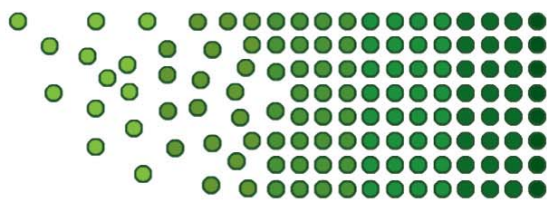


SESSION D'ÉTUDE

PRÉSENTÉE PAR LES MEMBRES
D'UNE COMMISSION SFSTP



sfstp

Fédérer pour progresser

INJECTABLES ET COMPATIBILITÉ AVEC LES MATÉRIAUX EN CONTACT

Jeudi 27 SEPTEMBRE 2012
9h45 – 16h30 à Paris

AU CONSEIL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS
4 avenue Ruysdaël – 75008 PARIS
Accueil à partir de 9h15

M 9 13 MIROMESNIL

M 2 MONCEAU

P VILLIERS

WEB :

session.injectables.sfstp.myevent.evenium.com

INSCRIPTION
SUR NOTRE
SITE EVENIUM.

session.injectables.sfstp.myevent.evenium.com




PRESENTATION DES TRAVAUX DE LA COMMISSION SFSTP

Injectables et compatibilité avec les matériaux en contact

Copyright SFSTP 2011

1



Plan

- Introduction
- Présentation du sujet
- Composantes de l'étude de compatibilité
- Analyse de risque
- Etudes de migration
- Analyse toxicologique
- Exploitation des résultats
- Schéma/résumé de la méthodologie
- Etudes de cas
- Cas particulier des macromolécules

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 2

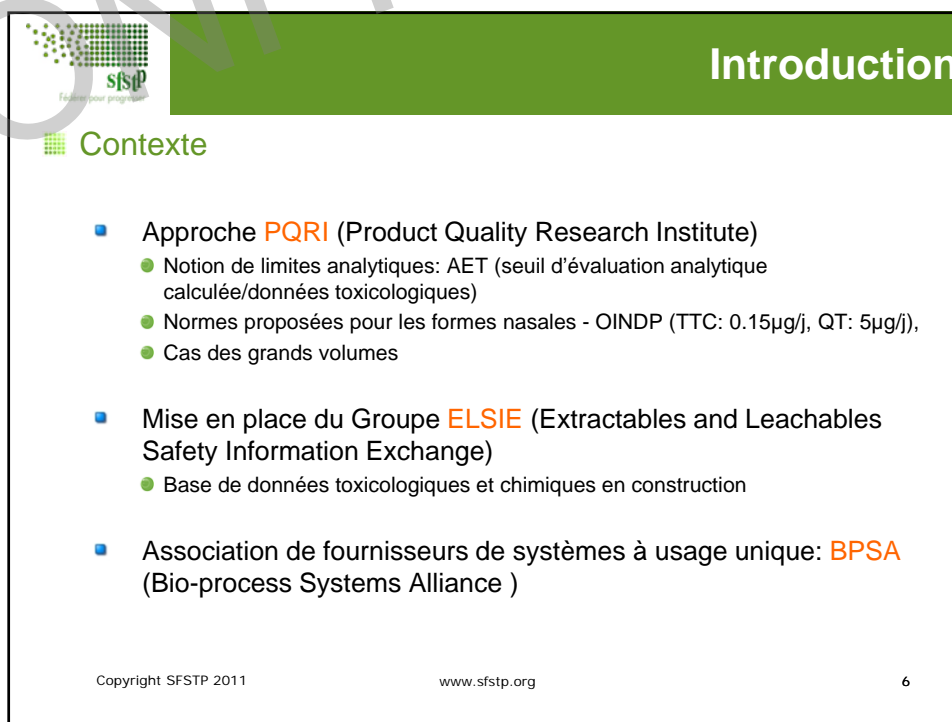
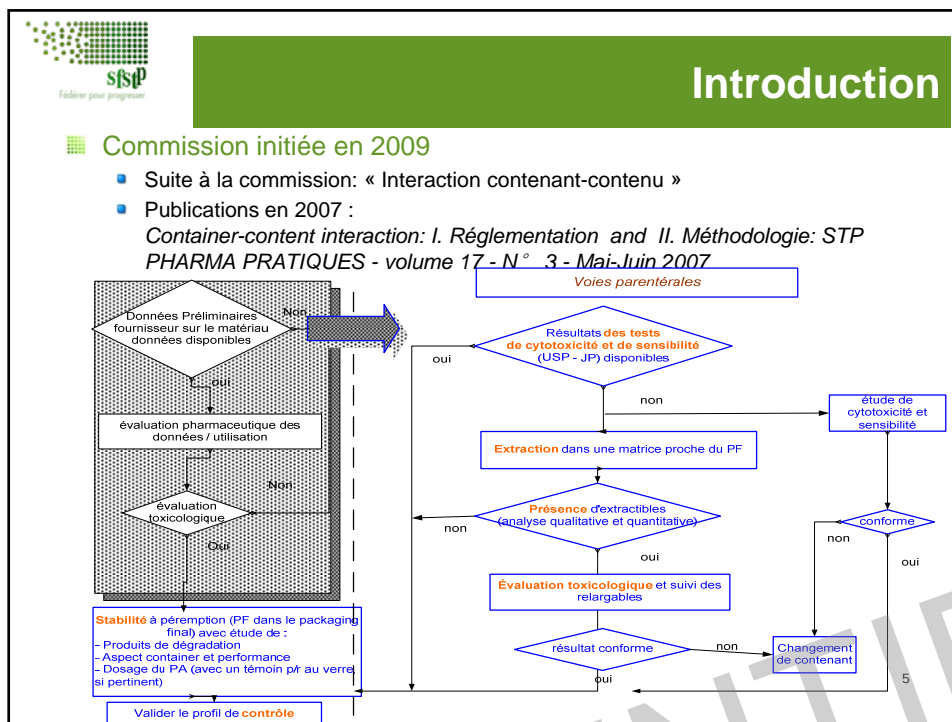



Objectif: Etudier la spécificité des injectables dans le domaine des interactions contenant-contenu, analyse de risque et méthodologie de l'étude de compatibilité

Les membres

- Sandrine Berger-Lacour (Aguettant)
- Damien Chevallier (Septodont)
- Bernard Delauney (Biocodex)
- Marc Feuilloley (centre Normandie Sécurité Sanitaire)
- Stéphanie Genot (B-Braun)
- Laure-Anne Hamel (BD Medical)
- Catherine Lacaze (Bertin Pharma)
- Philippe Lancial (Sartorius Stedim Biotech)
- Alda Laschi (Sanofi Pasteur)
- Yvonne Legras (Sanofi)
- Eva Masson (LFB)
- Natacha Sehnal (Sanofi)
- Isabelle Uettwiller (Sartorius Stedim Biotech)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org






Introduction

Contexte

- **Sous-traitance spécialisée** dans les études E&L (base de données analytiques et connaissance accrues de la composition des matériaux)
- **Attente d'harmonisations** et précisions des autorités réglementaires sur les études à réaliser et les limites acceptables en cas de relargage de produit issus du packaging dans le produit fini
- **Publications** Dennis Jenke, (analytical methods, strategies, extractables and/or leachables data, study cases), Kauffman JS. (analyse de risk)....

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 7



PRÉSENTATION DU SUJET


- Spécificité de la voie parentérale
- Rappels réglementaires
- Exemple de questions des autorités
- Difficultés à surmonter

8

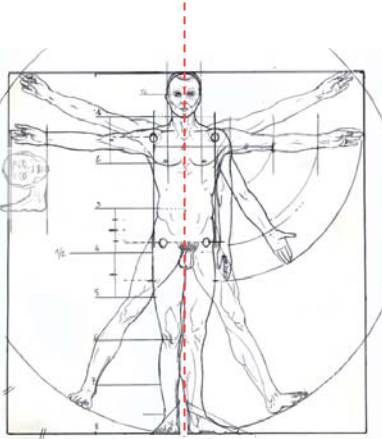
sfstp
Fédérer pour progresser

Spécificité de la voie parentérale

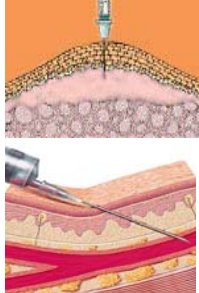
Voie Entérale



Résorption Indirecte
Biodisponibilité < 100%



Voie Parentérale



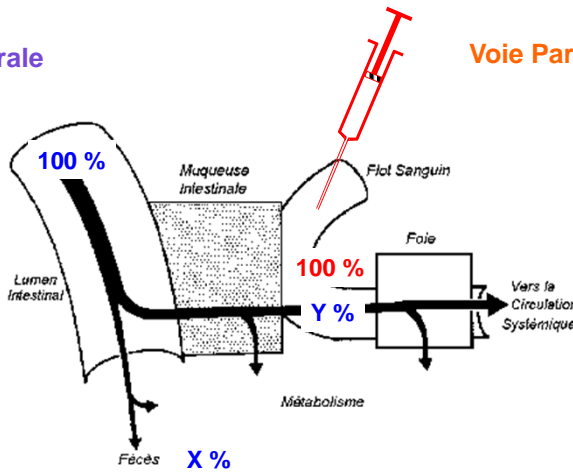
Résorption Directe
Biodisponibilité = 100%
→ Relargables !

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 9

sfstp
Fédérer pour progresser

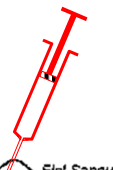
Spécificité de la voie parentérale

Voie Entérale

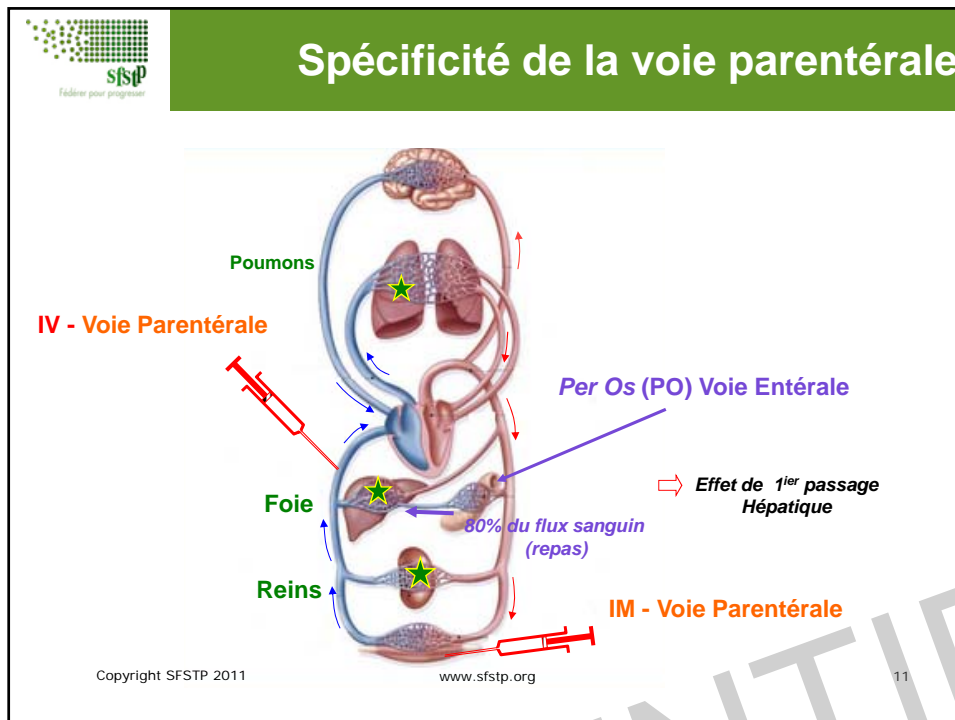


100 %
Lumen Intestinal
Muqueuse Intestinale
Ficet Sanguin
100 %
Foie
Vers la Circulation Systémique
Métabolisme
Fécès X %

Voie Parentérale



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 10



Spécificité de la voie parentérale

Voie Parentérale : Biodisponibilité = 100%

Voie Sous-Cutanée (SC) - Voie IntraDermique (ID)

Vitesse de pénétration dans le sang
 $V = K A (C_1 - C_2)$

Capillaires


K : Cte diffusion
A : Surface résorption
C₁ : Concentration dans solution
C₂ : Concentration dans environnement

Diffusion → Heures - Jours

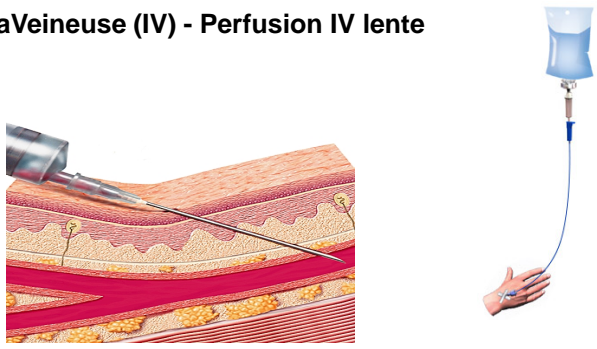
Voie Intra-Musculaire (IM)

Diffusion → 10 - 30 min

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 12


 **Spécificité de la voie parentérale**


Voie IntraVeineuse (IV) - Perfusion IV lente



Diffusion → Immédiate (1 min)


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 13

 **Spécificité de la voie parentérale**

 **Voie Parentérale**

- Dosage précis du médicament
- Rapidité
- Biodisponibilité 100%
- Limite le processus de détoxification
- Favorise la diffusion des toxiques (relargables)
- Risque de choc anaphylactique

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 14




Rappels réglementaires

Etudes des matériaux → Choix des fournisseurs

Qualification
du matériau
/fournisseur

- Pharmacopées: Ph. Eur. , USP, JP
- Réglementation des dispositifs médicaux pour les essais de toxicité ISO 10993
- Bonnes pratiques de fabrication
- ISO 15747, récipients en plastique pour injections intraveineuses
- Audits fournisseurs. ISO 15378, Matériaux d'emballage primaire pour médicaments (BPF)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 15



