

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**UNIVERSITE
SAAD DAHLAB BLIDA
FACULTE DE MEDECINE**



**Le conditionnement pharmaceutique, importance,
aspect réglementaire et place des polymères**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Présentée par :

- **DAHMAN Houssam**
- **YALAOUI Ayoub Ilyes**

Devant le jury :

- **President de jury : Dr .KHADER Nadia**
- **Examineur : Dr. MAMMERI.K**

Encadrée par :

Dr. BENGUERGOURA. H
Maître de conférences en
chimie analytique

Maître assistante en
Biophysique

Maître de conférences en
Toxicologie

Année universitaire 2021-2022.

REMERCIEMENT

Avant tout, nous tenons à remercier le Bon Dieu tout puissant, pour la volonté, la santé, et la Patience qu'il nous a donnée durant toutes ces années d'études.

Que sa bénédiction et sa protection accompagnent tous nos actes dans ce monde.

Le travail présenté dans ce mémoire est le fruit de recherche, d'applications pratiques et d'observations personnelles. Sa réalisation a été possible grâce au concours plusieurs personnes, à qui nous voulons témoigner toute notre reconnaissance.

À notre encadreuse Docteur BENGUERGOURA, nous vous remercions de nous avoir fait confiance et de nous avoir fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail. Merci pour la qualité de vos enseignements, pour vos conseils avisés et votre disponibilité tout au long de la rédaction de ce mémoire. Que vous trouveriez dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude et le témoignage de notre profond respect.

À vous honorables membres du jury, Docteur KHADER qui nous a fait l'honneur de présider ce Jury ; Docteur MAMMERI pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et notre très grande considération.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATION	i
LISTE DES FIGURES	ii
LISTE DES TABLEAUX	iii
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : GENERALITE SUR LE CONDITIONNEMENT	
I.INTRODUCTION	3
II. Qu'est-ce que le conditionnement ?	4
III. Historique sur le conditionnement du médicament	4
IV. Différents types de conditionnement	7
IV.1. Conditionnement primaire	7
IV.2. Conditionnement secondaire	7
IV.3. La notice	8
IV.4. Le conditionnement tertiaire	9
V. Les différentes classes d'emballage pharmaceutique	9
V.1. Récipient hermétique	10
V.2. Récipient hermétiquement scellé	10
V.3. Récipient résistant à la lumière	10
V.4. Récipient uni dose	10
V.5. Récipient multi dose	11
V.6. Les ampoules	12
V.7. Récipient aérosol	12
V.8. Bouteilles en polyéthylène	12
V.9. Récipient compte-goutte	13

V.10. Tubes pliables	13
VI. Les systèmes de fermeture des emballages pharmaceutique	14
VI.1. Fermeture à enroulement / roll-on	14
VI.2. Capuchon à ergots	15
VI.3. Bouchon fileté	15
VI.4. Fermeture Pilfer-Proof	15
VII. Qualités idéales d'un emballage pharmaceutique	16
VIII. Les matériaux de conditionnement	17
VIII.1. Emballage pharmaceutique en verre	17
VIII.1.1. Classification des récipients en verre par l'USP	19
VIII.1.2 Avantages et inconvénients	21
VIII.2. Les conteneurs métalliques	21
VIII.2.1. L'étain	22
VIII.2.2. Le plomb	23
VIII.2.3. L'aluminium	23
VIII.2.4. L'acier inoxydable	24
VIII.2.5. Avantages et inconvénients	24
VIII.3. Les matières plastiques	25
VIII.3.1. Avantages et inconvénients	26
IX. Rôle du conditionnement	26
IX .1. Fonction de protection	26
IX.2. Fonction d'identification	27
IX.3. Fonction de stockage et de transport	27
X. Les risques auxquels est exposé un emballage pharmaceutique	27
X.1. Dangers mécaniques	27
X.2. Vibrations	28
X.3. Dangers climatiques ou environnementaux	28
X.3.1. La température	28
X.3.2. L'humidité	28
X.3.3. La pression	29

X.3.4. Gaz atmosphériques	29
X.3.5. La lumière	29
X.4. Dangers biologiques	30
X.5. Risques chimiques	30

CHAPITRE II : LE CONDITIONNEMENT POLYMERIQUE

I. Introduction	31
II. Emballages plastiques conventionnels	31
II.1. Le polyéthylène (PE)	31
II.1.1. Polyéthylène basse densité (PEBD)	32
II.1.2. Polyéthylène haute densité (PEHD)	34
II.2. Le polypropylène (PP)	36
II.3. Le polychlorure de vinyle (PVC)	38
II.4. Le polyéthylène téréphtalate (PET)	40
II.5. Le nylon ou polyamide (PA)	41
II.6. Le polycarbonate (PC)	43
II.7. Le polynaphtalate d'éthylène (PEN)	44
II.8. Copolymères d'oléfines cycliques (COC)	45
II.9. Chlorure de polyvinylidène (PVDC)	46
III. Emballages plastiques écologiques	47
III.1. Les Polysaccharides	49
III.1.1. La cellulose	50
III.1.2. La chitine/ Chitosan	52
III.1.3. L'amidon	52
III.2. Les protéines	53
III.3. L'acide poly lactique (PLA)	54
IV. Critères de choix d'un polymère du conditionnement donné	55

CHAPITRE III : INTERACTION CONTENU-CONTENANT

I. Généralités sur les interactions contenu-contenant	58
II. Aspects théoriques sur les mécanismes d'interaction contenu-contenant.....	59
II.1. Solubilité et morphologie	60
II.2. Les phénomènes d'échange	61
II.2.1. Sorption	61
II.2.2. Adsorption	62
II.2.3. Absorption	62
II.2.4. Perméation	64
II.2.5. Lixiviation	65
II.2.5.1. Lixiviation et stabilité	65
III. La stabilité d'un matériel de conditionnement	67
III.1. Stabilité des différentes formes pharmaceutiques	67
III.1.1. Stabilité des formes solides	67
III.1.2. Stabilité de la forme liquide non stérile	69
III.1.3. Stabilité de la forme liquide stérile	70
IV. Impact du conditionnement sur la stabilité des produits pharmaceutiques	74
IV.1. Impact de la photo-dégradation et de l'humidité sur la stabilité	77
V. La toxicité d'un matériau de conditionnement	78

**CHAPITRE IV : ASPECT REGLEMENTAIRE DE CONDITIONNEMENT
PHARMACEUTIQUE**

I. Introduction	84
II. Exigences réglementaires	85
III. Les textes réglementaires	87
III.1. Europe EMEA guideline on plastic immediate primary packaging	

materials	89
III.2. États-Unis	91
III.3. Les pharmacopées et normes internationales	94
IV.L'aspect réglementaire des relargables toxiques	94
IV.1. Cas de substances relargables décrites dans la littérature	94
IV.2. Cas de substances relargables dont les risques pour la santé ne sont pas évalués	95
IV.3. Les exigences d'évaluation des contenants	96

**CHAPITRE V : LES ETUDES ANALYTIQUE DES MATIERES PLASTIQUE
LIXIVIABLES ET EXTRACTABLES**

I. Introduction.....	98
II. Matières lixiviables des matériaux plastiques : approches analytiques	99
II.1. Etape d'extraction	100
II.2. Mesure : techniques analytiques	103
II.3. Identification	104
II.4. Calibrage/quantification.....	106
II.5. Validation	108
CONCLUSION	iv
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	v
RESUME.....	vi

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ABC :	Acétobutyrate de cellulose
AC :	Acétate de cellulose
AET :	Analytical evaluation threshold
AGU :	Anhydro-D-glucopyranose
APL :	Acide poly lactique
ASE :	Extraction assiste par solvant
Astm	American society for testing and materials
ATC :	Acétate-trimellitate de cellulose
BBP :	Benzyle butyl phtalate
BPF :	Bonnes pratiques de fabrications
BPL :	Bonne pratique de laboratoire
BTHC :	Butyle tri hexyl citrate
CAD :	Corona charged aerosol detector (for liquid chromatography)
CBZ :	Carbamazepine
CFR :	Code of federal regulation
CMC :	Carboxy méthyl cellulose
COC :	Copolymère d'oléfine cyclique
COT :	Carbone organique total
COTR :	Carbon Dioxide Transmission Rate
CPG :	Chromatographie phase gazeuse
CTDQ :	Common technical document qualite
DBP :	Dibutyl phtalate
DEHP :	Diéthylhexyl phtalate
DL :	Dose letale
DMF :	Drug master file
EMA :	European Medicines Agency
EMEA :	European Medicines Evaluation Agency
EPA :	Envirenmental protection agency

Liste des abréviations

FDA :	Food and drug administration
FTIR :	Fourier transform infrared spectroscopy
GC-FID :	Gas chromatography – flame ionization detector
GC-MS :	Gas chromatography - mass spectrometry
GF-AAS :	Graphite furnace – atomic absorption spectroscopy
Hap :	Hydrocarbon aromatique polycyclique
HEC :	Hydroxyéthylcellulose
HPC :	Hydroxypropylcellulose
HPLC :	Chromatographie liquide à haute performance
HPMC :	Hydroxypropylméthylcellulose
HS :	Headspace
ICH :	International Conference on Harmonisation
IR :	Infrarouge
IRIS :	Intergrated risk information system
ISO :	International Standardization Organization
IV :	Intraveineuse
LC-DAD :	Liquid chromatography – diode array detector
LC-MS :	Liquid chromatography – mass spectrometry
LC-UV :	Liquid chromatography – ultraviolet absorption detector
MAE :	Extraction assistée par micro-onde
MBT :	Mercaptobenzothiazol
MC :	Méthylcellulose
MDD :	Maximum daily dose
MEHP :	Mono éthylhexyl phtalate
MS :	Mass spectrometry
NaCl :	Chlorure de sodium
NDC :	Naphtalatedicarboxylate
N-NAs :	N-nitrosamines
NOAEL :	No observed adverse effect level
NVR :	Non-volatile residue

