
- Audits fournisseurs
- REACH - enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques

CONTENANT – MATERIAUX (perfusion)



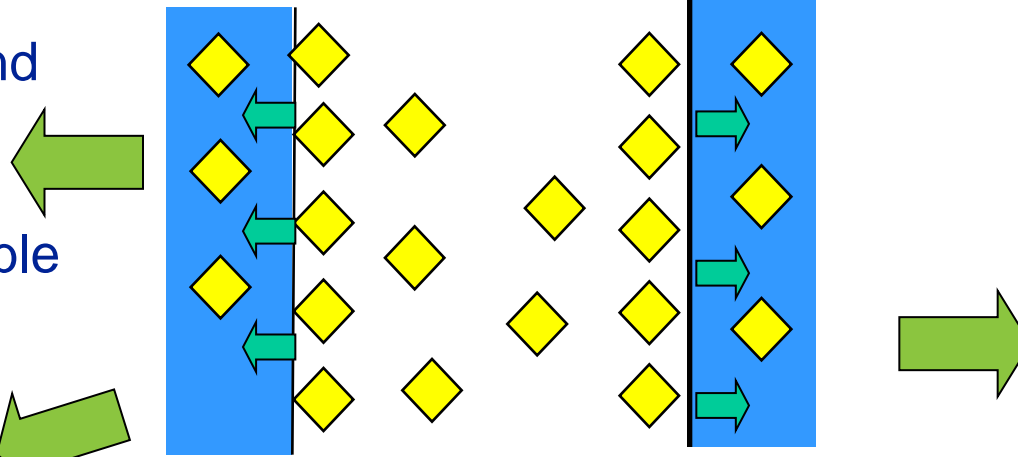
THEORIE DES INTERACTIONS DU CONTENANT SUR LE CONTENU

ADSORPTION



ABSORPTION

Equilibre quand
molécule a
occupé tout
espace disponible
dans solide



**Suit
l'adsorption**

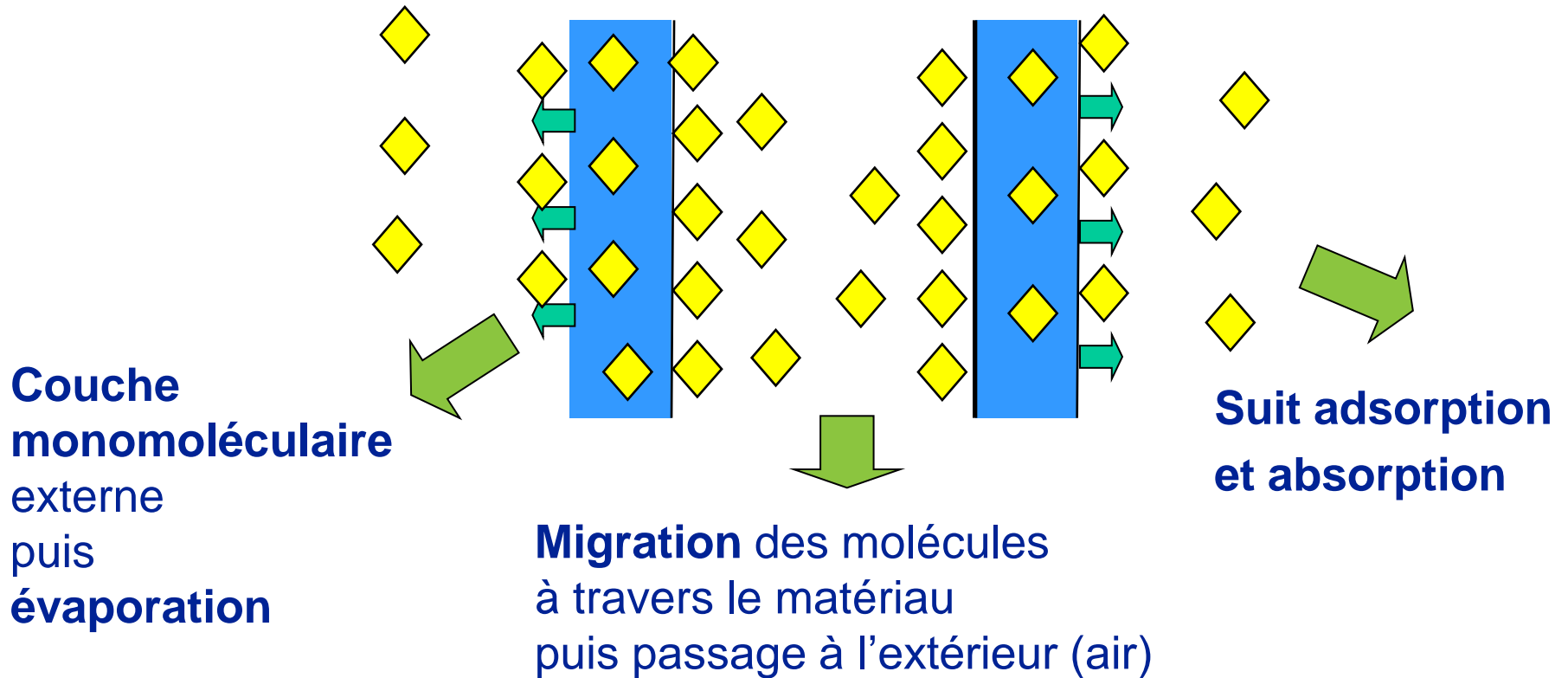
**Fonction du
gradient de
concentration**