Rappels réglementaires


■ Pharmacopées

- Conformité du matériau ou récipient/fermeture, description de tests

	USP	EP	JP
Récipients	<661> Containers <671> Containers permeation	< 3.2 > Récipients	<11> plastic container for pharm. Products
Elastomère	<381> Elastomeric closure for injections	<3.2.9 > Fermetures en caoutch. pour récip.destinés aux prépa. parentérales aqu., aux poudres et aux poudres cryodesséchées	<59> Test for rubber closures for aqueaous infusions
Plastique		Mono. matériaux « 3.1 » + Récipients plastiques < 3.2.2 > à < 3.2.8 >	<61> Test methods for plastic container
Verre		< 3.2.1 > Récipients de verre	
Biologique	<87> et <88> Biological Reactivity tests In Vitro /Vivo		

- Certaines parties du conditionnement peuvent être considérées comme un dispositif médical USP <161>/ USP <1031>)
- Recherche de traces de métaux lourds: USP<231> ,USP<232> & <233>, Ph. Eur. 2.4.8, méthodes A, B, C, D et F

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 16



Rappels réglementaires

Etudes de compatibilité → **AMM (NCE), Variations**


Conception
du médicament

Choix du conditionnement
(développement
pharmaceutique)

- ICH Q9: Quality Risk Management
- ICH Q1A(R2) Stabilité (fév 2003), ICH Q1B Photostabilité (nov 1996)
- EMA: Impuretés génotoxiques
- ICH Q3C, D; Solvants résiduels, impuretés métalliques
- ...M7 : GTI (draft)

- EMA Guideline on plastic immediate packaging materials (déc 2005)
- FDA Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (mai 1999)
- FDA, Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder (DPI) Drug Products
« Identity and concent. profiles of the **leachables** in the DP or placebo formulation ... should be determined through the end of the DP's shelf life and **correlated, if possible, with the extractables profile(s)** of the container and closure components determined under the various control extraction study conditions »
- ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development (août 2009):
« The choice of primary packaging materials should consider, e.g., choice of materials, protection from moisture and light, compatibility of the materials of construction with the dosage form (including sorption to container and leaching), and safety of materials of construction. Justification for secondary packaging materials should be included, when relevant »
- ICH Q7: BPF, Principe actif: (nov 2000)
« ...containers should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits»
www.sfstp.org

Copyright SFSTP 2011 17




Exemple de questions des autorités

■ Documentation/composition - film

“There shall be included the complete **composition** for each of the 5 layers. The data shall be consolidated (from the point of view of **additive number and type**) with the ones presented in the toxicological studies and in the migration study of additives-antioxidants.

There shall be indicated the **concentration of each additive used** in the multi-layer film.”

Copyright SFSTP 2011 18




Exemple de questions des autorités

■ Documentation/conformité - encre

“In connection to the **marking ink** of the bags there shall be submitted the **quality specifications**, report of analysis and the declaration of conformity in accordance with the specific European Directives.”

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 19




Exemple de questions des autorités

■ Extractibles/Relargables

“There shall be presented additional studies on **extraction/migration for all additives forming the XXX film** in accordance with CPMP/QWP/4359/03 (including polymerization agents, monomers, catalysers etc.). We mention that it has been submitted only a migration study for the 5 additives-antioxidants. In the Pharmaceutical Development it is indicated also the existence of a study on the migration of the polymerization agents.”

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 20




Exemple de questions des autorités

■ Pertinence des méthodes

“In connection to the **HPLC method** of antioxidant dosage there shall be submitted validation data certifying that by this method can be dosed as well the two additives-antioxidants that are not listed in the two monographs of the European Pharmacopoeia, previously indicated and in monograph 3.1.13 (TNPP and P-EPQ). Chromatograms shall be enclosed as well.”

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 21



Les difficultés à surmonter


■ Disponibilité de l'information (fournisseurs)

- Composition des matériaux (additifs: plastifiants, lubrifiants, conservateurs...)
- Données toxicologiques des composés chimiques

■ Difficultés analytiques d'identification des relargables dues à leur origine multiple ou aux limites de détection/normes définies

- Additifs entrant dans la composition des polymères, leurs impuretés et produits de dégradation
- Résidus de polymérisation et de processus de fabrication
- Composants d'adhésifs
- Encres d'impression
- Produits d'interaction entre le PA/impurities ou les excipients du PF avec tous ces composés

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 22



Les difficultés à surmonter

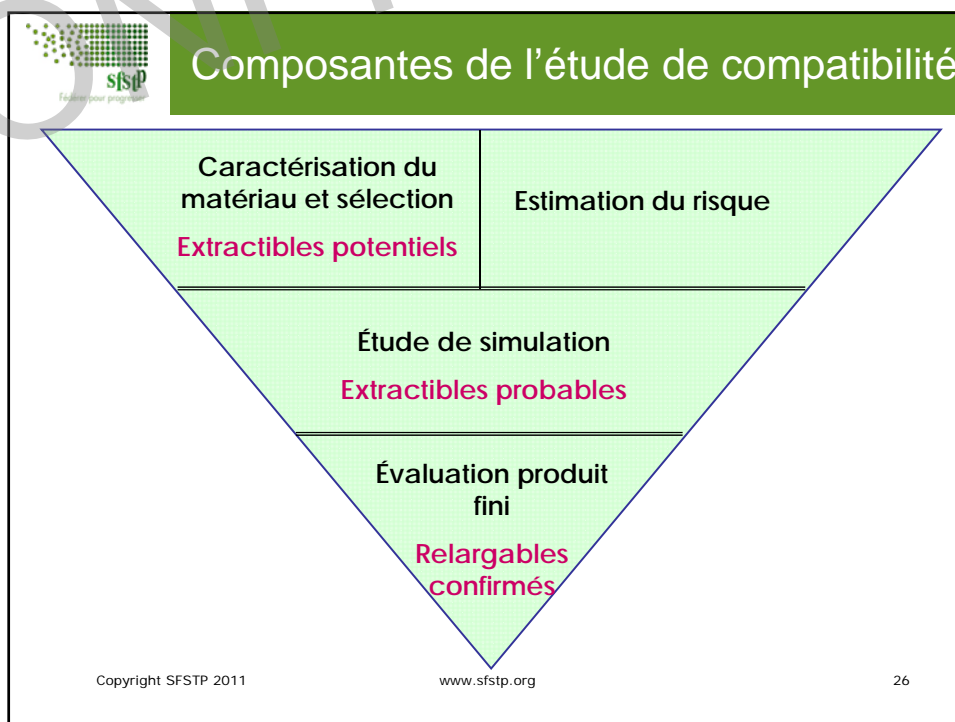
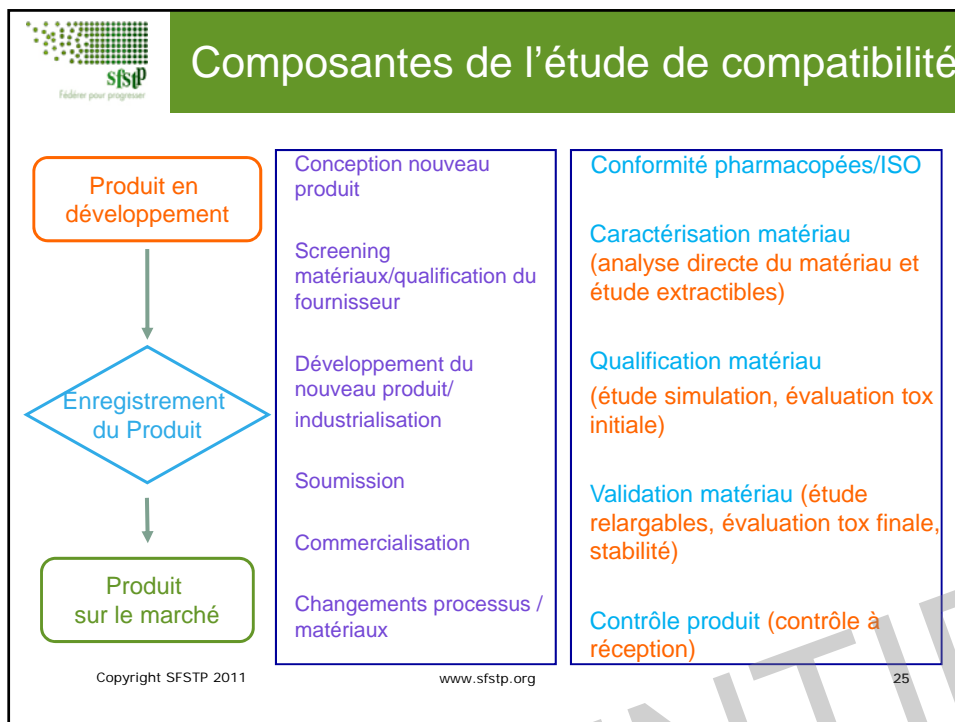
- **Interprétation des résultats**
 - Tests toxicologiques et leur traduction en limites acceptables pour le patient
 - Interprétation des quantités retrouvées sur les profils de relargables par rapport aux données de toxicité
- **Standards réglementaires**
 - La standardisation des tests toxicologiques souvent incomplète
 - Les limites réglementaires ICH non disponibles: ISO, PQRI, extrapolation impuretés génotoxiques.
- **Cas des macromolécules: risque accru en terme d'efficacité et de sécurité (immuno-toxicité)**
 - risque important d'adsorption,
 - changement de conformation,
 - échange de surface
 - réactivité de nombreux sites


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 23



LES COMPOSANTES DE L'ÉTUDE DE COMPATIBILITÉ

24






Composantes de l'étude de compatibilité

Application de la QbD

- « **Knowledge Space** » : Information et connaissance, afin de minimiser le risque lors de la sélection d'un matériau (explorer les limites)
 - Evaluation toxicologique initiale
 - Extractibles
- « **Design Space** » : concevoir un processus robuste qui donne l'assurance d'une qualité avec une combinaison multidimensionnelle de différents paramètres du matériau et du procédé
 - Evaluation des relargables et des données toxicologiques (limites acceptables de relargables)
 - Support aux variations / changements
- « **Control Space** » : définition d'un processus avec les paramètres définis
 - Contrôle du procédé et optimisation

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 27



Composantes de l'étude de compatibilité

Application de la QbD


- Concept de « **Design Space** » : combinaison multidimensionnelle de variables et paramètres du procédé qui donnent l'assurance qualité du produit
 - Identifier les paramètres critiques qui affectent l'interaction d'un produit avec le matériau qui est en son contact
 - Composition du produit (exemple: aqueux, pH, excipients)
 - Composition du matériau en contact
 - Configuration du conditionnement (exemple: volume)
 - Conditions du contact (prétraitement, température et durée stockage)
- Concept de « **Control Space** »
 - Développer une stratégie de contrôle
 - Utiliser le PAT (Process Analytical Tools) pour déterminer et contrôler les paramètres critiques qualité et appliquer les outils comme le NVR ou le TOC

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 28




ANALYSE DE RISQUE

29




Matériaux en contact

- Des matériaux à usage unique ou non sont utilisés au cours des processus de fabrication des produits Pharmaceutiques et Biotech ex: tube, set de transfert, filtres, poches de stockage.....
- Les dispositifs à usage unique sont également sélectionnés pour contenir le produit final: injectables - conditionnement primaire ex: seringues, poches d'administration parentérale, ampoules...

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 30




Extractibles et Relargables

- E | R peuvent être extraits de différents types de matériaux:
 - Plastiques,
 - Elastomères,
 - Verres,
 - Inox...

- Potentiellement Toxiques et/ou Carcinogènes

- Affectent potentiellement la qualité du produit fini
Ex: Oxydation, Dégradation, Aggrégation, Précipitation, Inactivation, etc.

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 31



Evaluation du risque: ICC risques potentiels?

- Relargables: Migration de composants des matériaux en contact: **Evaluation Extractibles et/ou Etude de relargable**
- Dégradation du dispositif à usage unique ou perte de son intégrité: **Test de compatibilité**
- Adsorption: Produits, Ingrédients ou Principes actifs adhèrent aux matériaux en contact: **Etude de stabilité**
- Absorption: Produits, Ingrédients ou Principes actifs sont absorbés dans l'épaisseur du matériau en contact: **Etude de stabilité**
- Propriétés de perméabilité des gaz et liquides au travers des matériaux sont évaluées: **Evaluation initiale des matériaux**
- Biocompatibilité des matériaux en contact: **Evaluation initiale des matériaux**
- Particules, Endotoxines: **Evaluation initiale des matériaux et tests spécifiques**
- Stérilité des dispositifs à usage unique: **Validation de la stérilisation**


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 32

 **Evaluation du risque**




- Compréhension du processus de fabrication et d'interaction
- Identification des paramètres et étapes critiques
- Définir les priorités et le niveau de test basés sur l'impact en terme de sécurité du produit

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 33

 **Evaluation du risque**

- Niveau 1: pertinence de l'étude des extractibles
 - évaluation des « contributeurs » au risque y compris la proximité au produit final
- Niveau 2 : pertinence de l'étude des relargables
 - évaluation toxicologique préliminaire des extractibles
 - gravité de l'interaction (proximité au produit final)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 34




Evaluation du risque

Niveau 1: évaluation des « contributeurs » au risque

- Evaluation basée sur une analyse de risque utilisant la méthodologie AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) ou méthodologies similaires
 - Développement d'une matrice « contributeurs » au risque
 - Détermination des critères d'évaluation, basée sur une échelle de risque (chiffrée ou estimée)
 - Définition de la gravité (G), probabilité (P), détectabilité (D)
 - Evaluation de la possibilité de réduction du risque élevé
 - Définition du risque acceptable
 - Définition des actions à mettre en place

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 35



Paramètres à considérer dans l'évaluation du risque

1. Contraintes réglementaires
2. Localisation dans le process
3. Composition des solutions et des matériaux en contact
4. Applications spécifiques qui augmentent le risque
5. Température et temps de contact,
6. Ratio Surface/Volume
7. Etapes de pré-traitement