Liste des abréviations

OCDE :	Organization pour la cooperation et development economique
OINDP :	Orally inhaled and nasal drug product
OTR :	Oxygen Transmission Rate
PA :	Polyamide
PA :	Principe actif
PC :	Polycarbonate
PCTFE :	Polychlorotrifluoroéthylène
PE :	Polyéthylène
PEAV :	Polyéthylène acétate de vinyle
PEBD :	Polyéthylène basse densité
PEHD :	Polyéthylène haute densité
PEN :	Polynaphtalate d'éthylène
PET :	Polyéthylène téréphtalate
PGE :	Polyethylene glycol
PLA :	Polylactic acid
PP :	Polypropylene
PQRI :	Product Quality Research Institute
PS :	Polystyrène
PUR :	Polyurethane
PVC :	Polychlorure de vinyle
PVDC :	Chlorure de polyvinylidène
RPLC-MS :	Reverse-phase liquid chromatography - mass spectrometry
RRF :	Relative response factors
RRT :	Relative retention times
SCT :	Safety concern threshold
SEA :	Seuil d'évaluation analytique
TOTM :	Tris(2-Ethylhexyl) Trimellitate
USP :	United states pharmacopeia
UV :	Ultraviolet

Liste des figures

Figure -1- Niveaux de conditionnement des produits pharmaceutiques.....	4
Figure -2- Grand pot a pharmacie.....	5
Figure -3- Boite d'un collyre ancienne.....	6
Figure -4- Exemples de conditionnements primaires.....	7
Figure -5- Exemples de conditionnement secondaire.....	8
Figure -6- Notice d'un médicament.....	9
Figure -7- Carton d'emballage.....	9
Figure -8- Type des récipients fermés.....	12
Figure -9- Ampoule buvable en verre.....	12
Figure -10- Type d'emballage pharmaceutique.....	14
Figure -11- Types de fermeture des emballages pharmaceutiques.....	16
Figure -12- Emballage pharmaceutique en verre.....	18
Figure -13- Ampoule injectable en verre borosilicate.....	19
Figure -14- Un verre sodocalcique.....	20
Figure -15- Produits de verre type III représentatifs : A) Bouteilles de sirop en verre moulé, B) Récipients de comprimés.....	21
Figure -16- Conteneur en étain pour le conditionnement.....	23
Figure -17- Tube en aluminium.....	24
Figure -18- Emballage pharmaceutique en matière plastique.....	26
Figure -19- Structure du polyéthylène.....	32
Figure -20- Structure chimique de (a) PEBD (ramification), (b) PEBDL (linéaire avec ramifications à chaîne courte), (c) PEHD (linéaire).....	33
Figure -21- Flacons en PEBD.....	34
Figure -22- Flacons en PEHD.....	35
Figure -23- Les trois structures chimiques du PP.....	36
Figure -24- Flacons en PP.....	38
Figure -25- Structure du PVC.....	38
Figure -26- Blister en PVC.....	39
Figure -27- Structure de PET.....	40
Figure -28- Nylon produit à partir d'un acide dibasique et d'une diamine.....	41
Figure -29- Nylon produit par la condensation d'acides aminés.....	42

Figure -30- Polycarbonate (poly bisphénol-A carbonate).....	43
Figure -31- Plateau en PC et Bocal en PC.....	44
Figure -32- Polyéthylène naphtalate.....	44
Figure -33- Structure chimique du copolymère éthylène-norbornène.....	46
Figure -34- Structure chimique du PVDC.....	47
Figure -35- Les structures chimiques des matériaux d'emballage plastiques écologiques (a) Cellulose, (b) Chitine/Chitosan, (c) Amidon, (d) Protéine et (e) Acide polylactique(PLA).....	48
Figure -36- Diagramme de la proportion de matières en pourcentage dans certaines préparations pharmaceutiques.....	57
Figure -37- Les différents phénomènes d'interaction contenu-contenant.....	59
Figure -38- Les phénomènes d'échange.....	60
Figure -39- Solubilité et morphologie.....	60
Figure -40- Solubilité et température.....	61
Figure -41- Comparaison entre adsorption et absorption.....	62
Figure -42- Les deux plans des techniques d'infusion.....	63
Figure -43- Poche à sang.....	82
Figure -44- Structure chimique de DEHP.....	82
Figure -45- Catégories des lixiviables et extractibles des impuretés.....	99

Liste des tableaux

Tableau -1- La comparaison entre le PEHD et le PEBD.....	35
Tableau -2- Matériaux plastiques écologiques pour l'emballage des produits pharmaceutiques.....	48
Tableau -3- Matériaux plastiques conventionnels pour l'emballage des produits pharmaceutiques.....	55
Tableau -4- Comparaison des propriétés des polymères.....	57
Tableau -5- Degré d'interaction avec l'emballage pour des classes communes de produits pharmaceutiques.....	86
Tableau -6- Référentiels de portée réglementaire.....	87
Tableau -7- Textes des pharmacopées américaine, européenne et japonaise.....	88
Tableau -8- Guide pour l'industrie : Systèmes de fermeture de conteneurs pour le conditionnement des médicaments et des produits biologiques à usage humain.....	89
Tableau -9- Guide pour l'industrie : Systèmes de fermeture des conteneurs pour le conditionnement des médicaments et des produits biologiques à usage humain.....	91
Tableaux -10- Études récentes sur les L&E organiques à partir de matières plastique rapportées à partir de 2010.....	108

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Le conditionnement pharmaceutique est un sujet qui vient rarement à l'esprit lorsqu'on pense aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou à d'autres divisions de l'industrie des soins et de la santé. Le conditionnement peut être défini comme un moyen de fournir une présentation, une protection, une identification, une commodité et une conformité d'un produit pharmaceutique pendant le stockage, le transport, l'exposition et ce jusqu'à la consommation de ce produit. Il doit donc assurer protection contre les conditions climatiques, les risques biologiques, physiques et chimiques et doit être économique, en d'autres termes il doit assurer une stabilité adéquate du produit tout au long de sa durée de vie.

Le conditionnement primaire, est celui qui a un contact direct avec le produit pharmaceutique, c'est-à-dire, la bouteille, le bouchon, le revêtement du bouchon, etc. Les principales fonctions du conditionnement primaire sont de contenir et de restreindre tout risque chimique, climatique, biologique ou occasionnellement mécanique qui pourrait causer ou conduire à la détérioration du produit.

Le plastique, le verre, le métal et le caoutchouc sont les matériaux couramment utilisés pour le conditionnement des produits pharmaceutiques, le choix d'un matériau ou d'un autre se fait en fonction du type de médicament, du degré de protection requis, de l'adéquation de la méthode de remplissage du produit, de l'exigence de stérilisation, de la compatibilité entre le produit pharmaceutique et le matériau d'emballage, de la commodité pour le patient et le coût de l'emballage.

L'un des matériaux les plus prometteurs pour les emballages pharmaceutiques est le plastique, en raison de sa polyvalence et de ses propriétés uniques, répondant aux critères et aux spécifications rigoureuses de l'industrie de l'emballage médical et de la santé.

Le conditionnement est bien plus qu'un simple emballage de conservation, sa conception exige l'application d'une expertise scientifique et d'ingénierie, elle est axée sur des informations et des connaissances issues d'un large éventail de disciplines scientifiques, notamment la chimie, l'ingénierie, la science des matériaux, les essais physiques, le marketing, la science environnementale et les affaires réglementaires.

Cette étude théorique axée sur le conditionnement pharmaceutique et qui traite en particulier le conditionnement en matière plastique se divise en cinq parties, la première partie de ce document présente le conditionnement des spécialités pharmaceutiques. Nous décrirons ensuite l'exemple particulier qui est le conditionnement à base de matières polymériques, dans la troisième partie nous évoquerons les différents types d'interactions contenant-contenu entre le médicament et son conditionnement. Nous aborderons dans la quatrième partie l'aspect réglementaire des autorités mondial concernant le conditionnement pharmaceutique et les seuils des substances relargables et extractibles à partir des matériaux polymères de conditionnement. Enfin, la dernière partie présente les méthodes analytiques employées pour identifier et quantifier ces substances.

CHAPITRE I :
GENERALITE SUR LE
CONDITIONNEMENT

I. Introduction :

Les produits pharmaceutiques peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leurs propriétés chimiques, la voie d'administration et les effets thérapeutiques [1]. Les classes de produits consistent en des analgésiques, des antibiotiques, des antipyrétiques, des antiseptiques, des antipaludéens, stimulants, stabilisants, tranquillisants, statines et contraceptifs [2]. Ils peuvent également être divisés selon le système ciblé telle que le système digestif, cardiovasculaire, nerveux, nerveux central, respiratoire, endocrinien, reproducteur, immunitaire et urinaire, ainsi que selon l'organe ciblé, dont l'appareil musculo-squelettique, notamment l'appareil locomoteur, la peau, les yeux, les oreilles et le nez [3].

Les produits pharmaceutiques sont disponibles sous différentes formes de dosage, ce qui fait référence à la forme physique du produit, c'est-à-dire à la façon dont il se présente : solide, liquide, semi-liquide ou gazeuse [4]. Les solides sont plus régulièrement présents sur le marché et peuvent se présenter sous forme régulière, irrégulière, à écoulement libre, ou cohésives. Parmi les exemples de solides, citons les poudres, les comprimés, les capsules, etc. Les produits liquides ou semi-liquides peuvent être fabriqués à base d'eau, d'alcool, de solvants, d'huiles, tandis que les semi-liquides peuvent se trouver sous forme d'émulsions, de crèmes, de pommades, etc. Les produits gazeux peuvent être liquéfiés, pressurisés, volatils ou inertes comme les vapeurs, l'inhalation et les aérosols.

L'emballage pharmaceutique joue un rôle essentiel pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques pendant le stockage, le transport, la livraison, la vente et l'usage [5]. Le conditionnement a pour but de protéger ou d'enfermer les produits pharmaceutiques afin de s'assurer que les médicaments arrivent en toute sécurité entre les mains des patients. Il est nécessaire de souligner que l'emballage maintient la pureté et la qualité des produits pharmaceutiques, et les protège de tout type de détérioration et de manipulation afin qu'une forme galénique sûre et efficace soit disponible à tout moment avant que les produits n'expirent [6]. L'emballage doit également assurer la sécurité, l'identification et l'information contre les dommages physiques, la perte de matériaux ou d'ingrédients et l'intrusion de composants environnementaux indésirables tels que l'oxygène, la vapeur d'eau et la lumière [7].