**Cinétique
lente**

Liaisons :
hydrogène,
de Van Der Waals

**Pénétration des
molécules
médicamenteuses
dans la phase solide
à partir de la couche
adsorbée**

PERMEATION



— Paramètres influençant ces interactions

CONTENANT

➤ Matériau

- Facteurs dim. : espaces interchaînes
- Lipophilie
- Structure : degré de cristallinité
- Quantité de plastifiant
- Contenant
- Surface de contact

MEDICAMENT

- **Concentration** : jusqu'à saturation des sites
- Coefficient de partage** : lipophilie
- **Caractéristiques physicochimiques de molécule** : structure, pKa
- **Solubilité du principe actif** : rôle des excipients
- **pH de la solution** : solvant de dilution

AUTRES

- **Température**
- **Durée de contact** : Temps de perfusion, durée de conservation
- **Débit de perfusion**
- **Médicaments co-administrés**

— QUELS SONT LES MATERIAUX FAVORISANT ?

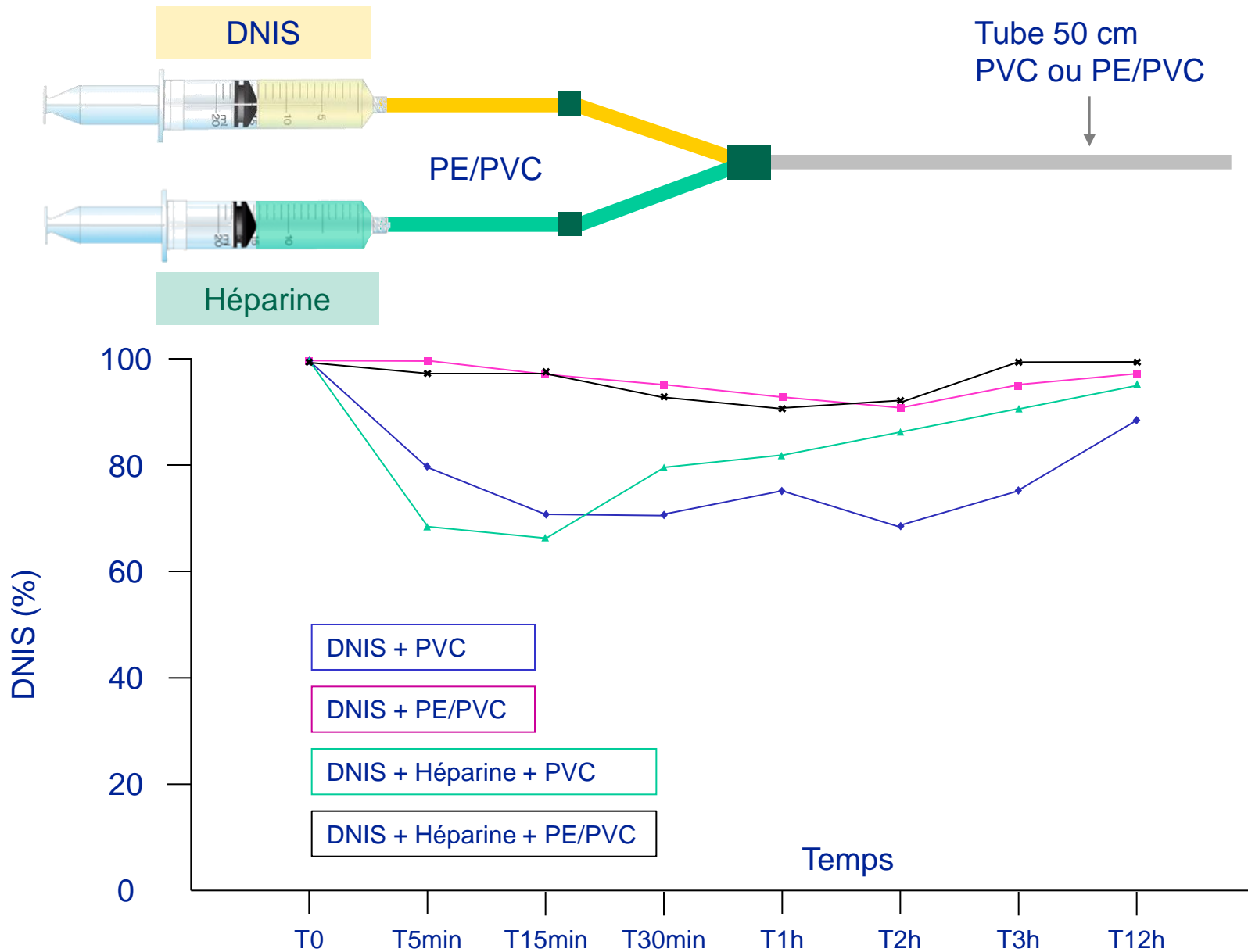
Essentiellement le **PVC** mais aussi le PUR.

A savoir : matériaux inertes le PE et le TPE
(thermoplastique élastomère)

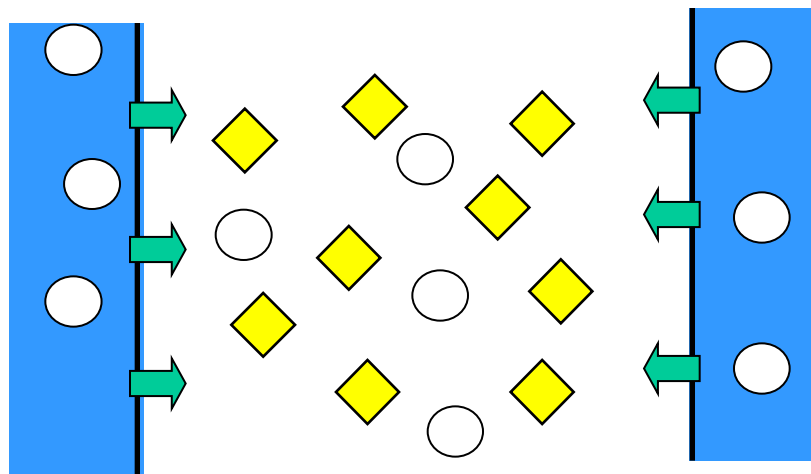
— QUELS SONT LES MEDICAMENTS CONCERNES ?