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 36

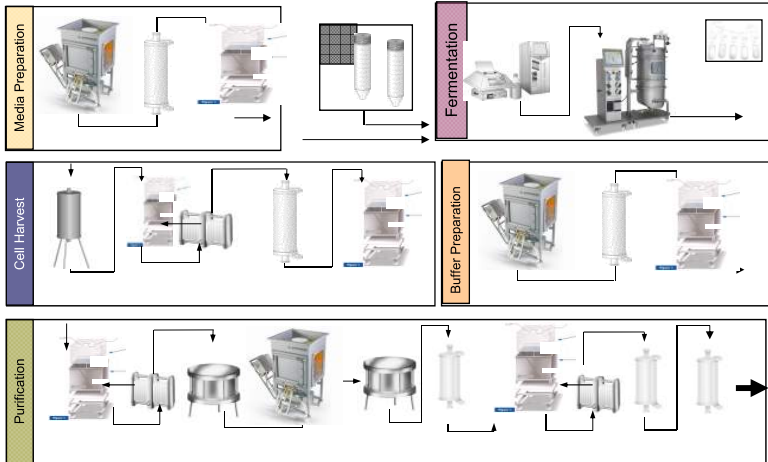
1. Contraintes Réglementaires



- Fabrication Principes actifs pour Essais cliniques ou pour Mise sur le marché
- Produit Final pour Essais cliniques ou pour Mise sur le marché
- Stratégie Réglementaire d'entreprise


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 37

2. Localisation dans le Process




Proximité du produit Final

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 38


 **3. Composition des solutions et des matériaux en contact**

- **Composition des solutions**
 - pH extrêmes
 - Solvants organiques ex: PEG ou DMSO en concentration élevée, alcool....
 - Surfactants ex: Tween, Triton etc.
 - Lipides
- **Matériaux**
 - Propriétés physico-chimiques en fonction des types de matériaux
 - Propriétés de Biocompatibilité des matériaux
 - Information du fournisseur: Guide Validation et Extractibles




Critères Physico-chimiques

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 39

 **4. Application spécifique qui augmente le risque**

- **Décontamination des surfaces**
 - Décontamination par le peroxyde d'hydrogène (VHP)
 - Vaporisation de décontaminant sur les surfaces d'équipement à usage unique
- **Applications spécifiques**
 - ⇒ Congélation – Décongélation
 - ⇒ Transport de bulk....



Applications spécifiques

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 40



5. Température et Temps de contact

- **Conditions** de process ou de stockage à température ambiante ou réfrigérée – temps de contact court (moins de 24 h) représentent en générale un risque faible
- Les contacts à des **température** supérieures à T° ambiante sont à évaluer en fonction des **temps de contact** et la composition des solutions ex:
 - Filtration de produits visqueux à 60°C / 24h
 - Introduction d'eau PPI à des T° > 50°C pour dissolution d'ingrédients
- Les **contacts long terme** sont à évaluer en fonction des formulations des solutions

Paramètres de process

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

41



6. Ratio Surface / Volume

- Pour des interactions Containers ou Filtres/solutions, le **ratio de surface de contact** des matériaux par mL de solution est à évaluer (cm²/mL)
- Des containers de **capacité faible** ont un ratio Surface/Volume plus élevé
- Des containers **partiellement remplis** présentent un ratio plus élevé



Critères physico-chimiques

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

42



7. Etapes de pré-traitement

- En règle générale, les **processus de stérilisation** tendent à augmenter le potentiel d'extraction des extractibles
 - L'irradiation provoque des ruptures de chaîne avec libération de sous-ensemble carbonés des matériaux polymères
 - Stérilisation vapeur: exposition à des températures élevées
 - Oxyde d'éthylène résiduel et dérivés
- **En conclusion, le processus de stérilisation doit être pris en compte lors d'une étude d'ICC**
- Le **rinçage** avant utilisation d'un équipement (ex: filtre ou tube) peut réduire le risque d'extractibles dans le produit en contact

Critères physico-chimiques

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

43



Evaluation du risque


Niveau 1: Matrice généralisée d'évaluation du risque

Risk Variables	Qualifier	Risk Values	Risk of Material in Operation
Proximity to API			
Final formulation		10	
Purification		6	
Fermentation		2	
Extraction Capability of Solvent			
High	organic ^a	10	
Medium	water/organic ratio		
Low	water	4	
Length of Contact			
High	>30 days	10	
Medium	>24 hours to 30 days	6	
Low	<24 hours	2	
Product Contact Surface Area			
High	>6,000 cm ²	10	
Medium	500 to 6,000 cm ²	6	
Low	5 to 500 cm ²	2	
Cytotoxicity of Extractables			
High	100% cell death	10	
Medium	50% cell death	4	
Low	0% cell death	0	
Temperature			
High	>70 °C	10	
Medium	37 °C to 70 °C	6	
Low	2 °C to 37 °C	2	
Inherent Material Resistance to Extraction			
High	elastomer/plasticized polymers	10	
Medium	rigid plastic and Type II and III glass	4	
Low	metals and Type I glass	1	
Total Risk (Sum)			

^aSurfactant materials may lead to higher extractables than organic solvents.

d'après Bennan J et al.
BioPharm International
2002, 15 (12), 22 - 34

44




Evaluation du risque

Niveau 1: évaluation des « contributeurs » au risque

Risque final = Gravité x Probabilité x Détectabilité

- **Gravité (G)** = conséquence de l'interaction:
 - donnée par l'analyse des extractibles et leur évaluation toxicologique ou la proximité du produit final
- **Probabilité (P)** = probabilité d'extraction:
 - donnée par la matrice d'évaluation du risque
 - » somme de chaque risque individuel (tous les paramètres sont indépendants)
- **Détectabilité (D)** = capacité à trouver l'interaction:
 - donnée par les contrôles et tests réalisés

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 45




Evaluation du risque

Niveau 2: Matrice optimisée d'évaluation du risque

Risk Variable	Risk Level	Potential Action
Outcome of preliminary tox assessment (extractants)	Acceptable tox risk	Approve contact situation
	Unacceptable tox risk	Consider proximity
Proximity to finished product	Final product	Perform leachables testing
	Purified to final product	Consider leachables testing
	Remote from final product	No leachables testing

D'après: D JENKE, PDA J Pharm SCI and Tech 2012, 66, 63-77


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 46



Evaluation du risque: Etude de relargable-quand?

- Quand l'application concerne les principes actifs ou le produit final
- Quand les données d'extractibles font craindre un risque toxique
- Quand des déviations apparaissent au cours des Etudes de stabilité
- Quand des nouveaux matériaux | nouveaux équipements sont à valider
- Quand un risque spécifique est identifié (ex: décontamination de surface)
- Quand un niveau de relargables plus important est suspecté que dans les conditions testées par le fournisseur
- Pour des raisons réglementaires


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 47



Evaluation du risque: Evaluation finale

- Réduction du risque:
 - E|R or CC information disponible pour un process de fabrication similaire
 - E|R or CC information disponible par le fournisseur du dispositif à usage unique (couvre l'application)
 - Utilisation historique en industrie pharmaceutique
- Risque final = Niveau de risque – Facteur de Réduction
 - Low: Pas d'étude spécifique à mener
 - Medium: Evaluation dépendante du risque concerné
 - High: Etudes d'interaction à faire

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 48



Evaluation du risque

- Risque final
 - Cotation du niveau de risque

- Estimation du niveau de risque


		PROBABILITY					
		Very unlikely F	Unlikely E	Rare D	Occasional C	Moderate B	Frequent A
C O N S E Q U E N C E S	Catastrophic IV						
	Critical III						
	Marginal II						
	Negligible I						

Low risk
High risk

> For high risks, which are not acceptable, risk reduction measures have to be taken as a high priority.

prepared by member countries of the CEN/ISO JTC1 SC42 for example road, rail and related public guidance. S. Hünemeyer, July 2005, version 1.0

49



ETUDES DE MIGRATION

50

 **Exemples de produits LVP**



Ecobag IV
50, 100, 250, 500, 1000 ml





Ecoflac
50, 100, 250, 500, 1000 ml




Nutriflex 2 and 3 Compartiments
625 à 2500 ml

Copyright SFSTP 2011 51
www.sfstp.org


 **Exemples de produits SVP**




Vials



Seringues dentaires




Ampoules plastiques



Ampoules en verre

Copyright SFSTP 2011 52
www.sfstp.org



Stratégie des études de migration

Phase 1

• Qualification chimique (Pharmacopée, ISO) et biologique

Phase 2

• Analyse du matériel tel quel (films, encres...) : Emprunte

Phase 3

• Etude d'extractible – Evaluation toxicologique


Phase 4

• Etude de simulation – Evaluation toxicologique

Phase 5

• Etude de relargables

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 53



Etude d'extractibles

Extractibles


Substances chimiques susceptibles d'être libérées du contenant dans des conditions **extrêmes** (solvant, température).

Permet d'établir un profil du matériel pour l'étude de simulation.

La recherche des extractibles est basée sur :

- La liste des composants du fournisseur et du seuil de toxicité
- L'analyse du matériel tel quel

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 54




Extractible: définir la sensibilité requises

■ Première étape : définir la sensibilité analytique requise

- Calcul de la **LOQ minimum** pour chaque composé connu
- Calcul de l'**AET** pour les composés inconnus

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 55




Calcul de la LOQ minimum

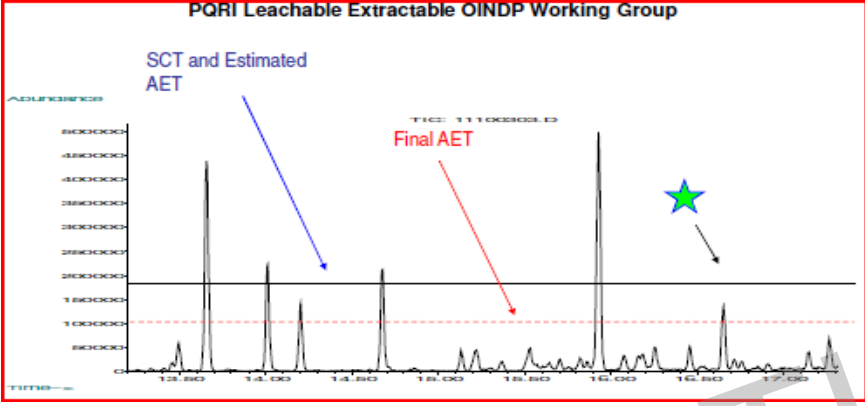
Minimum required LOQ (ppm) = $\frac{\text{Concentration rate} \times RfD \text{ (mg/kg/day)}}{\text{Dailydosage(L / kg / day)}}$

- Concentration rate = facteur correctif par rapport au cas réel (ex: poche sur-imprimée 10 fois, concentration rate =10)
- $RfD = \frac{[NOAEL] \text{ or } [LD50]}{[UF 1 \times UF 2 \times UF 3]}$ (LD50/1000)
- Daily dosage = posologie


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 56

 **Calcul de l'AET**

L'AET (Analytical Evaluation Threshold) est le plus petit niveau pour lequel un pic doit être identifié et quantifié afin d'être reporté lors de l'évaluation toxicologique.



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 57

 **Calcul de l'AET**


L'AET est calculé en remplaçant le RfD par une des valeurs du tableau ci-dessous en fonction des résultats de biocompatibilité. Par exemple:

$$\text{AET (ppm)} = \frac{\text{Concentration rate} \times 0.15 \text{ (ug/day)}}{\text{Daily dosage (L / day)}}$$

	Class I	Class II	Class III	Class IV Sensitizer	Class IV Irritant	Class V Genotoxicant
Threshold Level (ug/day)	150	45	7.5	5	5	0.15

PQRI PODP workshop, February 2011, D. Ball


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 58



Exemple de calculs

	LVP (ex: PVR, 500ml (ex: Tetraspan : 50ml/kg/d)	SVP (ex : Propofol, vials 20ml Phase d'induction: 0.8ml/kg/d)
LOQ minimum Irganox 1010 RfD=0.25mg/kg/d (17500µg/d)	5 ppm	313 ppm
Composés inconnus: AET : 0.15µg/d	0.04 ppb	2.7ppb

Copyright SFSTP 2011
www.sfstp.org
59



Conditions des études d'extractibles


- Extraction rigoureuse avec **plusieurs solvants**:
pH et polarité des solvants proche des propriétés du produit final.
- **Stœchiométrie** d'extraction (quantité de matériel/volume solvant) > conditions normales (par ex: 10 fois).
- Plusieurs techniques d'extraction à tester: soxhlet, reflux, micro-onde, autoclave...
- **Attention : conditions d'extraction sévères (temps et température) mais pas de dégradation du matériel!**
- Plusieurs **techniques analytiques** permettant l'identification des composés (processus défini et systématique)

Copyright SFSTP 2011
www.sfstp.org
60

Techniques analytiques pour les études de migration		
Catégorie	Composés	Technique
	Solvants, résidus de synthèse des polymères, monomères.	
Composés volatiles	Exemple : Aromatic (benzene, toluene, xylene,...), Aldehydes (butanal, hexanal, 2-methyl-2-propanal,...), Alcohols (ethanol, 2-methyl-2-propanol,...), Ketones (acetone, 2-butanone, methylethylketone,...) Acids (propionic acid, ...) Esters (2-ethyl ester,...) Alkanes	GC Headspace, SPME GC- MS/GC-FID
Composés semi-volatiles	Lubrifiants, additifs, anti-oxydants, produits de dégradation des polymères Exemple : Butylated hydroxytoluene, phtalates, oleamide, erucamide, Irgafos 168, Irganox 1076, 1,3-di-ter-butylbenzene, 2,4-bis-(1,1-dimethylethyl)-phenol, 3,5-di-ter-4-hydroxybenzaldehyde, caprolactam, butyrolactone, 4-butoxy-1-butanol	LI/GC- MS/GC-FID
Non volatile compounds	Antioxydants, agents nucléants, acides gras, résines, stabilisants UV Exemple : Butylated hydroxytoluene, Irganox 1010, Irganox 1330, Irganox 1076, Irganox 3114, Irganox PS800, Irganox PS802, Hostanox O3, oleamide, erucamide, Irgafos 168, Irgafos P-EPQ, Weston 618	LC-MS/LC- PDA/LC-UV
Composés inorganiques	Ag, Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, In, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Si, Sr, Ti, Zn	ICP-AES/ICP- MS, IC
Pigments	Carbon black, Pigment yellow, Pigment red, Pigment blue...	UV

Etude de simulation

- Etudes d'extractibles:**
Permet d'établir un profil du matériel pour l'étude de simulation. Evaluation toxicologique des extractibles permet la sélection pour l'étude de simulation.
- Etude de simulation:**
Conditions sévères mais moins extrêmes. Si possible utilisation du placebo
- Exemple:**
2 cycles de stérilisation,
une poche remplie et sur-imprimée, puis
stockage en conditions accélérées (48h 60°C)
Même méthodes analytiques que les extractibles.