II. Qu'est-ce que le conditionnement ?

Le conditionnement peut être défini comme l'ensemble des articles qui entourent le médicament dès sa production jusqu'à son utilisation, il fait partie intégrante du produit [8]. C'est aussi l'ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [9], des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [10]. Il a un rôle de protection du médicament et des utilisateurs et d'identification du produit.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), un article de conditionnement désigne « tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport ». On entend aussi par conditionnement l'ensemble des opérations qui vont permettre la transformation du produit « vrac » en produit fini [11]. Le conditionnement d'un médicament est composé de trois éléments qui ont des fonctions complémentaires, le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire et la notice [12].

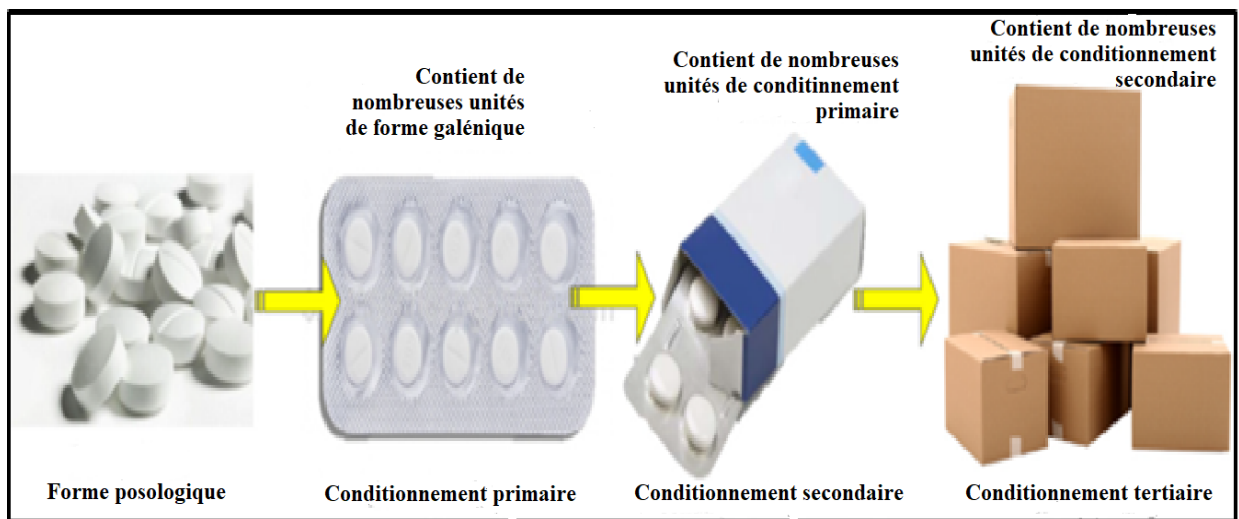


Figure -1- Niveaux de conditionnement des produits pharmaceutiques [13].

III. Historique sur le conditionnement du médicament :

Le conditionnement des médicaments est un élément très ancien dont la naissance remonte à l'Antiquité et à la découverte des premiers remèdes. Tout comme les médicaments, le conditionnement a énormément changé au fil du temps. Dans un premier temps, le conditionnement assurait principalement un rôle de protection du médicament en vue de sa conservation. Les premiers conditionnements, les pots à pharmacie, étaient fait de diverses matières (ex : argile, bois, corne, ivoire, verre, étain, faïence) et adoptaient différentes formes (ex : pots, vase, piluliers, chevrette) adaptées à leur contenu afin d'en assurer leur bonne conservation. Ces premiers conditionnements servaient donc exclusivement à la protection des médicaments pendant leur stockage chez le pharmacien [14].



Figure -2- Grand pot a pharmacie [15].

A cette époque, ce sont les patients eux-mêmes qui apportaient les récipients dans lesquels le pharmacien plaçait le médicament prescrit. Puis, le pharmacien commença à proposer un conditionnement propre à chacun de ses médicaments avec des petites boîtes en bois ou en métal pour les dragées et pilules ou encore des flacons en verre pour les collyres ou potions. Les boîtes en cartons n'apparurent que vers 1750 [16]. Le rôle de protection des conditionnements s'est donc, au fur et à mesure du temps, étendu au transport, tout d'abord du pharmacien au patient puis, avec l'industrialisation de la fabrication du médicament, du fabricant au grossiste, au pharmacien et enfin au patient.

La chaîne logistique s'est allongée et est devenue plus complexe, les intermédiaires se sont multipliés tout comme les agressions extérieures (ex : lumière, chocs, variation de température, agents microbiologiques). Le conditionnement est donc en premier lieu un outil de protection physique du médicament puisqu'il permet, facilite et optimise son acheminement de bout en bout de la chaîne de distribution dans des bonnes conditions. Ce qui doit permettre au patient d'avoir entre ses mains un médicament de bonne qualité pour une efficacité optimale du traitement. Au XIXème siècle, l'obligation d'étiquetage « à proprement parlé » a fait son apparition. L'emballage devient alors support de l'étiquette et c'est à ce moment-là que les pharmaciens et laboratoires de l'époque vont commencer à développer leur propre conditionnement permettant alors de protéger le médicament et de satisfaire ces nouvelles exigences réglementaires [16].

En 1926, un décret abolissant les remèdes secrets impose que le nom et la dose de chacune des substances entrant dans la composition du médicament, ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien ayant préparé ce médicament figurent sur tout « emballage » de médicaments préparés à l'avance en vue d'être administré au public. L'apparition de ces éléments sur le conditionnement des médicaments va apporter une dimension informationnelle à ce dernier. Ces premières informations disponibles sur le conditionnement des médicaments vont essentiellement permettre aux patients d'identifier le médicament contenu dans le conditionnement mais aussi d'identifier l'origine du médicament, à savoir son fabricant [17].

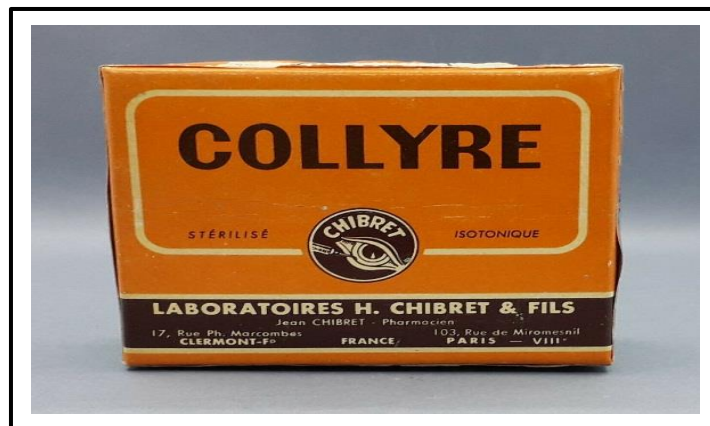


Figure -3- Boite d'un collyre ancienne [18].

Enfin, plus récemment, l'industrialisation et le phénomène de mondialisation ont favorisé l'émergence de nombreuses évolutions du conditionnement des médicaments d'un point de vue technique, comme par exemple le développement de matériaux innovants, la création de divers dispositifs d'inviolabilité, d'administration ou encore de protection, la mise en place de systèmes de traçabilité ou encore l'amélioration de leur praticité. Le conditionnement des médicaments s'est alors doté d'une mission de sécurité d'emploi très diversifiée que nous étudierons, le conditionnement des médicaments a beaucoup évolué. En effet, au cours du temps des rôles divers et variés lui ont été progressivement attribués, avec un rôle physique de protection du médicament puis un rôle d'information, mais aussi un rôle dans la sécurité d'emploi.

IV. Différents types de conditionnement :

IV.1. Conditionnement primaire :

La composante qui est en contact physique direct avec le produit (médicament) [19], son rôle principal est de protéger la spécialité pharmaceutique (flacon, ampoules, stylos, blisters...). C'est généralement la plus petite unité de distribution ou d'utilisation du produit (Figure -4-).



Figure -4- Exemples de conditionnements primaires [20],[21],[22]

IV.2. Conditionnement secondaire :

Protège le conditionnement primaire et permet l'identification complète du produit (exemple : cartons d'emballage), ce sont les composants qui ne sont pas en contact direct avec le produit et qui sont utilisés pour regrouper les conditionnements primaires ensemble (Figure -5-).



Figure -5- Exemples de conditionnement secondaire [23].

IV.3. La notice :

C'est le document d'information du médicament à destination de l'utilisateur. Sa présence est obligatoire et elle doit être claire puisqu'elle va être généralement consultée par le patient en absence de tout professionnel de santé [12].



Figure -6- Notice d'un médicament [24].

IV.4. Le conditionnement tertiaire :

Les emballages tertiaires (**Figure-7-**) ne sont généralement pas vus par les consommateurs car ils sont généralement retirés par les détaillants avant que les produits ne soient exposés à la vente. Un conteneur d'emballage tertiaire joue un rôle crucial pendant le transport du produit emballé du fabricant aux distributeurs ou les détaillants. Il protège le produit et le matériel d'emballage secondaire des dommages qui peuvent survenir pendant le transport [25]. Des exemples de matériaux d'emballage tertiaire sont les caisses en bois, les boîtes en carton, les films rétractables, etc.



Figure -7- Carton d'emballage [26].

V. Les différentes classes d'emballage pharmaceutique :

Les emballages pharmaceutiques comprennent les différents types de conteneurs qui contiennent le médicament. Les conteneurs peuvent être divisés selon leur méthode de fermeture, leurs formes, etc [27]. Selon la méthode de fermeture et d'utilisation, les conteneurs sont divisés en conteneurs bien fermés, hermétiques, les récipients résistants à la lumière, les récipients unidoses, les récipients multidoses et récipients aérosols.

Selon la forme du récipient, ils sont divisés en flacons en verre/polyéthylène, flacons compte-gouttes, tubes pliables, ampoules, flacons, etc. La fermeture et les garnitures de fermeture sont proches du récipient et ont une incidence directe sur la stabilité d'un produit pharmaceutique [28].

V.1. Récipient hermétique :

Ils empêchent l'entrée de particules étrangères inutiles qui peuvent contaminer le produit. Les récipients bien fermés aident également à protéger la perte de contenu pendant l'utilisation [29]. Un récipient bien fermé protège le contenu contre toute contamination par des liquides et des solides étrangers.

