

**INTERLABOR
BELP AG**

ANALYTICS

N° 1
Mars 2018



TecMed , Pharma 

**La compatibilité des matériaux
d'emballage pour les produits
pharmaceutiques**



La compatibilité des matériaux d'emballage pour les produits pharmaceutiques

Auteure: Dr. Monika Kirsch

Il est impossible d'imaginer des matériaux d'emballage destinés aux produits alimentaires et médicaments sans matières plastiques. Rien que pour couvrir les besoins des ménages suisses dans ce domaine, 300 000 tonnes de matière plastique sont nécessaires par année¹. Une multitude de matériaux est utilisée afin de protéger au mieux les produits des influences extérieures et d'offrir au consommateur un maximum de confort en se servant ou bien au niveau du dosage. En fonction de l'utilisation prévue, les matériaux présentent certaines caractéristiques nécessitant l'adjonction d'additifs. Ainsi, les plastifiants sont utilisés par exemple afin de garantir la flexibilité d'une matière plastique pendant une longue période. Il est néanmoins possible que ces additifs passent dans le produit même par diffusion ou migration, en même temps que d'autres substances comme les monomères ou des produits secondaires issus de la fabrication.

Le composé chimique bisphénol A est un exemple bien connu dans ce contexte. La substance est utilisée comme matière de départ pour la fabrication de différentes matières plastiques et comme antioxydant pour des plastifiants;

c'est pourquoi on peut la retrouver dans divers produits d'emballage, tels les canettes de boissons, les briques de lait et des bouteilles².

En raison de l'action du bisphénol A, similaire à celle des hormones, un débat public controversé a eu lieu quant à son utilisation dans la production de matières plastiques, ainsi que concernant les risques sanitaires liés aux emballages en plastique. Cet exemple met en lumière le fait que, lors du développement d'emballages, il faut aussi tenir compte, outre un maniement sans danger, des aspects sécuritaires en termes d'un passage possible de substances contenues dans les matières de construction dans le produit, et donc dans l'organisme du consommateur.

La conception et la réalisation d'études dans ce domaine sont complexes car les interactions à étudier, qui comprennent l'élution de composants du matériau d'emballage dans le contenu du récipient, dépendent aussi bien des conditions de stockage que de la température. Comme base d'orientation concernant les produits pharmaceutiques, on peut renvoyer vers la Pharmacopée Américaine (USP)³. Le procédé systématique concernant les essais de compatibilité des emballages en vue de la sécurité des patients y est décrit de manière détaillée.

1 Aperçu du processus

1. Étape

Évaluation des matières premières; caractérisation, analyse et sélection

Caractérisation des matières brutes et vérification de leur aptitude pour leur utilisation prévue; USP <661.1>



2. Étape

Évaluation et qualification du système d'emballage

Vérification des «extractables» du système d'emballage ainsi que l'évaluation du profil spécifique des substances obtenu, qui pourrait potentiellement interférer avec la sécurité de l'emballage; USP <661.2> référant sur <1663>



3. Étape

Évaluation et qualification du produit

Vérification des «leachables» du système d'emballage ainsi que l'évaluation du profil spécifique des substances obtenu, qui pourrait potentiellement interférer avec la sécurité de l'emballage; USP <661.2> référant sur <1664>

Le procédé entier en trois étapes (voir 1)

La **première étape** concerne les substances de départ du matériau d'emballage. Les matières de production sont soumises à un contrôle détaillé à l'aide des tests suivants:

- Identification
- Vérification quant aux composants extractibles (appelés extractibles, p.ex. les métaux)
- Biocompatibilité

Les détails concernant la réalisation et les spécifications recommandées des différents tests sont décrits au chapitre 661.1 de la Pharmacopée Américaine.

Lors d'une **deuxième étape**, on vérifie le système d'emballage fini. Il peut être composé de nombreuses pièces différentes et il se peut qu'il soit passé par différentes étapes de traitement. Outre quelques tests simples concernant les parts extractibles, le processus analytique implique un essai de biocompatibilité. En plus, un profil des parts extractibles est réalisé à l'aide d'essais d'extraction ciblés. En se basant sur ces données, il est possible d'effectuer une première estimation des risques liés au stockage de longue durée du produit. Des informations plus détaillées se trouvent aux chapitres 661.2 et 1663 de la Pharmacopée Américaine.

Lors de la **troisième étape**, on vérifie les interactions potentielles du contenu avec le système d'emballage au cours du stockage de longue durée. Ces tests comprennent le contrôle exhaustif du contenu quant à la présence de com-

posants du matériau d'emballage qui pourraient s'échapper au cours du stockage de longue durée et contaminer le produit. En général, ces substances sont appelées leachables.