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 62



Etude des relargables

■ Relargables (leachables):

Substances chimiques pouvant migrer du contenant vers le contenu dans les conditions normales d'utilisation ou pendant la durée de validité du produit.

■ La recherche des relargables est basée sur:

- Les résultats des études d'extractible/simulation (évaluation toxicologique)
- Des études en conditions **GxP** : méthodes validées, standards certifiés...

Copyright SFSTP 2011


www.sfstp.org

63



ANALYSE TOXICOLOGIQUE

64



Analyse Toxicologique

Référentiel


- EMA Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials (CPMP/QWP/4359/03 - Décembre 2005)

Formes à usage parentéral: Identification moléculaire et toxicologique de tout extractible ou relargable détecté

Analyse de Risque

Exclusion de tout ou partie des relargables détectés

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 65




Analyse Toxicologique

Analyse de Risque

- Safety Concern Threshold (SCT)
Product Quality Research Institute (PQRI)
 - Il existe des concentrations en dessous desquelles le risque pour la santé humaine est minimal quelque soit la molécule
 - Le SCT est une dose (en µg/jour) en déterminée statistiquement sur la base du risque carcinogène
 - On considère « safe » un risque à 10^{-6} (FDA - US-EPA)
 - Valeurs établies sur la base du CPDB (Carcinogen Potency DataBase)
 - Calculs établis sur la base d'un individu de 50 ou 70 kg

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 66



Analyse Toxicologique

Classe 1: Substances à structure simple suggérant une faible toxicité

Classe 2: Substances avec informations métaboliques, pharmacologiques et toxicologiques limitées mais pour lesquelles il n'y a pas d'indication évidente de toxicité

Classe 3: Substances sans indication de sécurité et susceptibles d'avoir une toxicité significative


Classe 4: Sensibilisants et/ou Irritants

Classe 5: Génotoxiques

	Class I	Class II	Class III	Class IV Sensitizer	Class IV Irritant	Class V Genotoxicant
Threshold level (µg/day)	150	45	7.5	5	5	0.15

(D'après BECK & D PASKIET – PDA Parenteral Packaging Conference – Berlin – March 2011)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 67



Analyse Toxicologique


- Analytical Evaluation Threshold (AET)
 - Valeur relative basée sur:
 - le SCT (Safety Concern Threshold)
 - la posologie de la drogue
 - les méthodes analytiques utilisées
 - Développé pour extractibles et relargables

Etape 1: Partir du SCT

Etape 2: Calculer la valeur de l'AET estimée

Etape 3: Calculer la valeur de l'AET finale intégrant l'incertitude sur la mesure analytique

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 68




Analyse Toxicologique

Exemple:
 Un dispositif permet la fabrication de 200 doses pour une posologie de 12 doses par jour
 AET estimée = $(0,15\mu\text{g}/\text{J} / 12 \text{ doses}/\text{J}) \times 200 \text{ doses} / \text{dispositif}$
 (on estime ce qui est libéré en fonction de la fraction de la quantité totale contenue dans le dispositif utilisée par jour)
Soit ici AET estimée = 2,5 $\mu\text{g}/\text{dispositif}$

Si l'extractible concerné est issu d'un sous élément en élastomère présent en quantité équivalente à 0,2 g/dispositif (valve ou joint ...)
 AET estimé = $(2,5 \mu\text{g} / \text{dispositif} \times 1 \text{ valve} / \text{dispositif}) / 0,2 \text{ g de masse d'élasmomère}/\text{valve}$
Soit ici AET estimée = 12,5 $\mu\text{g}/\text{g}$ d'élasmomère

Si l'incertitude sur le dosage conduit à une variabilité de 50% (courant car traces) on calcule l'AER 50% finale = AET estimée x 50%
Soit ici 1,25 $\mu\text{g}/\text{dispositif}$ ou 6,25 $\mu\text{g}/\text{g}$ d'élasmomère

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 69



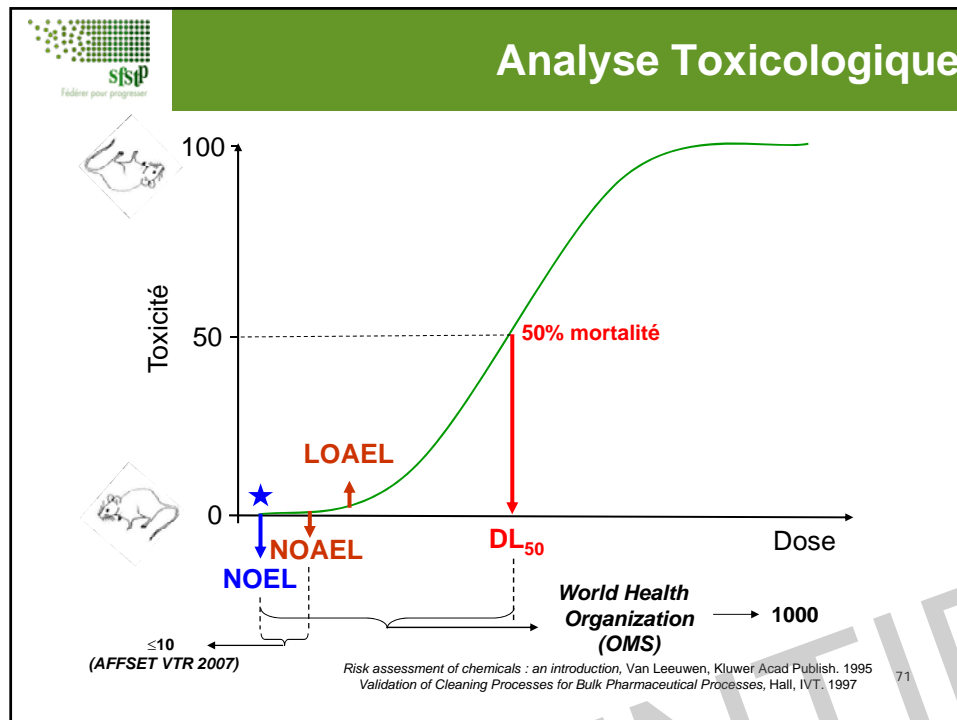
Analyse Toxicologique

- Risk Assessment (Etude théorique)
 - Bases : ISO 10993-17 - AFSSET (VTR, avril 2007)
 - Réalisable sur molécules de code CAS connu
 Extrapolation sur molécules apparentées parfois possible

1. **Exploration de banques de données toxicologiques**
 → Extraction des valeurs numériques significatives

- Dose Létale 50% (DL50)
- Lower-Observed-Effect-Level (LOAEL)
- No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL)
- No-Observed-Effect-level (NOEL)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 70



Analyse Toxicologique

2. Détermination de la Dose Sans Effet Nocif (DSENO)

Valeur de référence exprimée en mg/kg de poids corporel


→ Niveau d'exposition jugé « acceptable »

Peut être assimilée à une valeur NOEL (ANSES Glossaire 2012)

Le choix de la DSENO Conditionne la suite de l'étude

En l'absence d'éléments particuliers
DSENO (= NOEL) = DL50/1000

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 72



Analyse Toxicologique

3. Estimation de la Dose Journalière Admissible (DJA)


DJA exprimée en mg/kg/jour

$$DJA = \frac{DSENO}{\text{Facteur d'incertitude (FI)}}$$

FI = UF1 x UF2 x UF3 x UF4 x UF5 x U6 x UF7 ...

- Variations de sensibilité inter espèces (UF1 = 1 à 10)
- Variations de sensibilité inter individuelles (UF2 = 1 à 10)
- Transposition de résultats (UF3 = 1 à 10)
- Qualité des données (Klimish, 1997) (UF4 = 1 à 10)
- Mode d'administration (UF5 = 1 à 10)
- Effets matrices connus (UF6 = 1 à 10)
- Gravité des effets (cancérogène, reprotoxiques...) (UF7)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 73



Analyse Toxicologique

4. Evaluation de la Dose Journalière Totale Admissible (DJTA)


DJTA (mg/jour pour un individu de 70 kg adulte)

Validité Age: de 18 à 60 ans
 Hors pathologies spécifiques
 Hors situation de grossesse

5. Analyse des données

- Comparaison avec la dose d'exposition journalière
- Pour la plupart des molécules
 - Seuil d'acceptabilité Q = DJTA
 - Si molécule à effet critique (interfèrent, toxicité élevée)
 - Q = DJTA x 0.1

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 74

 **Analyse Toxicologique**

Exemple


- 3-CHLOROANILINE (CAS 108-42-9)
 - 1-Banques de données
 - Valeurs humaines : valeurs d'exposition professionnelles (inhalées → transposition I.V. impossible)
 - Valeur animale: LD50 IV chien = 50 mg/kg.
 - 2- DSENO 50/1000 = 0.05 mg/kg
 - 3- DJA
 - UF1 (inter-species variability) = chien → humain x10
 - UF2 (inter-individual variability) = x10
 - UF3 (transposition of acute to chronic values) = non x1
 - UF4 (quality of the data) = données limitées mais cohérentes x3
 - UF5 (administration route) = IV pour IV x1
 - UF6 (matrix effects) = x1
 - UF7 (severity factor) = tumorigenic/mutagenic x10

UF = $10 \times 10 \times 1 \times 3 \times 1 \times 1 \times 10 = 3000$

DJA = $0.05 / 3000 \text{ mg/kg} = 0.000017 \text{ mg/kg/day} = 0.017 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

- 4- DJTA = $70 \times 0.017 = 1.17 \text{ } \mu\text{g/day}$

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 75

 **Analyse Toxicologique**

Etudes Toxicologiques Expérimentales

- Référentiel
 - OCDE, USP <87> <88>, Pharmacopée JP ...
 - ISO 10993 (Dispositifs médicaux)

Essais initiaux d'évaluation à prendre en considération						Essais complémentaires d'évaluation	
Cyto toxicité	Sensibilisation	Irritation ou Réaction intradermique	Toxicité Systémique aigue	Hémo compatibilité	Mutagénicité	Toxicité Chronique	Cancérogénicité

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 76

Analyse Toxicologique


Cytotoxicité

- ISO 10993-5
- USP : <87>
- ASTM (American Society for Testing and Materials): F813-01, F895


**A
PARTIR
D'EXTRAITS**

**PAR
CONTACT
DIRECT**

**PAR
CONTACT
INDIRECT**




Extrait pur ou extrait dilué dans du milieu de culture



Biomatériau = 10% tapis cellulaire

37°C / CO₂ 5%
24 h ou plus



Diffusion en Agar

Qualitative

- Examen cytologique
→ cytotoxicité de 0 à 3

CYTOTOXICITE

Quantitative


- Mesure paramètres de mort cellulaire
→ coloration vitale, dosage enzymes, inhibition croissance...

Copyright SFSTP 2011
www.sfstp.org
77

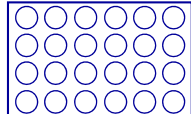
Analyse Toxicologique

● Selon Pharmacopée Japonaise XV

Cellules en suspension (100 cells/ml)
Milieu MIP



→



Boite 24 puits
(0,5 ml/puit = 50 cellules)

→

Adhésion
(6 h - 37°C - 5%CO₂)

J = 0 : Remplacer le milieu par

- Solution Test 100% - 50% - 25% - 12,5% - 6,25% - 3,13% (v/v MIP)
- Solution Témoin négatif (plastique de référence) : 100% - 50% - 25% - 12,5% - 6,25% - 3,13% (v/v MIP)
- Solution Témoin positif (plastique contenant 1% de zinc diéthylthiocarbamate ou dilution de zinc diéthylthiocarbamate (0,01 à 0,0003 % p/v)

J = 0

J = 2
Changement de milieu
(MIP +/- Extraits)

J = 5
Changement de milieu
(MIP +/- Extraits)

J = 7
Fixation

- Coloration des colonies par Giemsa
- Comptage des colonies à l'œil nu (Calcul du nombre moyen de colonies à chaque concentration)
- Calcul de l'IC50 (inhibition de croissance 50%)
- Biocompatible: IC₅₀ > 90 % v/v

Copyright SFSTP 2011
www.sfstp.org
78

Analyse Toxicologique

Sensibilisation


- Test de maximisation chez le cobaye (GPMT) ISO 10993-10

Prétest : Dose sans effet irritant

Test :

- Injection intradermique de 0,1 ml de solution en sites A, B et C
 - A: sol 50:50 adjuvant de Freund/solvant choisi (tampon)
 - B: Extrait de matériau dans solvant (Test 1)
 - C: Extrait de matériau (concentration B) émulsionné dans adjuvant de Freund
- Attendre 7 jours
- Induction topique: par patch contenant solution B (48h)
- Attendre 14 jours
- Challenge test: renouveler l'application topique pendant 24h
- Observer selon échelle de Magnusson et Kligman: score >1 = Sensibilisation