V.2. Récipient hermétiquement scellé :

Un "récipient hermétiquement clos" est un récipient qui est conçu et destiné à éviter la contamination par les micro-organismes et pour maintenir la sécurité et la qualité de son contenu après transformation (**Figure -8- (a)**). Ces récipients ne permettent pas le piégeage de gaz ou d'air dans le récipient. Un récipient qui est fermé par la fusion des matériaux du récipient est un récipient scellé [30].

V.3. Récipient résistant à la lumière :

Selon l'USP (*United States Pharmacopeia*), un récipient destiné à protéger de la lumière ou proposé comme récipient résistant à la lumière répond aux exigences de transmission de la lumière lorsque cette protection ou cette résistance est due aux propriétés particulières du matériau dont le récipient est composé, y compris tout revêtement appliqué (**Figure -8- (b)**). Ce type de contenant protège le contenu du médicament de l'effet des radiations émises dans la longueur d'onde entre 290 nm et 150 nm.

V.4. Récipient unidose :

Les produits qui sont destinés à un usage unique sont conditionnés dans des récipients à dose unique, comme une ampoule ou un flacon. Un récipient à dose unique est un récipient qui ne peut pas être réutilisé et est conçu pour contenir une quantité de médicament destinée à être administrée en une seule fois. Le médicament doit être utilisé rapidement après l'ouverture du récipient (**Figure -8-(c)**). Selon le guide de politique de conformité de la *FDA*, une entreprise peut reconditionner des doses orales solides dans des récipients à dose unique et peuvent utiliser une date de péremption ne dépassant pas six mois à compter de la date de reconditionnement. Cette date de péremption ne nécessite pas d'études de stabilité pour certains produits [29].

V.5. Récipient multidose :

Un récipient multidose est un récipient utilisé pour l'administration parentérale (perfusion ou injection) d'un médicament stérile. Ce type de récipient doit satisfaire aux exigences des tests d'efficacité antimicrobienne ou est exclu de ce type de tests par les règlements de la *FDA* (**Figure -8- (d)**). Un récipient multidose est censé contenir plus d'une dose unique d'un produit pharmaceutique.

Un récipient multidose peut être étiqueté comme tel si l'espace le permet. Ce type de contenant est censé contenir 30 ml ou moins de médicament. La date de péremption d'un contenant multidose fermé ou ouvert (p. ex., percé d'une aiguille) est de 28 jours, ou jusqu'à ce que le fabricant en indique autrement sur l'étiquette [29].

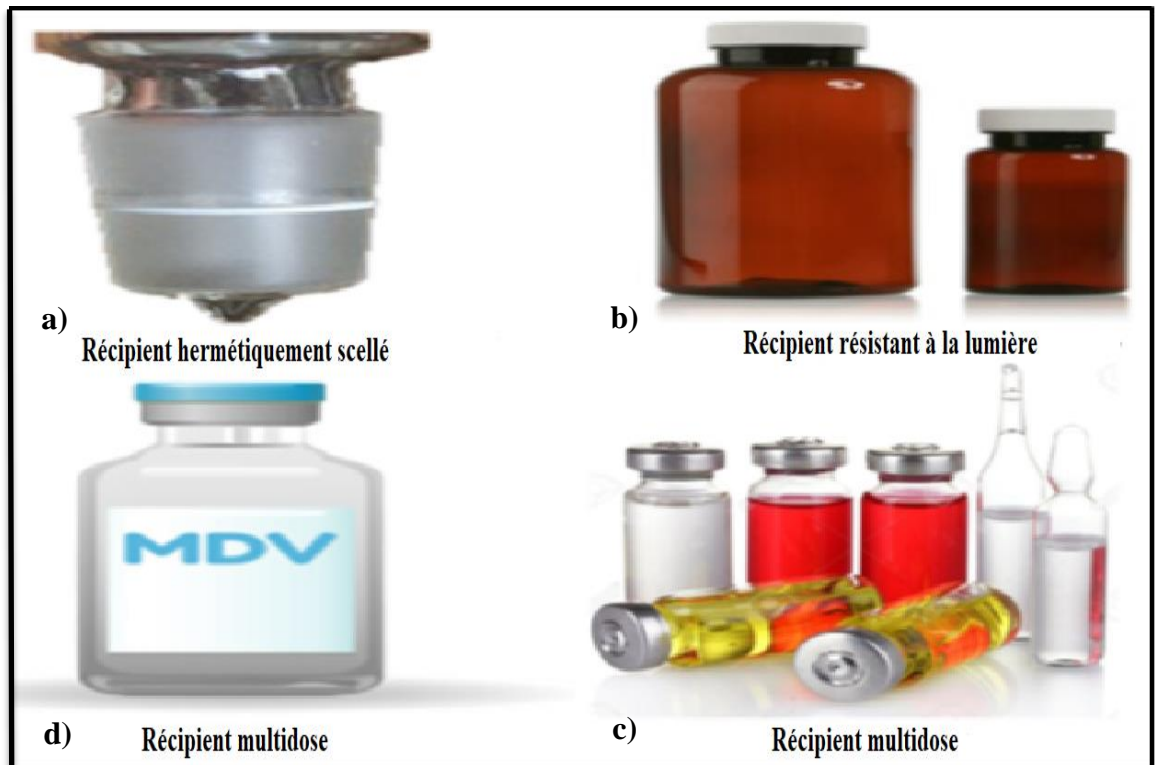


Figure -8- Types des récipients fermés [29].

V.6. Les ampoules :

Les récipients en verre à paroi mince sont appelés ampoules. Elles ne peuvent être utilisées que pour une seule dose. Le contenu présent dans l'ampoule peut être retiré en brisant la paroi mince du verre. Les ampoules peuvent être utilisées pour emballer une grande variété de médicaments. L'emballage des ampoules est l'un des exemples d'emballage inviolable. Différentes tailles d'ampoules permettent de remplir différentes quantités de formulation dans une fourchette de 0,50 à 50 ml [29].



Figure -9- Ampoule buvable en verre [31].

V.7. Récipient aérosol :

Le type le plus courant de récipient aérosol se compose d'une coque, d'une valve, d'un "tube plongeur" qui s'étend de la valve au produit liquide, et d'un gaz propulseur liquéfié sous pression. Le produit liquide est mélangé au gaz propulseur. Les récipients aérosols doivent être capables de supporter la pression libérée dans le récipient pendant l'utilisation (**Figure -10- (b)**) [29].

V.8. Bouteilles en polyéthylène :

Les flacons en polyéthylène (**Figure -10- (d)**) sont largement préférés en cas de traitement parentéral de grand volume. Ils peuvent être divisés en deux catégories en fonction de leur utilisation : les flacons à ouverture étroite et les flacons à ouverture large. Les flacons à col étroit sont utilisés pour stocker des liquides de faible viscosité comme les bains de bouche, les élixirs, les gargarismes, etc. Alors que les flacons à large ouverture sont utilisés pour distribuer des formes de dosage solides telles que des capsules, des comprimés, etc. Parfois, des sacs de gel de silice sont conservés avec ces bouteilles pour protéger la formulation de l'humidité. Les liquides à haute viscosité et les suspensions sont également distribués dans ces bouteilles [32].

V.9. Récipient compte-goutte :

Les gouttes nasales (**Figure -10- (c)**), les gouttes pour les oreilles et les gouttes pour les yeux doivent être conservées dans des flacons en verre équipés d'un compte-gouttes. Ces flacons sont également connus sous le nom de compte-gouttes. Les fabricants préfèrent aujourd'hui les flacons à compte-gouttes en plastique en raison de la présence d'un compte-gouttes intégré dans un récipient compressible d'une seule pièce [33].

V.10. Tubes pliables :

Les tubes pliables (**Figure -10- (a)**) sont des tubes métalliques utilisés principalement pour l'emballage de produits pharmaceutiques tels que les pommades, les crèmes, les semi liquides, les pâtes, etc. Si les tubes pliables sont correctement fermés, ils peuvent agir comme une membrane imperméable aux gaz, à l'humidité, à la lumière et aux odeurs. Ce sont des matériaux d'emballage conformes aux besoins des patients et ils peuvent être utilisés facilement

par le patient. Pour empêcher la réaction chimique à l'intérieur des tubes, il est nécessaire d'effectuer un revêtement interne [34].

Les tubes pliables ne peuvent pas retrouver leur forme initiale après avoir expulsé le contenu du tube. Par conséquent, les risques d'emprisonnement de l'air dans le tube, sont élevés, ce qui peut entraîner la sécheresse du produit, sont moindres dans le cas des tubes pliables. L'imperméabilité et la pliability sont les avantages des tubes pliables par rapport aux autres tubes en plastique [35].

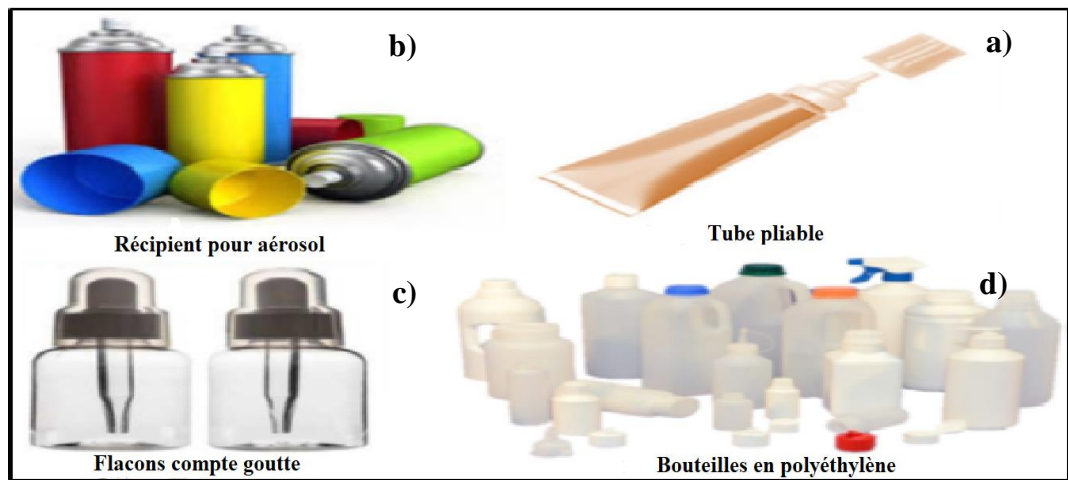


Figure -10- Type d'emballage pharmaceutique [29].