- INSULINE
- HEPARINE
- Dérivés nitrés
- Immunosuppresseurs (ciclosporine)
- Anesthésiques et médicaments du S.N.C

Compatibilité du DNIS (Risordan) avec le PVC ou le coextrudé PE/PVC



THEORIE DES INTERACTIONS DU CONTENU SUR LE CONTENANT MIGRATION



Relargage de substances chimiques ou d'ions du contenant vers la solution



Additifs de fabrication (plastifiants), **produits de dégradation** (liés à la conservation, stérilisation)



Réaction possible avec principe actif ou excipients de solution

— Paramètres influençant la migration

CONTENANT

- Nature du contenant, lipophilie
- Nature et quantité d'additifs
- Surface de contact
- Solubilité des substances dans solution

MEDICAMENT

- Lipophilie du Principe Actif
- Nature des excipients
- pH
- Concentration

AUTRES

- Température
- Agitation mécanique

Quels dispositifs médicaux sont concernés par l'adjonction de plastifiants ?



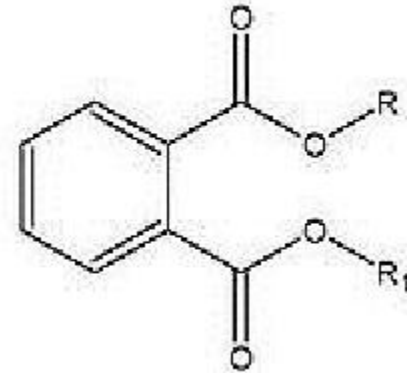
Les dispositifs médicaux
± souples en PVC



— Que sont les phtalates ?

Plastifiants utilisés pour assouplir le PVC

Produits chimiques apparentés
à l'acide phtalique



DBP (di butyl phtalate), BBP (benzyl butyl phtalate),
DINP (di isononyl phtalate), DIDP (di isodecyl phtalate),
DIPP (di iso pentyl phtalate), DEP (diethyl phtalate)
DEHP (di ethyl hexyl phtalate) parfois appelé DOP

— Dispositions réglementaires

Règlement (CE) 1272/2008 (remplace directive 67/548/CEE) :
liste des substances CMR

DEHP : reprotoxique 1B

H360FD : peut nuire à la fertilité et au fœtus

REACH :

- substances soumises à autorisation, obligation de communication si $> 0,1 \%$
- restrictions applicables aux substances $< 0,1 \%$

— Dispositions réglementaires

SCENIHR, juin 2015 : comité scientifique qui définit les patients les plus exposés (dialysés, néonatalogie, enfants, CEC)

Recommandation AFSSAPS, Mars 2009, en attente de l'arrêté du 15 mars 2010 par modification de l'article R5211-24 du Code de la Santé Publique - Directive 2007/47/CE

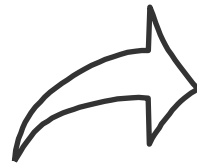
→ Introduit l'obligation d'étiquetage des DM avec DEHP

DM sans DEHP : loi du 24/12/2012, interdiction d'utilisation en juillet 2015 pour les personnes à risque (service pédiatrie, néonatalogie, maternité)

→ Voir instruction du 17 juillet 2015 diffusée aux ARS qui met en avant l'analyse du bénéfice risque pour le patient

Populations à risques

- Prématurés
- Nouveau-nés en néonatalogie
- Enfants, adolescents pré pubères et femmes enceintes en soins intensifs, hémodialyse ou traitement de longue durée.



Pourquoi Nné à
risque maximal ?

Exposition ++

Faible poids

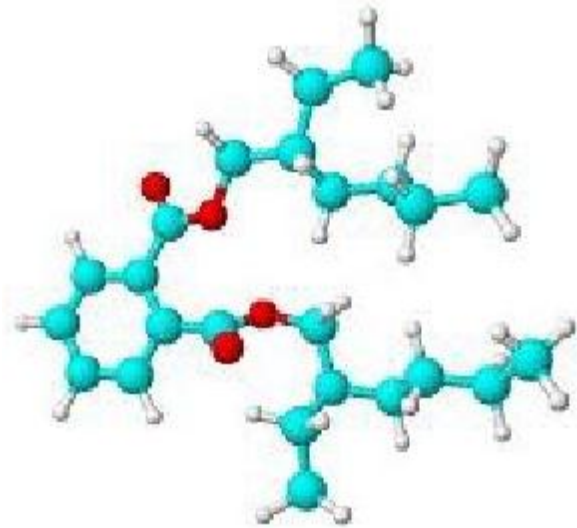
Métabolisme

Toxicité

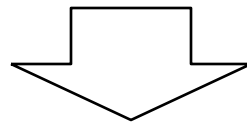
Pourquoi les phtalates migrent-ils ?