Echelle de Magnusson & Kligman	
Réaction	Score
Pas de changement	0
Erythème discret	1
Erythèmes modérés	2
Erythèmes sévères (exudation)	3



A	A
B	B
C	C

↑

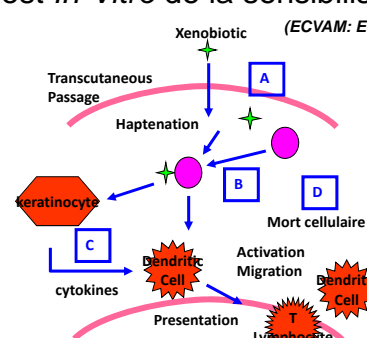
→ Murine Local Lymph Node Assay (LLNA) ECVAM/ISO validated
 → Human Patch Test (HPT) / Human Repeat Insult Patch Test (HRIPT)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org

Analyse Toxicologique

- Test *In-Vitro* de la sensibilisation (Non validés → ECVAM)

(ECVAM: European Centre for the Validation of Alternative Methods)



- **Factor A:** Transcutaneous passage
- **Factor B:** Haptentation potential
- **Factor C:** Production of sensitization specific cytokines (IL-18)
- **Factor D:** Cell Death (Irritation/corrosion index)

- Test *In-Silico* de la sensibilisation

QUANTITATIVE STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS (QUSAR)

DEREK : Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge software
 Derivé du programme LHASA (computer-assisted synthetic analysis) développé Harvard depuis 25 ans
 TOPKAT: Toxicity Predicted by Komputer Assisted Technology
 MCASE : Multiple Computer Automated Structure Evaluation

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org

Analyse Toxicologique

Irritation / Reaction Intradermique

● ISO 10993-10 : Test *In-Vivo*

Test d'irritation cutanée
Modèle: lapins albinos (>2kg)

Peau du dos rasée
 0,5g ou 5 ml du matériel à tester
 Patches de 2,5x2,5 cm non-occlusifs
 Minimum 4h

1: Site Test
 2: Site Contrôle
 3: Site Contrôle
 4: Site Test

Reaction	Score d'irritation
Pas d'erythème	0
Erythème léger (limite perceptible)	1
Erythème bien défini	2
Erythème modéré	3
Erythème sévère avec escarres	4
Pas d'œdème	0
Œdème léger	1
Œdème bien défini (bords visibles)	2
Œdème modéré (1 mm env)	3
Œdème sévère (> 1mm)	4
Score total	
Autres effets adverses observés	

Réponse score d'irritation chez le lapin	
Score moyen	Réponse
0 à 0,4	négligeable
0,5 à 1,9	léger
2 à 4,9	modéré
5 à 8	sévère

→ ISO 14115-1 et 14155-2 (Tests cliniques)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 81

Analyse Toxicologique

● Test *In-Vivo* sur peau humaine reconstituée (Validé ECVAM)

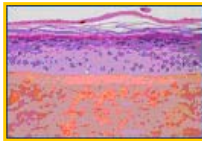
Appliquer le produit à tester sur des épidermes humains reconstitués (taille 0.5 cm²)

Mesurer la viabilité cellulaire.


Le pourcentage de viabilité cellulaire par rapport aux épidermes témoins négatifs est utilisé pour la prédiction de l'irritation cutanée.

Evaluation de la viabilité par tests MTT
 (Conversion du Formazan par l'activité mitochondriale).

+ *In-Vitro* & validés
 - Coût



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 82


 **Analyse Toxicologique**

■ **Toxicité systémique aiguë**

- **AFNOR**
 - NF T03-021 (Août 1980): Toxicité aiguë chez le rat PO dose unique
 - NF T03-022 (Août 1980): Toxicité aiguë chez le rat voie inhalée dose unique
 - NF T03-023 (Août 1980): Toxicité aiguë chez le rat voie percutanée dose unique
- **OCDE** (Organisation de Coopération et de Développement Economique)
 - TG 401 (mai 1981/rev 1987): Toxicité aiguë chez le rat PO dose unique
 - TG 402 (février 1987): Toxicité dermique aiguë chez le rat dose unique
 - TG 403 (mai 1981): Toxicité aiguë chez le rat voie inhalée dose unique
 - TG 407 (mai 1981/rev. 1995): Toxicité chez le rat PO (14-28 jours)
 - TG 410 (mai 1981): Toxicité dermique chez le rat (14-28 jours)
 - TG 412 (mai 1981): Toxicité voie inhalée chez le rat (14-28 jours)

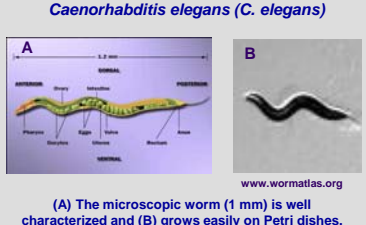
Délétion définitive TG 401 au 20/12/2002 → (NT T03-021,022,023 obsolètes)
Remplacement par TG 420, 423, 425 (Méthodes alternatives)
Remplacement TG 407/410/412 par TG 422

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 83

 **Analyse Toxicologique**

● **Test sur *Caenorhabditis elegans***
Dérivé de OCDE TG 207

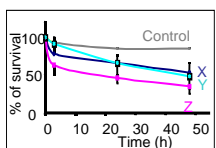
***Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)**



(A) The microscopic worm (1 mm) is well characterized and (B) grows easily on Petri dishes.

Equivalent toxicité aiguë souris
NICEATM-ICCVAM five-years plan 2008-2012

Survival of *C. elegans* in the presence of a toxin at different concentrations



The toxicity test is sensitive, proportional to the dose Results within 5 days

Toxicity test procedure using *C. elegans*.

C. elegans growth and reproduction J -5 to J -1

C. elegans are «bleached» using NaOH/NaOCl treatment in order to obtain eggs J 0

C. Elegans are synchronized at the L4 stage J 2

The tested product is layered on a Petri dish. After 30 min, a fixed number (20) of L4 *C. elegans* is transferred J 2

Living *C. elegans* are counted at 3h, 24h and 48h J 3, J 4, J 5

TIME ↓

84

Analyse Toxicologique

Hémocompatibilité

● ISO 10993-4

Matériels en contact avec la circulation

Dispositifs en communication externe

Dispositif (Device)	Type de test				
	Thrombose	Coagulation	Plaquettes	Hématologie	Système du complément
Dispositifs d'athérectomie				x	
Moniteurs sanguins	x			x	
Stockage de sang		x	x	x	
Administration de sang		x	x	x	
Collecte de sang		x	x	x	
Oxygénateurs extracorpore	x	x	x	x	x
Dispositifs d'hémodialyse	x	x	x	x	x
Cathéters	x	x		x	
Endoscopes intravasculaire	x	x		x	
Sondes vasculaires	x	x		x	
Conservateurs de cellules		x	x	x	

Matériels en contact avec la circulation

Dispositifs Implantés

Dispositif (Device)	Type de test				
	Thrombose	Coagulation	Plaquettes	Hématologie	Système du complément
Annuloplastie	x			x	
Valves cardiaques	x			x	x
Pompes intra-aortiques	x	x	x	x	x
Cœur artificiel total	x			x	
Dispositifs d'embolisation				x	
Greffes endovasculaires	x			x	
Defibrillateurs implantés	x			x	
Cables de pacemaker	x			x	
Shunts artérioveineux	x			x	
Stents	x			x	
Filtres de veine cave	x			x	

85

Analyse Toxicologique

● Hémolyse *In-Vitro* (ISO 10993-4)

Hématies Humaines lavées


Fragments matériau

Incubation (37°C)

Centrifugation

DO 450 nm

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 86

 **Analyse Toxicologique**

- **Mutagenicité - Cancérogénicité**
 - OCDE 474 à 486 - OCDE 451 à 453 - ICH S2R1
 - Effets Clastogènes : Lésions chromosomiques qualitatives
 - Effets Aneugènes : Lésions chromosomiques quantitatives
 - Effets Carcinogènes (cancérogènes, cancérigènes)

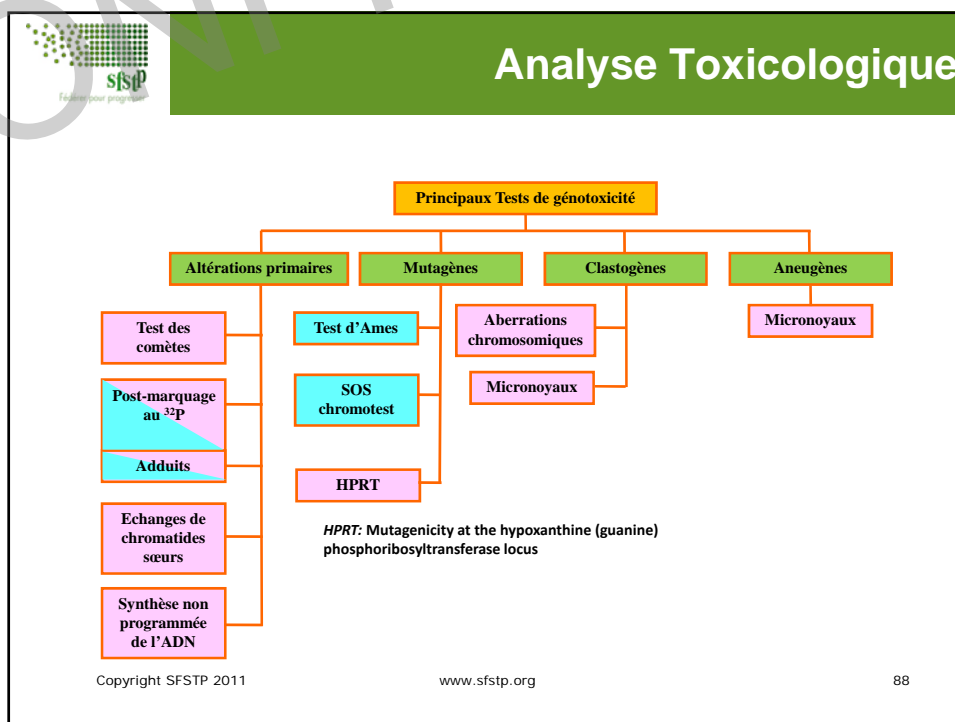
Aucun système bactérien, cellulaire ou animal n'est capable, à lui seul, de détecter toutes les classes de produits cancérigènes

Batterie de tests « adaptés » et utilisant des micro-organismes, des insectes, des plantes et des animaux...(environ 200 tests développés en trente ans)

Principe Général:
Combiner 1 test « procaryote » + 1 test « eucaryote »

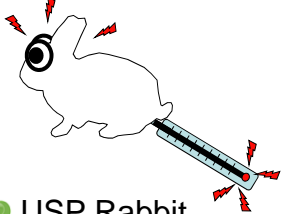
Si + et + ou - et - → Valide
Si + et - → Ajout de nouveaux tests

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 87



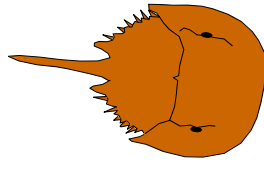
Analyse Toxicologique

Autre test complémentaire : Pyrogénicité



● USP Rabbit Pyrogen Test

- Depuis 1942 !
- Global (specificité?)
- Sensibilité
- Subjectivité
- Ethique
- + Reel test Pyrogène




● LAL Test(s)

- Bang, F.B. (1956)
- LAL: série de coagulases (enzymes)
- Reaction avec le LPS mais !!
 - Peut réagir avec un grand nombre d'autres molécules
 - Ne détecte que le lipide A du LPS



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 89

Analyse Toxicologique

● Test d'Activation Monocytaire (MAT)
Ph. UE 2.6.30



Whole blood
PBMC
Continuous cell line





Human Monocytic Cell preparation

Sample contact


Supernatant collection

Measurement of mediator release such as CTK (IL1 β , IL6, TNF...)



2-3 days


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 90



Analyse Toxicologique

- Principes généraux
 - Toujours choisir les tests selon un rationnel scientifique (cohérence avec le mode d'utilisation)
 - Choisir des modèles différents (*In-Vitro/In-Vivo*, procaryotes/eucaryotes...)
 - Adapter si besoin (relarguables en milieu de simulation)
 - Définir selon
 - Le type de conditionnement (primaire ou non)
 - Le temps d'interaction
 - La posologie du médicament
 - La durée totale d'exposition du patient

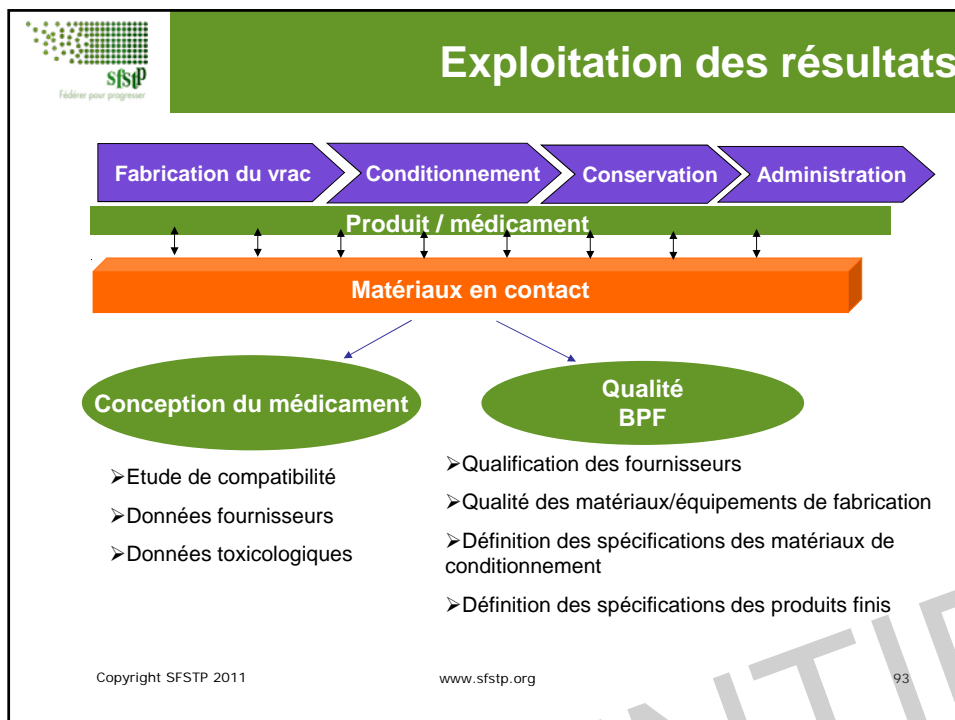
Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 91