VI. Les systèmes de fermeture des emballages pharmaceutique :

Une fermeture efficace doit empêcher le contenu de s'échapper du récipient, une fermeture efficace ne doit pas permettre l'entrée d'une quelconque particule étrangère dans le récipient. Les propriétés physiques et chimiques du produit, le type de récipient et les exigences en matière de stabilité et de compatibilité, dans certaines conditions et pendant une période donnée, sont les principaux éléments à prendre en compte pour évaluer un système de fermeture efficace. Cinq modèles de base de fermeture sont disponibles qui sont la fermeture à enroulement, le bouchon à ergot, le bouchon à vis filetée, le bouchon couronne et la fermeture *pilfer-proof* [36].

VI.1. Fermeture à enroulement / *roll-on* :

La fermeture à enroulement en aluminium (**Figure -11- (b)**) peut être scellée de manière sûre, ouverte facilement et refermée efficacement. Ces types de fermetures sont les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Un matériau léger ou de l'aluminium est utilisé pour fabriquer les fermetures roll-on en raison de leur facilité de mise en forme. Ils sont utilisés sur les bocaux et les bouteilles en plastique ou en verre. Les bouchons roll-on sont inviolables, refermables et non refermables. Ces fermetures sont disponibles sous la forme de coquilles non filetées. Les filets de ces fermetures seront formés pendant l'opération de remplissage sur la ligne d'emballage. Ces fermetures sont considérées comme les meilleures car elles peuvent s'adapter précisément à un récipient particulier [29].

VI.2. Capuchon à ergots :

Le capuchon à ergot (**Figure -11- (a)**) est un fil ininterrompu au lieu d'un fil continu sur le verre. Le bouchon à ergot assure une fermeture hermétique du récipient. Il peut être facilement manipulé pendant le processus de stérilisation et sur une chaîne de production. Il ne nécessite qu'un quart de passage. Ce type de bouchon peut être utilisé pour fermer des récipients sous vide ou sous pression atmosphérique [37].

VI.3. Bouchon fileté :

Un bouchon à vis (**Figure -11- (c)**) permet de surmonter les irrégularités présentes sur la surface d'étanchéité. Il offre une protection physique et chimique au contenu du médicament. Il est généralement fabriqué en plastique ou de métal. Les bouchons métalliques sont le plus souvent fabriqués en aluminium ou en fer blanc et sont recouverts d'une peinture-émail sur la face interne qui les rend résistants à la corrosion. Un matériau thermodurcissable et thermoplastique est utilisé si les bouchons à vis sont fabriqués en plastique [38].

VI.4. Fermeture *Pilfer-Proof* :

Elle est similaire à la fermeture à enroulement, mais sa jupe est plus longue (Figure -11-(d)) Cette longueur supplémentaire s'étend sous la partie filetée et est fixée au bouchon de base par une série d'étroits ponts. L'application d'un couple est nécessaire pour retirer le bouchon, Lorsque la fermeture est retirée, la partie supplémentaire reste dans l'espace du col du récipient [39].

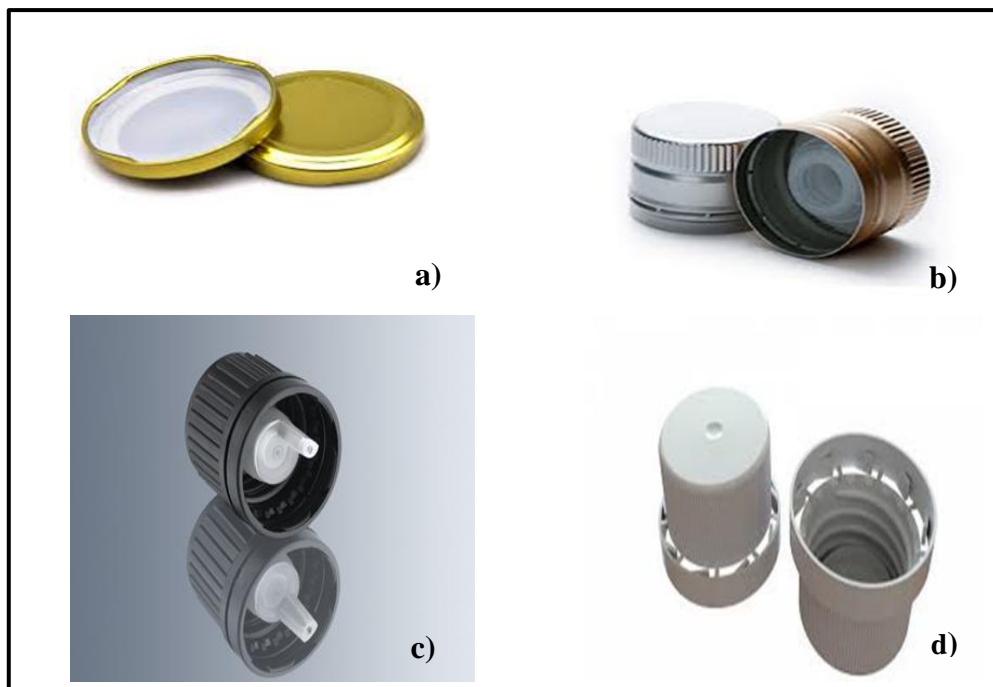


Figure -11- Types de fermeture des emballages pharmaceutiques [40],[41],[41],[42].

VII. Qualités idéales d'un emballage pharmaceutique :

Un emballage idéal doit vérifier les critères suivants [44] :

- Il doit avoir une résistance mécanique suffisante pour supporter la manipulation, le remplissage, la fermeture et le transport.
- Il ne doit pas réagir avec le contenu qu'il contient.

- Il doit être d'une forme telle qu'il puisse être élégant et que le contenu puisse en être extrait facilement.
- Il ne doit pas lixivier l'alcali dans le contenu.
- Le récipient ne doit pas favoriser le développement de moisissures.
- Le récipient doit supporter la chaleur lorsqu'il doit être stérilisé.
- Le contenu du récipient ne doit pas être absorbé par le récipient.
- Le matériau utilisé pour la fabrication du récipient doit être neutre ou inerte. Aucune partie du récipient ou de la fermeture ne doit réagir entre elles. La fermeture doit être de nature non toxique et chimiquement stable avec le contenu du récipient.
- Il doit fournir le degré de protection souhaité contre les risques environnementaux.

VIII. Les matériaux de conditionnement :

Selon la pharmacopée européenne, un contenant à usage pharmaceutique est un article qui contient ou est destiné à contenir un produit et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci et la fermeture qui fait partie du récipient [45].

Le plastique, le verre, le métal et le caoutchouc sont les matériaux couramment utilisés pour emballer les produits pharmaceutiques, en fonction du type de médicament, du degré de protection requis, de l'adéquation de la méthode de remplissage du produit, de l'exigence de stérilisation, de la compatibilité entre le produit pharmaceutique et le matériau d'emballage, la commodité pour le patient et le coût de l'emballage. Certains de ces matériaux (seuls ou en combinaison) servent d'ingrédient principal pour construire le récipient primaire.

VIII.1. Emballage pharmaceutique en verre :

Le verre a toujours été la référence traditionnelle en matière d'emballage pharmaceutique. Ses caractéristiques physiques de clarté et d'imperméabilité associées à sa nature chimique inerte lorsqu'il est exposé à des liquides et des solides organiques ou inorganiques. En ont toujours fait le point de départ standard pour le développement des emballages.

Cela ne veut pas dire que le verre convient à toutes les situations d'emballage. Le verre n'est pas totalement inerte. Selon sa composition, il peut transmettre des ions hydroxyle à une

solution. Certains des produits chimiques utilisés dans sa fabrication sont lixiviables. La compréhension du verre en tant que matériau et de ses limites permet à l'ingénieur de l'emballage d'atténuer ces problèmes. Le verre était et est peut-être encore le matériau le plus utilisé dans le monde pour les emballages pharmaceutiques, mais les plastiques et ses composites sont en train de le supplanter [46].



Figure -12- Emballage pharmaceutique en verre [47].

Le verre sous sa forme pure est constitué de dioxyde de silicium dont le point de fusion est d'environ 1700° . Les modificateurs de réseau ajoutés tels que les oxydes de sodium et de potassium ou l'oxyde borique, abaissent le point de fusion, tandis que d'autres stabilisateurs de réseau, tels que les oxydes de calcium et d'aluminium, améliorent la durabilité du verre [48].

Le verre est l'un des matériaux les plus neutres pourtant il peut présenter des interactions qui dépendent de sa composition, et du procédé de fabrication. Les préparations pour l'administration parentérale sont normalement présentées dans du verre incolore, néanmoins le verre coloré peut être utilisé pour les substances photosensibles.

Il est recommandé que tous les récipients en verre pour les préparations liquides et les poudres destinées à l'administration parentérale doivent permettre l'inspection visuelle du contenu.

VIII.1.1. Classification des récipients en verre par l'USP :

United, States Pharmacopeia (USP) a classé les récipients en verre, selon leur degré de résistance chimique, en quatre types :

➤ **Type I** : fabriqué à partir d'un verre borosilicate chimiquement très résistant, composé principalement de dioxyde de silicium et d'oxydes boriques. Ce verre présente un faible coefficient de dilatation thermique. En général, il convient à tous les produits pharmaceutiques parentéraux, bien qu'un traitement au dioxyde de soufre soit parfois utilisé pour augmenter encore sa résistance chimique. Le récipient en verre borosilicaté très résistant contenant de la silice (80 %), de l'oxyde borique (10 %), et de petites quantités d'oxyde de sodium et d'oxyde d'aluminium. La présence d'oxyde borique rend le verre résistant à l'hydrolyse et libère la plus petite quantité d'alcalis ; en outre, il possède le coefficient de dilatation le plus faible, ce qui le rend stable en cas de choc thermique important [49].



Figure -13- Ampoule injectable en verre borosilicate [50].