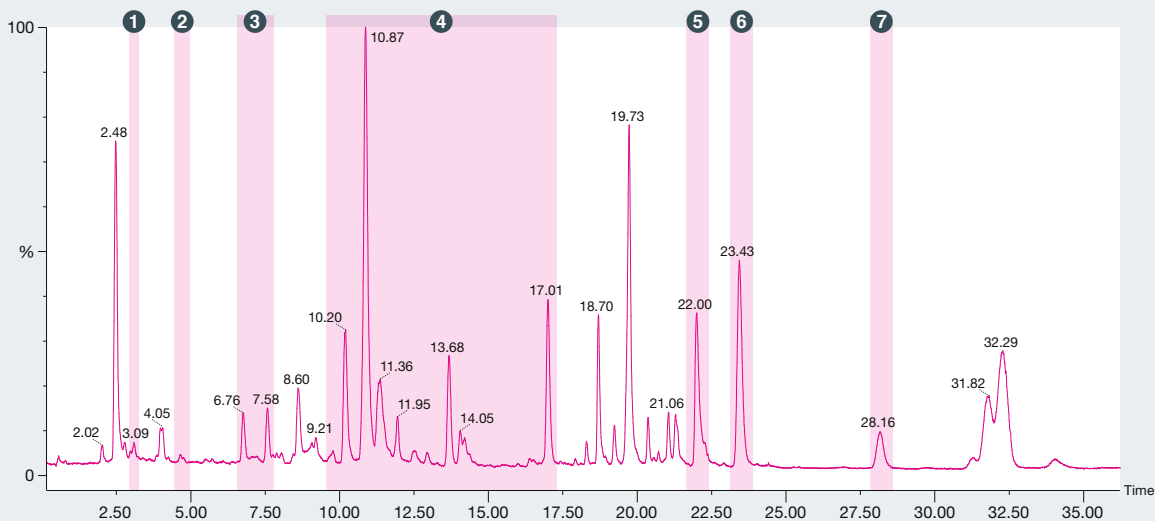
L'étendue et le niveau de détail des études dépendent en premier lieu de la formulation du médicament et du type d'administration. Exempli causa, il existe, pour les médicaments liquides et contenant un solvant, un risque de migration des composants de l'emballage dans le produit au cours du stockage de longue durée nettement plus élevé que pour les formes galéniques solides comme les comprimés par exemple. Au niveau de la forme d'administration, les produits que l'on inhale comportent un risque plus élevé d'atteinte à la santé du patient à cause des leachables que celui rencontré pour les produits à administration orale ou topique.

EXEMPLE PRATIQUE: analyse d'un applicateur



Sur la base des résultats des tests des étapes 1 à 3, il est possible de procéder à une évaluation fondée de l'aptitude d'un système d'emballage en vue de l'utilisation prévue selon chapitre 1661 de la Pharmacopée Américaine.

2 Le profil chromatographique d'extractibles



- 1 2 Produits de dégradation d'Irganox 1010
- 3 Stabilisateur, agent de démoulage
- 4 Lubrifiant

- 5 Antioxydant
- 6 Produit de dégradation d'Irgafos 168
- 7 Antioxydant

L'identité de tous les signaux du chromatogramme est connue. Pour une meilleur vue d'ensemble, seulement les signaux pertinents ont été marqués.

Concrètement, il est possible de présenter ce processus à plusieurs étapes au travers l'exemple **d'un applicateur en polyéthylène destiné à l'administration orale de médicaments liquides**.

Dans un premiers temps, on réunit des informations quant aux substances de départ de l'applicateur dans la première étape. En l'occurrence, il s'agit d'un applicateur en polyéthylène qui, selon le fabricant, ne contient que des additifs autorisés tels des acides gras, de l'Irganox 1010 et de l'Irgafos 168. Pour vérifier que ces renseignements sont bien exacts et pour se faire une première idée des substances extractibles, l'applicateur est extrait à l'aide d'isopropanol; l'extrait obtenu est vérifié au moyen d'UPLC couplé à un spectromètre de masse à haute résolution. Comme l'indique le chromatogramme (voir [2](#), page précédente), cela permet de détecter de nombreuses substances.

Cette expérience ne permet toutefois pas encore d'émettre une affirmation éprouvée quant à la pratique car des conditions d'extraction plus extrêmes ont été appliquées. Bien que cela ne permette pas non plus de tirer des conclusions quant au risque toxicologique encouru par le patient, les informations obtenues permettent de définir des substances-cibles. Le prochain pas consiste, comme décrit à la deuxième étape, à utiliser un moyen d'extraction similaire au contenu, par exemple un mélange eau/propanol. Ensuite, le véritable contenu subira des tests selon la troisième étape après avoir été conservé dans le récipient concerné jusqu'à échéance de la date limite d'utilisation prévue. À ces fins, des méthodes sensibles sont développées pour déterminer les substances à analyser représentées au chromatogramme, sélectives vis à vis de ces dernières en comparaison avec la composition du contenu. Par conséquent, chaque étude de la compatibilité de matériaux d'emballage demande le développement d'un procédé analytique individuel.

Conclusions

Afin de garantir l'innocuité d'un matériau d'emballage sur le plan de la santé du consommateur, outre des connaissances détaillées en matière d'emballage, de contenus et de procédés de production, un savoir-faire analytique ainsi que le parc d'instruments approprié sont également indispensables. En plus, il est impossible de se servir de procédés standard. Au lieu de quoi, il est fortement recommandé d'établir un concept analytique sur mesure concernant la sécurité de l'emballage avant l'introduction d'un produit sur le marché. □

Références

1. http://www.swissrecycling.ch/fileadmin/rd/pdf/wertstoffe/kunststoff/KURVE/KuRve_Bericht_oeffentlich_01.pdf
2. *Bénéfices et risques liés à l'utilisation du bisphénol A – BLV – Admin.ch*
3. USP 40-NF35; <http://www.uspnf.com/>

Auteure



Dr. Monika Kirsch
Responsable du département recherche et développement

Travaillant depuis 10 ans chez INTERLABOR comme scientifique avec une grande expertise sur le domaine des matériaux d'emballages.

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouverture

Du lundi au vendredi
07.30 – 12.00 heures
13.30 – 17.00 heures