EXPLOITATION DES RÉSULTATS

Documentation pour l'enregistrement/dossier
Impact sur le contrôle qualité

92






Exploitation des résultats

Dossier d'enregistrement

Principe actif

3.2.S.6 Container Closure System	<p>DESCRIPTION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identification de chaque composant du conditionnement primaire - Spécification (description, identification , dimensions critiques ..) - Méthodes non pharmacopée et leur validation -Description du conditionnement secondaire si protecteur <p>COMPATIBILITE DU CONDITIONNEMENT (suitability) Choix des matériaux, protection contre l'humidité et la lumière, compatibilité des composants avec le produit (l'adsorption et relargage), sécurité des composants</p>
3.2.S.7 Stability	Résultats de stabilité des lots primaires dans le conditionnement commercial

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 95




Exploitation des résultats


Dossier d'enregistrement

Produit fini

3.2.P.1 Description and Composition of the DP	Description du type de conditionnement
3.2.P.2 Pharmaceutical Development <i>3.2.P.2.4 Container Closure System</i>	<p>COMPATIBILITE (suitability) du conditionnement (décrit en P.7)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix des matériaux, - Protection contre l'humidité et la lumière, - Compatibilité des matériaux de construction avec le PF (incluant l'adsorption et le relargage) - Sécurité des matériaux, - Performance (reproductibilité des doses lors de la dispensation – dispositifs).
<i>3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls</i>	Les nouveaux procédés ou technologies et opérations de conditionnement pouvant affecter directement la qualité du produit doivent être décrits de façon détaillée
<i>3.2.P.2.5 Microbiological Attributes</i>	Pour les produits stériles, la conservation de l' intégrité du conditionnement doit être démontrées afin de permettre d'éviter les contaminations microbiennes
3.2.P.7 Container Closure System	<p>DESCRIPTION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identification de chaque composant du conditionnement primaire - Spécification (description, identification , dimensions critiques ..) - Méthodes non pharmacopée et leur validation - Description du conditionnement secondaire (non fonctionnel) si protecteur - Fournir les info pour les packagings secondaires ayant une fonctionnalité
3.2.P.8 Stability	Résultats de stabilité des lots primaires dans le conditionnement commercial

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 96

 **Exploitation des résultats**


 **Impact sur le contrôle qualité des matériaux**


- Les études de compatibilité permettent de déterminer les analyses à réaliser et leur périodicité.

Test de libération pour chaque lot

Résine	Tests Pharmacopée (Ph. Eur et/ou USP) ou monographie interne
Pièces injectées (bouchons, port système....)	Contrôle visuel et dimensionnel Intégrité Identification (ex : IR...)
Emballage vide (poche, flacon seringue)	Contrôle visuel et dimensionnel Particules Intégrité Identification (ex : IR...) Résistance des soudures.
Assemblage complet imprimé	Contrôle visuel Résistance des soudures

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 97


 **Exploitation des résultats**

 **Impact sur le contrôle qualité des matériaux (suite)**

Autres tests selon criticité
Fréquence des tests à définir

Pièces injectées (bouchons, port système....)	Test Pharmacopée (Ph. Eur. et/ou USP) ou monographie interne. - Bouchons : Ph. Eur 3.2.9 ; USP <381> - Plastiques : si applicable : 3.1.3 ; 3.1.4 ; 3.1.5 ; 3.1.6 ; 3.1.7 ; USP <661> Tests microbiologiques (LAL, Bioburden) Stérilité Cytotoxicité Résidus non volatiles
Emballage vide (poche, flacon seringue)	Test Pharmacopée et/ou USP : 3.2.2.1, <661> ou monographie interne. Tests microbiologiques (LAL, Bioburden) Stérilité Cytotoxicité Résidus non volatiles


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 98



Exploitation des résultats

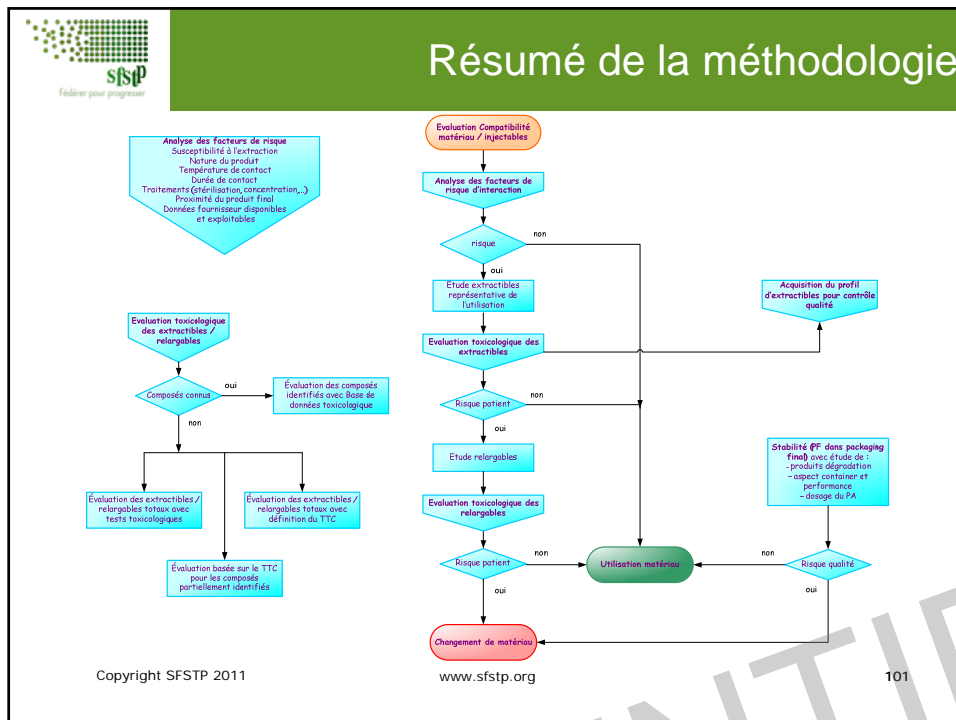
- Impact sur le contrôle qualité des produits finis
 - **Tests à libération:** Pas de recherches d'extractibles potentiellement toxiques
 - **Tests en stabilité:** Recherche possible de produits non toxiques, (exp: recherche de silicone)
 - **Tests in-house:** En cours de fabrication ou en sortie de fabrication ou en stabilité (recherche d'additifs ou autres produits relargables)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 99



RÉSUMÉ DE LA MÉTHODOLOGIE


100



ETUDES DE CAS


Etude d'une encre pour une solution de nutrition
Cas d'un anesthésique, petits contenants

102




Cas #1

ETUDE D'UNE ENCRE POUR UNE SOLUTION DE NUTRITION



103




Documentation du fournisseur (cas#1)

- Contrat de Confidentialité et Contrat Qualité
- Liste qualitative et quantitative des composés
- Spécifications, incluant les tests chimiques
- Tests de biocompatibilité USP <87> et <88>

- Pas d'étude d'extractible disponible


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 104

 **Evaluation toxicologique**
(cas#1)

■ L'évaluation toxicologique détermine les composés spécifiques à suivre lors des études d'extractibles :

- Pigment jaune
- Acrylates
- 2-butanone

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 105

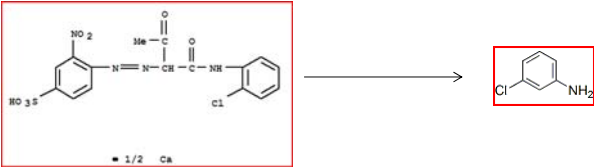
 **Analyse directe**

■ L'analyse directe sur le ruban permet de compléter la liste.

Techniques: TDS, HS-GCMS

Composés trouvés :

- 3-chloroaniline (produit de dégradation du pigment jaune)



- 2-butanone et Toluene (traces)
- Phtalates

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 106



Etudes d'extractible - Protocole

- Matériel : morceaux de poches sur-imprimées (stoechiométrie : 50)
- Solvants :
Simulation des 3 compartiments (AA, Glucose et Lipide)
 - Hexane, IPA, Eau, tampon pH=3, tampon pH=10
- Conditions d'extraction:
 - 8h reflux 20 gouttes/min ou température élevée 105°C 4h.
- Techniques analytiques:
 - (SPME-HS-DI)-GC-MS, HPLC-UV et MS, IC, pH, Coloration, UV.

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

107



Etudes d'extractibles - Résultats

Méthodes analytiques	Encre verte
pH	Différence = +1.3 unit pH versus blanc
UV	$\lambda = 400 \text{ nm}$, A max = 0.45 (eau)
Coloration	Couleur bleu-vert
GC/MS	3-chloroaniline (SM = 0.1) 2-butanone (SM = 4.2×10^4) Composés inconnus (m/z 73)
APCI+-LC/MS and HPLC/UV	Plusieurs composés inconnus
IC	Acétate (pas de danger) Nitrate (SM = 833)

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

108



Etudes de simulation - Protocole

- Matériel : poches sur-imprimées remplies (stoechiométrie : 10)
- Solvants :
Simulation des 3 compartiments (AA, Glucose et Lipide)
 - Eau, tampon pH=3, tampon pH=10, solution lipidique
- Conditions d'extraction:
 - 2 cycles de stérilisation puis 48h à 90°C
- Techniques analytiques:
 - (SPME-HS-DI)-GC-MS, HPLC-UV et MS, IC, pH, Coloration, UV, **ICP**.

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

109



Etudes de simulation - Résultats

2 composés trouvés:

- Magnésium : SM : 1.5×10^3
- Toluène : SM : 4.4×10^5
- **3-chloroaniline** : non détectée mais sera suivie en étude de relargable car très toxique et SM=0.1 lors de l'étude d'extractible.

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

110



Etudes de relargables Développement et validation de méthode

Challenge : développer une méthode analytique dans les différentes matrices (AA, Glucose et Lipide) avec un seuil de quantification de 0.05ppb (seuil toxicologique).

Solution envisagée : surimpression de la poche (11 fois).
Le seuil de quantification requis sera donc de 0.55ppb.

Analyse en LCMSMS mode MRM et concentration sur cartouche SPE (10 fois) → LOQ 5.5 ppb

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

111



Etudes de relargables Développement et validation de méthode - Matrice Glucose

Paramètre	Valeurs
Linéarité du système 5 niveaux : 5-50ppb	$r^2 = 0.98$
Exactitude 5 niveaux : 5-50ppb	Recouvrement moyen Plus petite valeur = 61% Plus haute valeur = 71% CV% maximum = 24% Application d'un facteur correctif 1.5
Linéarité de la méthode	$r^2 = 0.99$
Répétabilité	$CV_r = 9.8\%$
Précision intermédiaire	$CV_R = 22.5\%$ Recouvrements individuels : Plus petite valeur = 52% Plus haute valeur = 104%
Spécificité	Méthode MRM spécifique. Pas de pic au temps de rétention de la 3-chloroaniline dans la solution de glucose
Limite de détection	S/N = 37 pour une solution à 2 ppb après traitement SPE
Limite de quantification	S/N = 27 pour une solution à 5 ppb après traitement SPE. CV% = 24% Recouvrement moyen = 71%
Stabilité des solutions	Solutions stables 2 jours à TA et entre 2°C et 8°C.

112



Etudes de relargables - Protocole

- **Produit fini commercialisé** : poches de 625 ml
3 compartiments:250ml AA/250ml Glucose/125ml Lipide.
- **Design choisi pour atteindre le seuil toxicologique requis:**

Poches de 250 ml sur-imprimées (11 fois) remplies de glucose ou AA ou lipide.
- Une solution « worst case » en terme de composition couvre plusieurs autres solutions de Nutrition.
- **Conditions de stabilité:**
 - 25°C/40%HR - T0, T3, T6, T9, T12, T18 et T24 mois
 - 40°C <25%HR – T0, T2, T3, T6 mois

Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

113



Etudes de relargables - Résultats

Après 6 mois à 25°C/40%HR et 40°C <25%HR

3-chloroaniline : non détectée



Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

114



Cas #2

ANESTHESIQUE, PETITS CONTENANTS



115



Anesthésique/petits contenants

(cas #2)


- Cas d'un petit contenant, plusieurs contenants /dose:
 - Cas d'un anesthésique (propofol, lidocaïne,...)
 - Vial, carpules, seringues préremplies...
 - Petite molécule, formulée en solution aqueuse
 - Contenant en verre, fermé par un bouchon en bromobutyl



Copyright SFSTP 2011

www.sfstp.org

116




Anesthésique/petits contenants (cas #2)

■ Analyse des facteurs de risque

- Patient
 - Exposition non chronique
 - Plusieurs contenants peuvent être utilisés pour atteindre l'effet désiré
- Produit
 - Stérilisation par autoclavage
 - Noir de carbone utilisé dans la formulation de l'élastomère
 - Contact direct avec le produit fini
 - Durée de contact très longue = durée de vie du produit

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 117




Anesthésique/petits contenants (cas #2)

■ Design des études d'extractibles

- Selection des tests
 - Recherche spécifique des composés particulièrement toxiques :
 - hydrocarbures polycycliques aromatiques,
 - nitrosamines
 - 2-mercaptobenzothiazol
 - Organiques semi-volatils : GC-MS (FID)
 - Organiques volatils : headspace-GC-MS (FID)
 - Organiques non-volatils LC-MS (UV, ELSD...)
 - Métaux et composés inorganiques ICP-MS (AES)
- Sélection des échantillons
 - Echantillon final ayant subi le processus de stérilisation