➤ **Type II** : Ce verre est parfois appelé verre sodocalcique traité ou verre sodocalcique désalcalinisé. Comme on peut s'y attendre d'après les définitions de l'USP, il est plus résistant à la lixiviation que le verre de type III, mais moins résistant que le type I., les récipients en verre de type II possèdent une résistance chimique relativement bonne pour un usage unique. Un récipient en verre de type II fond à une température plus basse, peut-être plus

facilement moulé et a un coefficient de dilatation thermique plus élevé que celui d'un récipient en verre de type I. Il est composé de niveaux relativement élevés d'oxyde de sodium (13-17%) et d'oxyde de calcium. L'existence de ces deux oxydes rend les récipients en verre de type II chimiquement moins résistants que le type I.

Le verre sodocalcique modérément résistant contient de la silice (75 %), de l'oxyde de sodium (15 %), de petites quantités d'oxyde d'aluminium, d'oxyde de magnésium et d'oxyde de potassium. L'oxyde d'aluminium a une incidence sur la durabilité chimique, tandis que l'oxyde de magnésium réduit la température nécessaire au moulage. Il s'agit d'un verre non traité présentant une résistance moyenne à l'hydrolyse. L'hydrolyse et est utilisé pour la poudre sèche et les solutions huileuses. Il est utilisé pour le stockage de produits non parentéraux et pourrait être utilisé pour les produits parentéraux avec certaines exceptions [49].

Le verre de type II est considéré comme une alternative moins coûteuse que le matériau de type I. Il peut être à des températures plus basses que le verre de type I, ce qui rend la fabrication beaucoup plus facile. La fabrication des bouteilles utilise les mêmes équipements à grande vitesse et à grand volume pour fabriquer des emballages alimentaires et pharmaceutiques [46].



Figure -14- Un verre sodocalcique [51].

➤ **Le type III** : est également fabriqué à partir d'un verre sodocalcique qui contient des niveaux relativement élevés d'oxyde de sodium et d'oxyde de calcium, comme les récipients en verre de type II. Cependant, un récipient en verre de type III a une concentration plus élevée d'oxydes migrateurs que le récipient de type II, possède une résistance hydrolytique modérée il

ne convient généralement qu'aux liquides anhydres ou aux produits pharmaceutiques secs, poudres pour usage parentéral et préparations pour usage non parentéral.

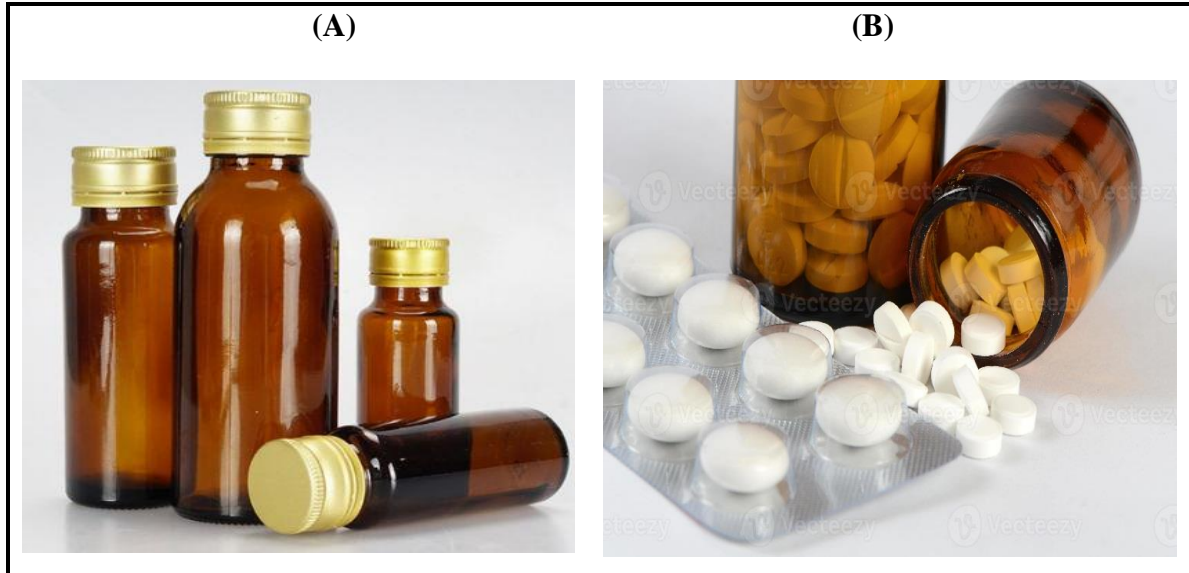


Figure -15- Produits de verre type III représentatifs : A) Bouteilles de sirop en verre moulé, B) Récipients de comprimés [52],[54].

➤ **Type IV** : il est également fabriqué à partir d'un verre sodocalcique et ne convient pas aux produits pharmaceutiques.

VIII.1.2 Avantages et inconvénients :

Le principal avantage des récipients en verre est qu'ils sont économiques et facilement disponibles dans une variété de tailles et de formes, en plus de son imperméabilité, sa résistance et sa rigidité, il ne se détériore pas avec l'âge, et est facile à nettoyer. Le verre coloré, en particulier l'ambéré, peut offrir une protection contre la lumière lorsque cela est nécessaire. L'inconvénient reste sa fragilité et son poids lourd [54].

VIII.2. Les conteneurs métalliques :

Divers produits pharmaceutiques emballés dans des conteneurs dont le matériau de base est le métal. La plupart du temps ce sont des produits pharmaceutiques de qualité non parentérale. Les emballages comprennent les tubes, les blisters, les boîtes, les aérosols et les bouteilles de gaz. L'étain, l'aluminium, l'acier inoxydable et le plomb sont les métaux utilisés pour fabriquer ces conteneurs. De tels récipients, sont préférés aux récipients en verre et en plastique car ils sont rigides, incassables, légers par rapport au verre et imperméables à l'humidité et aux gaz. Ils sont également résistants aux fluctuations extrêmes de température [13].

Cependant, leurs principales limites sont son coût, sa tendance à la réaction avec certains produits chimiques. Parmi tous les métaux, l'étain est celui qui a le moins de réactivité et est considéré comme chimiquement inerte. En raison de son inertie, divers récipients métalliques sont disponibles avec un revêtement intérieur en étain. Outre l'étain, il existe également des récipients revêtus de polymère thermoplastique, allant des petits aux grands fûts et tubes sont utilisés. Les conteneurs métalliques doublés de verre sont également l'une des options pour améliorer l'inertie chimique d'un récipient [13].

VIII.2.1. L'étain :

Parmi les récipients à base de métal, les récipients en étain sont préférés pour les produits pharmaceutiques ou tout autre produit dont la pureté est un critère important. Il est chimiquement inerte et composé de conditionnements tubulaires pliables.

Il offre une compatibilité exceptionnelle avec une large gamme de produits et présente un aspect brillant. Ils offrent également une excellente apparence. Le coût élevé et la non-résistance aux solvants organiques sont deux inconvénients majeurs de l'étain comme matériau d'emballage pharmaceutique. Selon les besoins, l'étain est également utilisé avec divers autres métaux pour former des alliages aux propriétés différentes. Par exemple, du cuivre est généralement ajoutée à l'étain afin de maintenir sa rigidité. L'acier étamé, qui est utilisé pour le conditionnement des aérosols topiques, est généralement recouvert d'une couche organique, d'une laque ou d'une résine afin d'éviter la corrosion et d'apporter une finition au récipient.

Le revêtement intérieur de la couche organique des conteneurs en acier étamé permet d'éviter le contact de l'étain avec le produit, tandis que le revêtement extérieur est important pour éviter la corrosion [55].



Figure -16- Conteneur en étain pour le conditionnement [56].

VIII.2.2. Le plomb :

Le récipient en plomb est moins coûteux, par rapport à tous les métaux des tubes et est largement utilisé pour les produits non alimentaires comme les peintures, les adhésifs, les lubrifiants et les encres. Il ne doit certainement pas être utilisé seul pour tout ce qui peut être pris en interne en raison du risque d'empoisonnement au plomb. Les tubes de plomb ont une surface intérieure revêtue et sont utilisés pour des produits tels que le dentifrice au fluor [29].

VIII.2.3. L'aluminium :

L'aluminium est également utilisé pour le conditionnement des aérosols topiques. C'est le métal le plus préféré en raison de sa nature non corrosive et hautement compatible. L'aluminium est sensible à l'eau et aux solvants organiques tels que l'éthanol pur. L'aluminium est utilisé dans la fabrication des embouts qui permettent de fixer la valve du récipient dans le cas des aérosols.

Elles sont généralement recouvertes de résines époxy pour éviter la corrosion [55]. Les tubes en aluminium permettent de réaliser d'importantes économies sur les coûts d'expédition des produits en raison de leur légèreté.



Figure -17- Tube en aluminium [57].

VIII.2.4. L'acier inoxydable :

L'acier inoxydable, également connu sous le nom d'acier inox, est très solide, résiste à la corrosion et peut nécessiter ou non un revêtement. Ils sont le plus souvent utilisés dans les aérosols inhalés et plus particulièrement dans la fabrication des ressorts utilisés dans les aérosols [55].

Dans les cas où le produit n'est pas compatible avec le métal nu, des revêtements métalliques peuvent être utilisés. L'intérieur du récipient après le revêtement métallique peut être rincé à l'aide de solutions de résine ou de formulations de type cire, pulvérisées sur la face intérieure. Les revêtements en cire sont principalement utilisés avec des époxydes, des phénoliques et des vinyles pour les tubes en aluminium, et avec des produits à base d'eau pour les tubes en étain [29].

VIII.2.5. Avantages et inconvénients :

Les conteneurs métalliques sont solides, relativement incassables et opaques, résistant aux attaques chimiques, imperméables à la vapeur d'eau, aux bactéries. Par ailleurs, c'est les

métaux les plus utilisés l'étain, le plomb, l'aluminium. Actuellement, certaines pommades ophtalmiques sont encore emballées dans des tubes en étain pur [58].

VIII.3. Les matières plastiques :

Les matières plastiques sont largement utilisées dans les produits médicaux, tels que les conteneurs, les systèmes de conditionnement, les sets, les tubes de transfert, etc. La nature physico-chimique unique du matériau utilisé fournit les caractéristiques de performance nécessaires et souhaitables. Un certain nombre de produits médicaux impliquent des constructions en plastique dont l'objectif principal est le stockage, l'emballage, la livraison, la production et/ou le transport d'articles qui sont utilisés directement ou indirectement par les patients pour produire un résultat thérapeutique souhaitable. En outre, ces constructions en plastiques peuvent être utilisées dans les mêmes buts avec les précurseurs des matériaux thérapeutiques. Moins souvent fréquemment, ces constructions plastiques elles-mêmes peuvent fournir le bénéfice thérapeutique. Bien qu'une caractéristique de performance importante des plastiques utilisées dans les applications médicales et l'inertie chimique, les interactions entre un matériau plastique et le produit pharmaceutique avec lequel il est en contact sont bien connues [59].