DEHP : Di-2-ethylhexyl phtalate

Liquide incolore inodore
Très lipophile



Non lié chimiquement au PVC



Peut migrer du dispositif médical et entrer en
contact avec le patient

— Quels facteurs favorisent le relargage ?

Contact avec substances lipophiles

Nutrition parentérale totale

Tout médicament avec adjuvant lipidique (Taxol, Propofol)

Concentration

Surface de contact

Nature des lipides

Température

— CONSEQUENCES DES INTERACTIONS

— THERAPEUTIQUES

- INACTIVATION pouvant entrainer un sous-dosage voire un échec thérapeutique (insuline, héparine).

— TOXICOLOGIQUE

- Produits de dégradation du produit actif en métabolites toxiques
- Inhibition enzymatique
- Diminution de la spermatogénèse

— Les autres plastifiants

— Molécules « encombrantes » et/ou lipophiles

- Non liées chimiquement au polymère pour l'assouplir
- Mais capacité migratoire théoriquement réduite

— Composés phtaliques : DINP, DEHT

— Autres composés : DINCH, TOTM, DEHA, ATBC

- Mais manque de données sur la migration et la toxicité :

DEHT : données BBraun (relargage 54 fs < DEHP);

Wirnitzer et al, 2011 : relargage dans solutions lipidiques

TOTM : relargage inférieur au DEHP mais existant (Kambia 2001, Ito 2008)

— QUELLES SONT LES ALTERNATIVES ?

- Limiter le PVC et ses plastifiants
- Les multicouches : PE/PVC, PUR/PVC mais le relargage persiste.
- Autres matériaux : pb isotechnicité \pm coût
- Difficile d'allier souplesse + absence relargage + réalisation tube

— Evaluation du risque : à réaliser



PROJET ARMED



Assessment and Risk management of Medical Devices in plastified polyvinylchloride (Évaluation et gestion des risques des plastifiants du PVC)

Porteur du projet : CHU de Clermont-Ferrand

Coordinateur scientifique : V. Sautou (Professeur de Pharmacie)

EA GRIOTT, Lille (B. Decaudin – Professeur de Pharmacie)

Subventionné par ANSM

Projet 2013-2015

LIPIDO RESISTANCE INTERACTION CONTENU/CONTENANT

DEFINITION :

C'est la capacité d'un matériau, une fois transformé, à résister à l'agression lipidique.

L'agression par les lipides peut entraîner une fragilité aux zones de contrainte pouvant provoquer des fissures voire des ruptures de matière. Ce phénomène est appelé stress-cracking.

Il n'existe aucune norme définissant les seuils de lipido-résistance, les méthodes ou les tests à pratiquer sur les DMS concernés.

Chaque laboratoire revendique une durée de lipido-résistance en fonction des ses propres tests.

— QUELS MATERIAUX SONT LIPIDO-RESISTANTS ?

— Tous à priori, mais !

- Les dérivés du polyéthylène sont lipido-résistants sans restriction de durée (PTFE).
- Les polycarbonates et PVC rigide ne peuvent garantir cette résistance qu'avec des restrictions : <24 h à 7 jours maxi. Cela dépend du choix de la matière (données fournisseur) et des conditions de transformation (libération des contraintes).

CONCLUSION

— Les interactions contenant/contenu sont invisibles mais bien réelles.

— Le PVC est le matériau le plus mis en cause, les coextrudés PE/PVC ne solutionnent que les problématiques entre molécules et PVC mais pas ceux de la migration des plastifiants.

— L'avenir est :

- L'utilisation de nouvelles matières : TPE, PTFE , POLYSULPHONE... avec deux contraintes : l'industrialisation et le surcoût.
- Le développement de nouvelles technologies permettant d'isoler le contenant du contenu : coating, nano structure.

— **MERCI DE VOTRE ATTENTION**