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 118

 **Anesthésique/petits contenants**
(cas #2)


Design des études d'extractibles

- Calcul du seuil analytique à atteindre

Seuil utilisé	0.15 µg/jour	1.5 µg/jour	"Personnalisé" en fonction des facteurs de risques
Seuil analytique (µg ou µg/10 articles)	0.075	0.75	Seuil/2
Seuil analytique (µg/article)	$7.5 \cdot 10^{-3}$	0.075	(Seuil/2)/10

- 0.15 µg/jour : recommandation PQRI, OINDP, risque 10^{-6} , exposition chronique
- 1.5 µg/jour : EMEA « guideline on the limits of genotoxic impurities » risque 10^{-5} , exposition chronique
- "Personnalisé" : EMEA guideline "Higher limits may be justified under certain conditions such as short-term exposure periods." /FDA staged TTC concept

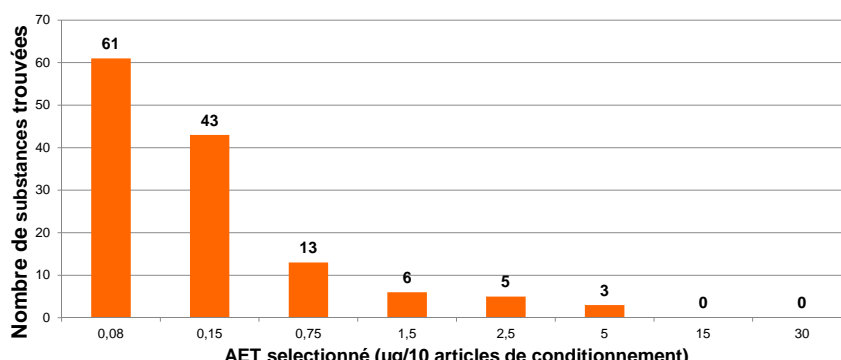
Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 119

 **Anesthésique/petits contenants**
(cas #2)

Design des études d'extractibles

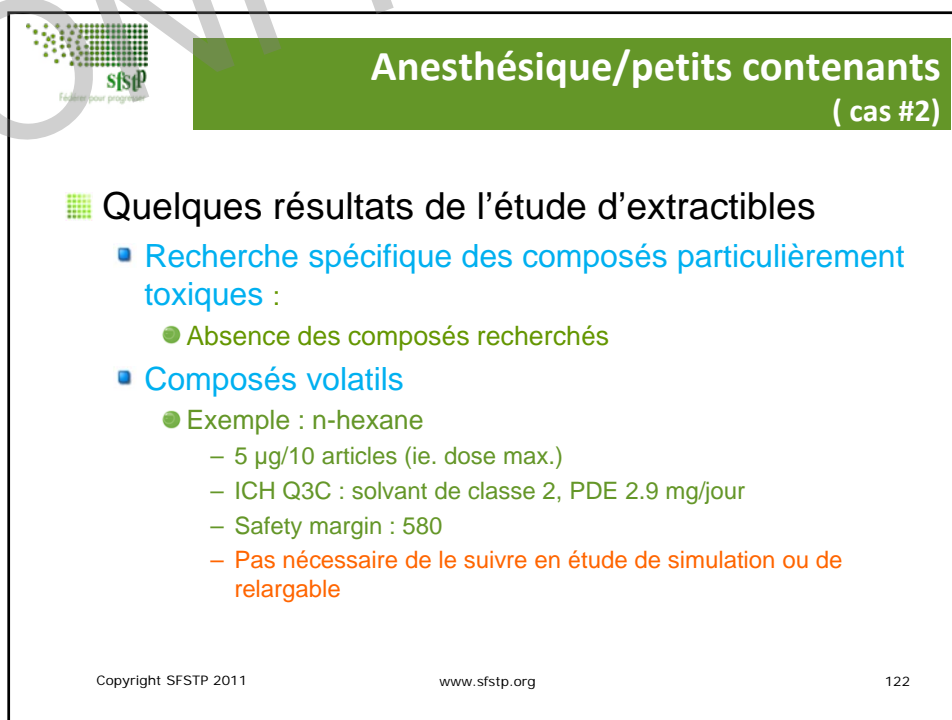
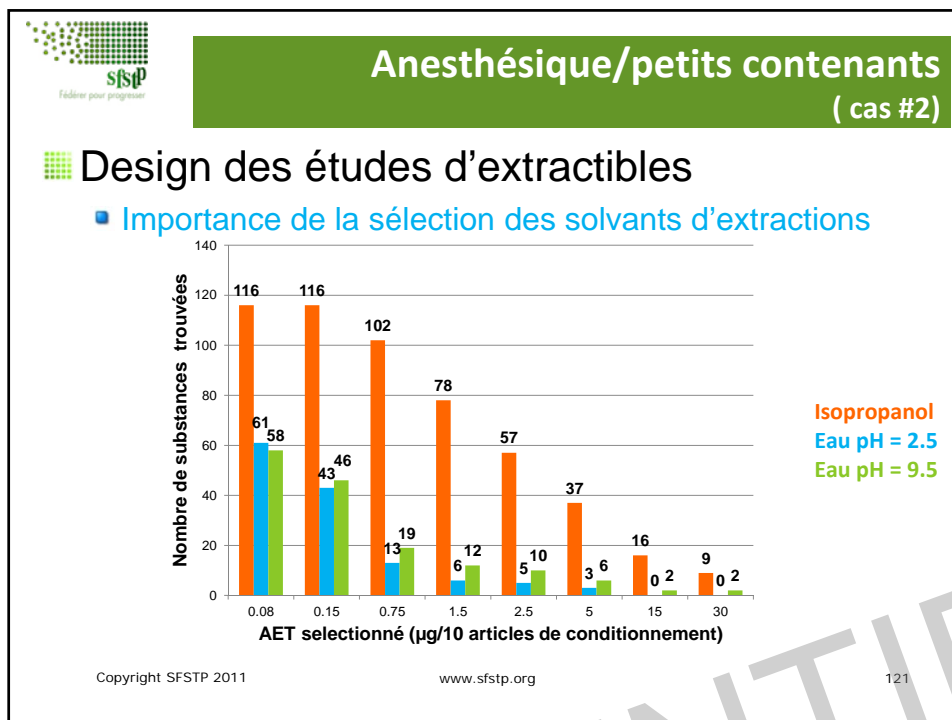
- Importance de la sélection du seuil


Influence du seuil analytique (AET) sur le nombre de substances à considérer



AET sélectionné (µg/10 articles de conditionnement)	Nombre de substances trouvées
0,08	61
0,15	43
0,75	13
1,5	6
2,5	5
5	3
15	0
30	0

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 120






Anesthésique/petits contenants (cas #2)

■ Quelques résultats de l'étude d'extractibles

- Composés semi-volatils
 - Exemple BHT (Butylated hydroxytoluene)
 - Antioxydant utilisé dans la formulation des élastomères
 - 2 µg/ 10 articles
 - NOEL/DL50/NOAEL disponibles => calcul de seuils sur la base de la bibliographie
 - Approches par classification : pas de caractère génotoxique , safety margin au minimum de 2.5

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 123



Anesthésique/petits contenants (cas #2)

■ Quelques résultats de l'étude d'extractibles

- Métaux et autres éléments
 - Exemple : Zinc
 - Agent de charge utilisé dans la formulation des élastomères
 - 380 µg/10 articles de conditionnement
 - EMA : « *Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts.* » : Zn 300 µg/kg/jour ie environs 1500 µg/jour (patient de 50 kg).


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 124



CAS PARTICULIER DES MACROMOLECULES

Rappels théoriques
Exemples

125




Cas des macromolécules

■ Nature des macromolécules

Les produits issus des biotechnologies et les vaccins sont représentés par 4 catégories de molécules (hors vaccins atténués):

- Les peptides et protéines (hormones, cytokines, neuromodulateurs, protéines virales et bactériennes), les immunoglobulines, les VLP (virus-like particles)...
- Les complexes glucidiques: héparine (glycosaminoglycane), pre/probiotiques, hétérosides...
- Les glycoprotéines
- Les acides nucléiques (ARN, ADN)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 126




Cas des macromolécules

■ Nature des macromolécules

Les vaccins (représentant une grandes parties des produits biotechnologiques) peuvent être de nature suivante:

- Classique:
 - ❖ Toxine bactérienne inactivée
 - ❖ Antigène de surface
 - ❖ Antigène recombinant
- Génétique (ADN codant pour un antigène vaccinal)
- Vecteurs recombinants vivants
- Virus-like particles (VLP): protéines multimériques
- Plasmide VLP: Vaccins ADN conduisant à la formation de VLP in vivo

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 127




Cas des macromolécules

■ Spécificité

La spécificité des interactions contenant / contenu pour les macromolécules est liée principalement à:

- La structure particulière de ces macromolécules
- Leur mode d'obtention

 Zoom sur les protéines (représentant une grande partie des produits de Biotechnologies)

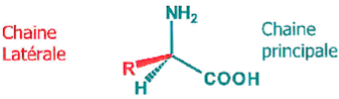
Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 128

Cas des macromolécules

Rappel : structure des protéines

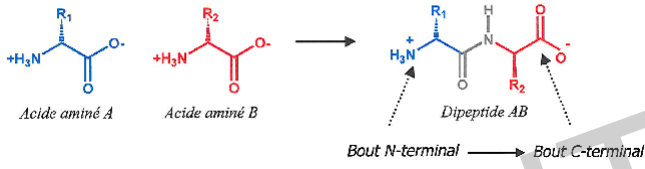
- Protéine = succession d'acides aminés reliés entre eux par une liaison peptidique

Acide aminé



Cette séquence = structure primaire de la protéine

- Radicaux des acides aminés: partie variable, propriétés chimiques différentes d'un AA à l'autre



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 129

Cas des macromolécules

Rappel : structure des protéines

- Les radicaux des acides aminés (partie variable) ont des propriétés chimiques différentes (hydrophiles, hydrophobes, certains s'ionisent négativement, d'autres positivement)

➔ Liaisons chimiques entre les radicaux
Structure tridimensionnelle qui dépend de la séquence des AA de la chaîne

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 130

Cas des macromolécules

Rappel : structure des protéines

- 4 grands types d'interactions entre les radicaux:
 - ❖ Effet hydrophobe
 - ❖ Liaisons ioniques
 - ❖ Liaisons hydrogène
 - ❖ Ponts disulfure


Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 131

Cas des macromolécules

Rappel : structure des protéines

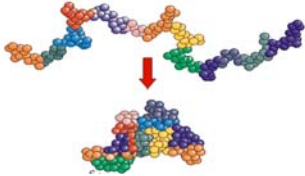
- Certaines parties de la chaîne d'acides aminés adoptent une structure régulière = structure secondaire (hélice alpha et feuillet bêta)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 132


 **Cas des macromolécules**

Rappel : structure des protéines

- L'effet hydrophobe:
Les acides aminés dont les radicaux sont hydrophobes ont plus d'affinité entre eux qu'avec les molécules d'eau entourant la molécule. La chaîne a donc tendance à se replier de façon à les regrouper entre eux au centre de la molécule sans contact direct avec l'eau




Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 133

 **Cas des macromolécules**

Rappel : structure des protéines

- La structure finale d'une protéine dépend des forces responsables des liens reliant entre eux les radicaux des acides aminés constituant sa structure primaire
- Elle est donc fragile et très dépendante des conditions extérieures

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 134




Cas des macromolécules

■ Dénaturation des protéines

- La fonction biologique d'une protéine est liée à sa forme
- Dans certaines conditions ces liens peuvent se défaire et la protéine peut alors changer de forme
- Les protéines peuvent également en fonction des conditions extérieures se lier entre elles: agrégation des protéines

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 135

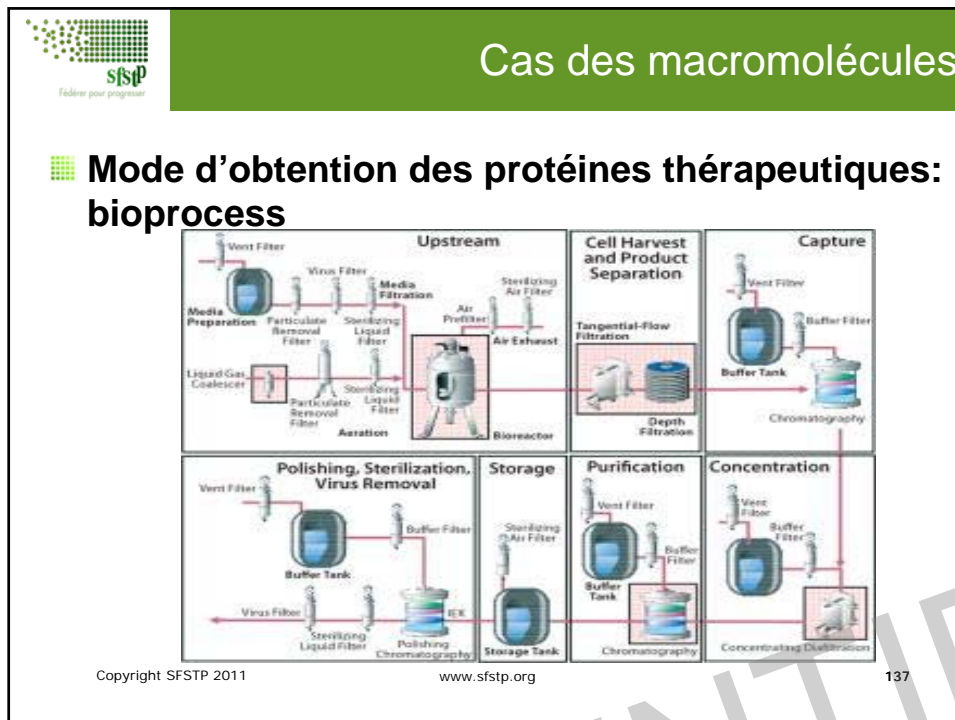



Cas des macromolécules

■ Dénaturation des protéines

- 3 principaux facteurs de dénaturation
 - ❖ La chaleur
 - ❖ Un pH extrême
 - ❖ Un milieu très concentré en électrolytes
- Autres facteurs:
 - ❖ ex: présence de solvants organiques