Il est facile de fabriquer des récipients en plastique de haute qualité avec des motifs variés. Ce type d'emballage est extrêmement résistant aux fuites et à la casse. Les récipients en plastique sont essentiellement de deux types, à savoir les thermoplastiques et les thermodurcissables. Parmi eux, le thermoplastique, lorsqu'il est soumis à un chauffage, se ramollit en un fluide visqueux qui durcit en refroidissant, par exemple, le PVC, le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le polycarbonate, polyamide. Pendant le chauffage, les plastiques thermodurcissables peuvent devenir flexibles, mais ils ne deviennent pas liquides, comme, l'urée-formaldéhyde, le phénol-formaldéhyde [60].

Les différents polymères utilisés pour le conditionnement pharmaceutique, ainsi que leurs propriétés et caractéristiques seront détaillées dans **le chapitre 2**.

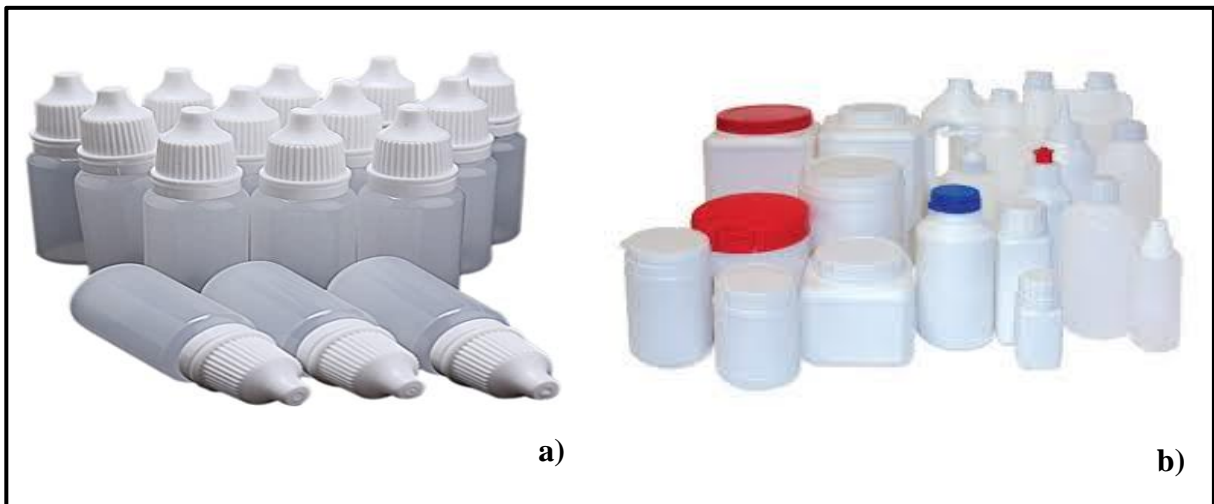


Figure -18- Emballage pharmaceutique en matière plastique [61],[62].

VIII.3.1. Avantages et inconvénients :

Les récipients en plastique offrent de nombreux avantages, tels qu'une manipulation facile, en raison de leur légèreté. En outre, les récipients en plastique présentent les caractéristiques suivantes parois plus fines que celles des récipients en verre, car ils sont mécaniquement solides. Cependant, les récipients en plastique peuvent contaminer le produit pharmaceutique présent dans le récipient en raison de la présence de certains additifs tels que des stabilisants, des lubrifiants, des antioxydants, des plastifiants, etc [29].

IX. Rôle du conditionnement :

Pendant longtemps le conditionnement a eu un rôle simplement technique ; protection, conservation, distribution. Aujourd'hui il a de plus en plus une fonction de marketing. Il est aussi conçu pour faciliter l'utilisation du produit.

IX .1. Fonction de protection :

Un bon emballage protège le conteneur des forces statiques et dynamiques pendant le transport et le stockage. Les vibrations sont principalement responsables de la fissuration de l'émulsion, qui peut être évitée grâce à un bon emballage. Il protège également le contenu des risques biologiques. Il protège le conteneur de l'humidité, de la température, des gaz

environnementaux, etc. Les matériaux sensibles à la lumière peuvent être protégés de la lumière en utilisant un emballage primaire de bouteilles de couleur ambrée.

IX.2. Fonction d'identification :

Un emballage fournit des informations sur le produit, telles que la date de fabrication, la date de péremption, l'utilisation, le numéro de lot, les avertissements éventuels, etc. Il facilite également l'identification du produit, par exemple, les bouteilles à cannelures colorées sont utilisées pour le conditionnement des préparations externes.

IX.3. Fonction de stockage et de transport :

L'emballage joue un rôle important dans le stockage et le transport du produit. La forme de l'emballage doit être telle qu'il puisse être manipulé facilement. Il doit être conçu de manière à pouvoir être stocké de manière efficace, c'est-à-dire en toute sécurité l'un au-dessus de l'autre. Les dimensions de l'emballage doivent être adaptées aux granulés [63].

X. Les risques auxquels est exposé un emballage pharmaceutique :

Les risques rencontrés par un colis renfermant des produits pharmaceutiques peuvent être répartis en trois grands groupes : les dangers mécaniques, les dangers climatiques ou environnementaux et les dangers biologiques [63].

X.1. Dangers mécaniques :

Sont généralement causés par une manipulation brutale, pendant le transport, etc. Des amortisseurs peuvent être fournis et une étiquette d'avertissement peut être utile. Les articles fragiles peuvent être brisés, ou les articles pliables écrasés par compression, la procédure habituelle étant alors de les protéger avec un emballage extérieur rigide. Une pression ou une charge supérieure peut déformer l'intérieur [63].

X.2. Vibrations :

Les vibrations se composent de deux variables : la fréquence et l'amplitude. Des vibrations considérables peuvent se produire pendant le transport, en particulier pour les articles exportés. Les dommages peuvent être externes, comme l'éraflure des étiquettes, mais certains

produits peuvent être affectés, comme la fissuration des émulsions, l'abrasion des comprimés ou la ségrégation des poudres mélangées [63].

X.3. Dangers climatiques ou environnementaux :

Les conditions environnementales rencontrées par le colis sont susceptibles de varier considérablement, en particulier pour les articles destinés à l'exportation vers les zones tropicales. En général, ce sont les conditions extrêmes qui donnent lieu à des problèmes, et cela est particulièrement vrai pour les conditions fluctuantes.

X.3.1. La température :

Des conditions extrêmes peuvent provoquer des détériorations, les basses températures entraînant la congélation des solutions aqueuses et, par conséquent, la rupture des récipients. Les températures élevées augmentent les coefficients de diffusion, accélérant l'entrée de la vapeur d'eau dans les produits hygroscopiques et la perte des composants volatils. En outre, les températures élevées augmentent les taux de réaction et la dégradation des produits, par hydrolyse.

X.3.2. L'humidité :

L'humidité sous forme liquide ou de vapeur d'eau peut provoquer des changements physiques (par exemple, la décoloration, le ramollissement, le durcissement, etc.) ou chimiques (hydrolyse, oxydation, effervescence, etc.).

Bien que l'humidité liquide puisse causer des dommages évidents, la vapeur d'eau peut pénétrer dans un emballage et entraîner une hydrolyse sans qu'il y ait de changements visuels. Il est essentiel de vérifier la perméabilité à la vapeur d'eau des matériaux destinés à l'emballage des produits sensibles à l'humidité ; par exemple, les plastiques présentent des variations considérables de cette propriété. Elle peut également servir de support à d'autres contaminants comme les moisissures et les champignons.

X.3.3. La pression :

Une diminution de la pression, comme dans les régions montagneuses ou pendant le vol dans un avion de transport non pressurisé, peut provoquer l'éclatement des conteneurs minces ou le gonflement des emballages en bandes.

X.3.4. Gaz atmosphériques :

Les gaz de l'atmosphère peuvent diffuser dans le colis et entraîner sa détérioration. Ainsi, l'oxygène favorisera l'oxydation, tandis que le dioxyde de carbone peut provoquer un changement de pH (solution non tamponnée dans une bouteille en plastique, notamment en polyéthylène basse densité (PEBD), qui est relativement perméable au dioxyde de carbone) ou entraîner la précipitation de certains produits (barbituriques à partir de solutions de leurs sels de sodium). La perméation des gaz courants à travers le plastique est généralement l'azote, l'oxygène et le dioxyde de carbone, l'azote étant plus perméable. Les gaz odorants ou les ingrédients volatils associés aux parfums, aux arômes et à la formulation des produits peuvent également passer dans ou hors d'un emballage. La perte d'un ingrédient volatil dans un arôme peut entraîner une odeur ou un goût désagréable.

X.3.5. La lumière :

Un certain nombre de détériorations sont dues à des réactions photochimiques particulièrement affectées par la bande ultraviolette du spectre. Ces changements ne sont pas toujours visibles. Les matériaux d'emballage imprimés ou détériorés peuvent également subir une décoloration (le blanc peut jaunir, les couleurs plus profondes peuvent s'estomper), ce qui peut être perçu comme un changement dans l'efficacité ou la force du produit.

Bien qu'il soit possible d'exclure la lumière en utilisant des matériaux sélectionnés, du fer-blanc, de la terre, etc., l'opacité et/ou la couleur qui peuvent réduire la pénétration ou filtrer certaines longueurs d'onde. L'utilisation supplémentaire d'absorbants d'UV dans les plastiques peut également restreindre les rayons lumineux qui pénètrent dans l'emballage ; il convient également de noter que de nombreux produits sont protégés par un carton, un emballage extérieur, etc. On peut également utiliser un emballage extérieur opaque, avec un réchauffement

qui présente l'avantage que ce dernier peut être transparent, ce qui permet d'inspecter le contenu [63].