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 136






Cas des macromolécules

■ Interaction contenant-contenu: spécificités

- Molécules de grande taille:
 - ❖ Sites d'interaction nombreux
 - ❖ Immunogénicité
- Liaisons non covalentes faibles et très sensibles aux conditions extérieures

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 139




Cas des macromolécules

■ Interaction contenant-contenu: spécificités

- Présence de sites hydrophiles et lipophiles: aptitude à solubiliser les relargables
- Affinité des sites hydrophobes internes avec les matériaux lipophiles (ex:silicone)
- Fabrication complexe impliquant des temps de contact prolongés avec différents types de matériel (Polyoléfine, PP, PVC, Inox, silicone...)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 140



Cas des macromolécules


■ Interaction contenant-contenu: conséquences

Exemples

- Phénomène d'agrégation des protéines dû à l'introduction d'un relargable
 - ❖ Dénaturation, perte d'activité
 - ❖ Précipitation qui peut entraîner une augmentation de l'immunogénicité

- Perte d'activité biologique complète ou partielle due à des changements conformationnels liés à la liaison avec un relargable chimique

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 141



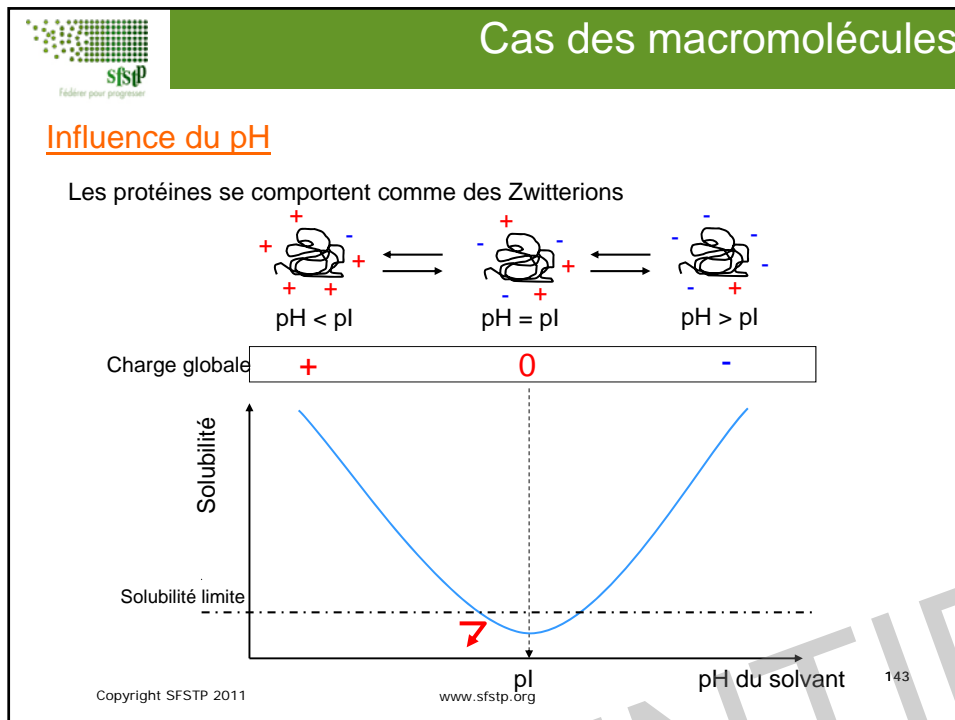
Cas des macromolécules

■ Interaction contenant-contenu: conséquences

Exemples (suite)

- Dénaturation due à un changement de pH induit par la migration d'un composant chimique
- Activation enzymatique due à la migration d'ions métalliques (enzymes nécessitant un cofacteur qui est souvent un ion métallique)
- Relargable agissant comme adjuvant et augmentant l'immunogénicité de la protéine thérapeutique

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 142



Cas des macromolécules

Interaction contenant-contenu: conséquences

Exemples (suite)

- Adsorption des protéines sur surfaces hydrophobes (dénaturation, perte de titre)
 - ❖ Dénaturation de la protéine qui se délie
 - ❖ Perte d'activité du fait de l'adsorption
 - ❖ Phénomène d'autant plus important que la concentration est faible (saturation des sites d'adsorption à la surface du matériau)

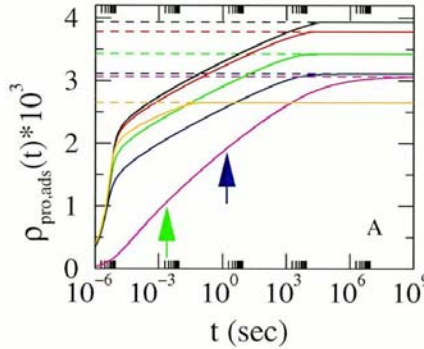
Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 144

Cas des macromolécules

Interaction contenant-contenu: conséquences

Phénomène d'adsorption:

- L'adsorption sur les surfaces artificielles est rapide (+/- immédiate)
- La force de l'interaction et la proportion de surface d'adsorption dépend du couple protéine/surface



Satulovsky et al. PNAS 97:9037-9041, 2000

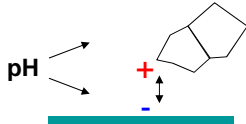
Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 145

Cas des macromolécules

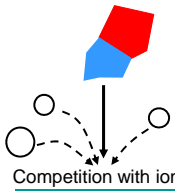
Phénomène d'adsorption

4 types de forces de surface

- Forces électrostatiques
- Forces polaires
- Liaisons H
- Forces de VdW




Verre: -SiO⁻ / -SiOH



Competition with ions

Surface hydrophile

Adsorption



Surface hydrophobe

Adsorption

Adsorption < Adsorption

Exemple:
Thrombin affinity
cuprophane (hydrophile) < PVC (hydrophobe)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 146

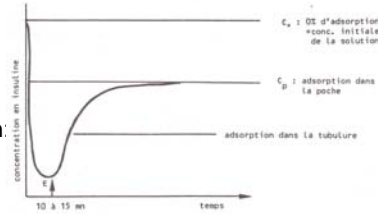
Cas des macromolécules

Phénomène d'adsorption

Exemple de l'insuline :

- Adsorption: 5 à 80 %
- Depend de la nature du tampon
 - polarité
 - force ionique
 - temperature
- Peut affecter l'efficacité (en unités de soins intensifs)

(Diabetes Res Clin Pract. 80:e11-13, 2008)



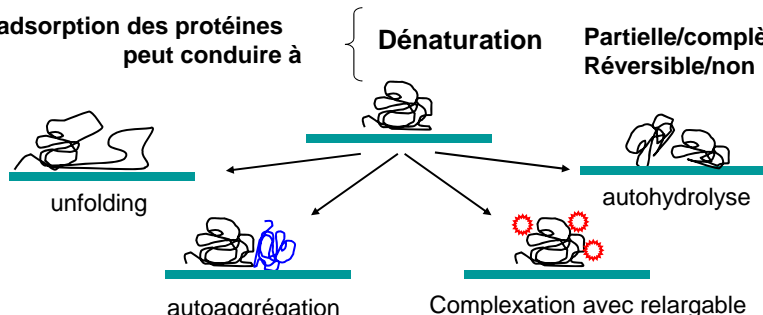
(PVC : adapted from Am. J. Hosp. Pharm 34:583-588, 1977)

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 147

Cas des macromolécules

L'adsorption des protéines peut conduire à

Dénaturation **Partielle/complète Réversible/non réversible**




Non systématique : Vs -SiOH : albumin → inchangé
γ globulins → dénaturé

Peut conduire à une perte de l'activité biologique:
Thrombine Vs PVC → perte de l'activité amidase
→ conservation de l'activité de liaison à l'antithrombine III et au fibrinogène

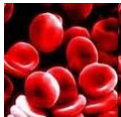

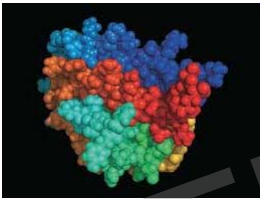
Peut précéder une phase de désorption rapide ⚠

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 148


 **Etude du cas des macromolécules**

Cas de l'Eporex®

- Eprex® = Erythropoïétine humaine conditionnée en seringue pré-remplie (traitement de l'insuffisance rénale chronique)
- Piston d'origine en élastomère sans revêtement
- Reformulation : remplacement de l'albumine humaine par le polysorbate 80 comme stabilisant






Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 149


 **Etude du cas des macromolécules**

Cas de l'Eporex®


- Il semble que le polysorbate 80 ait extrait un agent vulcanisant (relargable) qui a agi comme adjuvant pour stimuler la formation d'anticorps anti EPO

 Cas de PRCA (aplasie de la lignée rouge)

- Le remplacement du piston sans revêtement par un piston Flurotec® (revêtement Fluoropolymère) a permis d'éviter la présence de relargables dans le produit fini



Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org




Cas des macromolécules

Conclusion


- Importance du choix du packaging lors du développement de la formulation d'une protéine thérapeutique
- Importance des études ICC pour ces produits

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 151



Conclusion


152



Conclusion

- L'**analyse de risque** permet de cibler les informations et études nécessaires pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit injectable selon les textes en vigueur
- La **pertinence** de l'analyse sera étroitement liée:
 - À la **connaissance de la composition** chimique des matériaux qui constitue le packaging ou sont utilisés en cours de fabrication
 - À la **pérenité** de la composition de ces matériaux (engagement du fournisseur et contrôle qualité)
- Le développement des **expertises scientifiques** et des systèmes de **détection** plus performants a permis de réduire les difficultés analytiques

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 153



Conclusion

- Cependant l'interprétation et l'exploitation des résultats analytiques se heurtent encore:
 - Aux difficultés d'interprétation des **tests toxicologiques** et leur traduction en limites acceptables pour le patient
 - A l'absence de **limites réglementaires** pour les produits inconnus (possibilité d'utiliser celles définies pour les impuretés potentiellement génotoxiques)
 - Au **nombre de produits**, sous produits de réaction, additifs, monomères dont la liste ne peut pas toujours être exhaustive.
- Dans le cas des **macromolécules** des interactions spécifiques ajoutent des risques en terme d'efficacité et d'immunotoxicité

Copyright SFSTP 2011 www.sfstp.org 154




Merci pour votre attention

155



Références bibliographiques

156




Bibliographie

Publications

- Laschi A et al, *Interaction contenant-contenu. I. Réglementation. STP Pharma Pratiques 17: 131-141, 2007.*
- Laschi A et al, *Interaction contenant-contenu. II. Methodologie. STP Pharma Pratiques 17: 143-160, 2007*
- Jenke D, *Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables. J Pharm Sci, Vol. 96, 2566-2581, 2007*
- Jenke D, *Essential Aspects in Assessing the safety Impact of interactions between a Drug product and its Associated Manufacturing System – PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 66, 1, pp 63 - 77, 2012*
- Bennan J et al, *Evaluation of Extractables from Product-Contact Surfaces, BioPharm International 2002, 15 (12), 22 – 34*
- Book: Jenke J., *Compatibility of Pharmaceutical Products and Contact Materials: Safety considerations associated with extractables and leachables 2009 John Wiley & Sons, Inc*
- Van Leeuwen Ci., Hermens J.L.M. (eds) *Risk assessment of chemicals: an introduction. Kluwer Academic Pub. Dordrecht, The Netherlands, 1995*
- *Validation of Cleaning Processes for Bulk Pharmaceutical Processes, Hall, IVT. 1997*

157



Bibliographie

Publications (suite)

- *Protein therapeutics – Formulation, Analytics and Delivery – edited by Hanns-Christian Mahler, Gerrit Borchard, Henrik L. Luessen*
- J. Satulovsky et al. *Kinetic and thermodynamic control of protein adsorption PNAS 97:9037-9041, 2000*
- Zahid, N., Taylor, K.M.G., Gill, H., Maguire, F. and Shulman, R. *Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. Diabetes Research and Clinical Practice, 80 (3). e11-e13, 2008*
- Hirsch JI, Fratkin MJ, Wood JH, et al. *Clinical significance of insulin absorption by polyvinyl chloride infusion systems. Am J Hosp Pharm 34:583-588, 1977*

Références Réglementaires principales

- *EMA Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials (CPMP/QWP/4359/03 - Décembre 2005)*
- *FDA Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (Mai 1999)*
- *Pharmacopées: Ph. Eur. < 3.1 > < 3.2 > ..., USP <661> <671> <381> <87> <88>..., JP <11> <59> <61>*
- *Bonnes pratiques de fabrication: Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" Good manufacturing practice (GMP) Guidelines (Eudralex)*
- *EMA : Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts (EMEA/CPMP/SWP/4446/00)*

158



Bibliographie

■ Références Réglementaires principales

- ICH Q3C(R5) *Impurities: Guideline for Residual Solvents*
- ICH Q3D *guideline for metal impurities*
- EMA *Limits of Genotoxic Impurities EMEA/CHMP/QWP/251344/2006*
- ICH Q1A(R2) *Stabilité (Fev 2003),*
- ICH Q1B *Photostabilité (nov 1996)*
- ICH Q8 (R2): *Pharmaceutical Development (Aout 2009):*
- ICH Q9: *Quality Risk Management*
- ICH Q7: *Good Manufacturing Practice guide for Active Pharmaceutical Ingredients (nov 2000)*
- ICH S2(R1): *Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use*
- ICH M7 « *Genotoxic impurities* » (en cours)
- Normes ISO 10993 sur l'évaluation des dispositifs médicaux
- ISO 15747, *réipients en plastique pour injections intraveineuses*
- ISO 15378, *Matériaux d'emballage primaire pour médicaments (BPF)*

■ Autres

- PQRI PODP workshop, February 2011, D. Ball
- BECK & D PASKIET – PDA Parenteral Packaging Conference – Berlin – March 2011¹⁵⁹