X.4. Dangers biologiques :

Les matériaux d'emballage doivent être raisonnablement propres au départ et lorsqu'ils sont assemblés pour former un emballage fini et limiter autant que possible toute contamination ultérieure. Dans le cas de produits stériles, l'emballage et sa fermeture doivent maintenir une étanchéité efficace à 100% contre les contaminants microbiologiques tels que les bactéries, les moisissures et les levures. La croissance des levures est critique avec les produits à base de sucre car une fermentation peut se produire. Les moisissures se développent également sur les matériaux à base de cellulose, comme le papier, s'ils sont conservés dans des conditions humides [63].

X.5. Risques chimiques :

Le principal risque de danger chimique est dû à l'interaction ou l'incompatibilité entre le produit et l'emballage. Les enquêtes de compatibilité doivent essentiellement couvrir tout échange pouvant se produire entre le produit et l'emballage et vice versa. Ces échanges peuvent être associés à une interaction ou à une contamination, couvrant la migration, l'absorption, l'adsorption, l'extraction, la corrosion, etc. où des ingrédients peuvent être perdus ou gagnés. Ces échanges peuvent être identifiés comme des changements organoleptiques, une augmentation de la toxicité/irritation, une perte ou un gain d'efficacité microbienne, une précipitation, un changement de couleur, un changement de PH, etc. [63].

CHAPITRE II :
LE CONDITIONNEMENT
POLYMERIQUE

I. Introduction :

Divers matériaux tels que le verre, le métal, la céramique et le plastique peuvent être utilisés pour le conditionnement des produits pharmaceutiques. L'un des matériaux les plus prometteurs pour l'utilisation comme emballage pharmaceutique est le plastique en raison de sa polyvalence et ses propriétés uniques, qui répondent aux critères et spécifications rigoureuses de l'industrie de l'emballage médical et de la santé [5].

Les plastiques sont des matériaux polyvalents et pratiques pour le transport et le stockage des instruments compliqués, de médicaments et d'autres équipements médicaux. Dans l'environnement des soins de santé, les emballages en plastique sont omniprésents, tels que les blisters thermoformés, les bouchons, les bouteilles, les flacons, les sachets, les sacs et les suremballages. En général, l'emballage en plastique doit répondre aux exigences d'une norme de qualité afin que les objectifs de l'emballage pharmaceutique puissent être atteints de manière idéale [64].

II. Emballages plastiques conventionnels :

La plupart des emballages plastiques conventionnels sont fabriqués à partir de plastiques synthétiques qui sont typiquement à base de pétrole et non biodégradables. Ce sont les plastiques les plus largement utilisés pour les applications d'emballage pharmaceutique en raison de leurs propriétés physiques et chimiques telles qu'une grande solidité, une bonne résistance chimique et un poids léger. Les propriétés et les applications de ces plastiques seront examinées en détail dans ce chapitre.

II.1. Le polyéthylène (PE) :

Le polyéthylène est le matériau le plus largement utilisé dans la fabrication de récipients en plastique à des fins pharmaceutiques. Il forme une excellente barrière contre l'humidité et une résistance à l'attaque des acides forts et des alcalis qui sont les deux principaux avantages du polyéthylène, tandis que son manque de transparence et sa forte perméabilité à l'oxygène, aux odeurs et aux saveurs sont les principales limitations de cette classe de matériaux quant à leur utilisation dans les emballages pharmaceutiques.

En fonction de sa densité, le polyéthylène peut être classé en deux types, à savoir le polyéthylène haute densité et le polyéthylène basse densité. Au fur et à mesure que la densité augmente, le matériau devient moins perméable aux gaz réactifs et, par conséquent, le polyéthylène haute densité est généralement préféré aux matériaux basse densité pour l'emballage des médicaments sensibles à l'oxygène. Des antioxydants sont généralement ajoutés à ces polymères pour prévenir l'oxydation pendant le traitement [55].

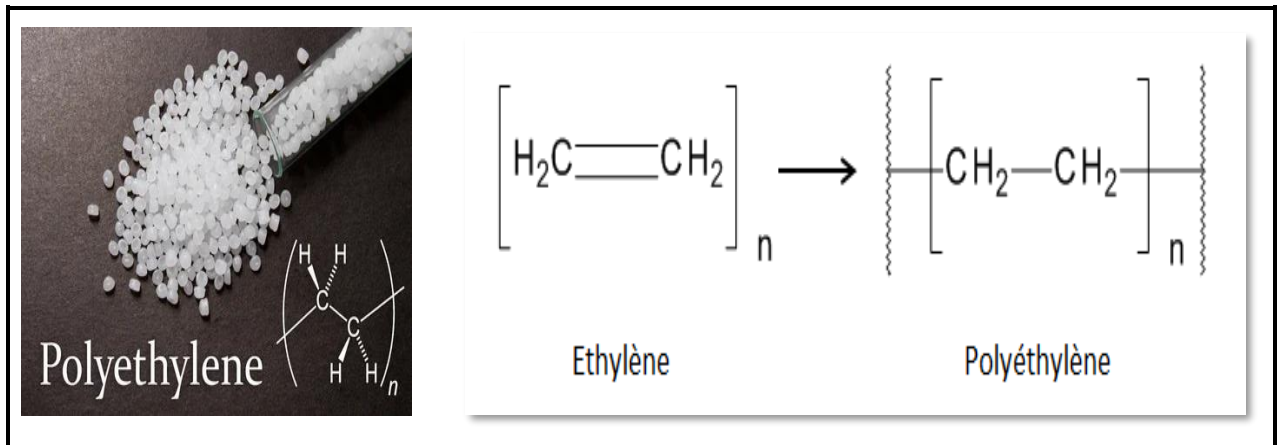


Figure -19- Structure du polyéthylène [65].

II.1.1. Polyéthylène basse densité (PEBD) :

Le polyéthylène basse densité (PEBD) est défini par une gamme de densité de 0,91 - 0,93 g/cm³ [66],[46]. Il est produit à haute pression et à haute température (1000-3000 atm ; 80-300°C) via un processus de polymérisation radicalaire [46],[67].

La structure chimique schématique du PEBD est présentée à la **Figure -20- (a)**. Cette structure entrave l'assemblage des chaînes, ce qui conduit à un polymère de faible densité. D'autre part, le PEBD a une faible cristallinité, allant de 40 à 60 %, en raison de la présence de branches latérales [46],[68],[69]. C'est également ce qui confère au PEBD ses propriétés de faible densité.

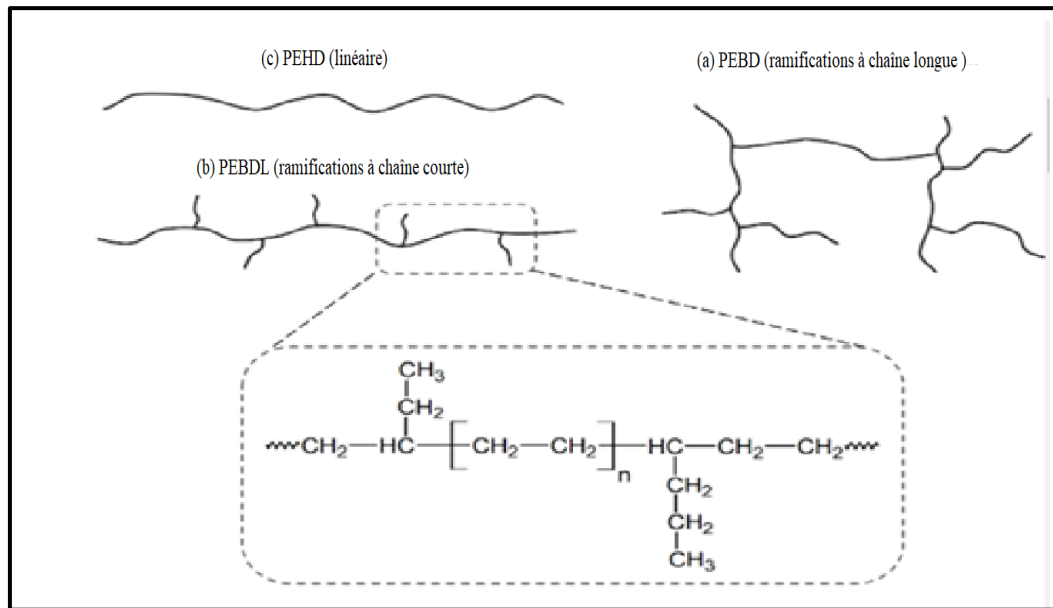


Figure -20- Structure chimique de (a) PEBD (ramification), (b) PEBDL (linéaire avec ramifications à chaîne courte), (c) PEHD (linéaire) [70].

Le PEBD est un matériau souple et flexible avec un allongement élevé avant la rupture et une résistance supérieure à la perforation. Cependant, il se dégrade facilement avec le temps en raison de ces propriétés de faible densité. Le PEBD est thermodurcissable, d'apparence translucide, chimiquement inerte et inodore [71],[68]. Il possède une bonne propriété de barrière à l'humidité mais a une perméabilité aux gaz relativement élevée.

Le PEBD est également caractérisé par une bonne résistance à de nombreux acides et bases, et une bonne résistance à l'huile [72],[73],[74]. Les limites de ce plastique sont sa faible résistance aux UV, et l'exigence de températures extrêmes dans certaines applications [75]. Il a également une faible résistance à la traction et est sensible à la fissuration sous contrainte environnementale [76].

Dans les applications d'emballage pharmaceutique, le PEBD est largement utilisé pour fabriquer divers emballages ; les blisters stériles, les films, les flacons de distribution et conteneurs d'échantillons [71],[46],[77]. De nombreuses recherches ont été menées afin d'améliorer les propriétés des produits d'emballage pharmaceutiques en y incorporant des substances chimiques.



Figure -21- Flacons en PEBD [78].

II.1.2. Polyéthylène haute densité (PEHD) :

Le polyéthylène haute densité (PEHD) est défini par une densité comprise entre 0,94 et 0,96 g/cm³. Il est produit à basse pression (10-80 atm) et contrôle la formation de la chaîne par des initiateurs Ziegler-Natta ou des initiateurs Phillips [68],[66]. Le PEHD présente une ramification de faible degré, comme le montre la **Figure -20- (c)**, ce qui entraîne des forces intermoléculaires plus fortes ainsi qu'une résistance à la traction, une cristallinité et une fusion plus élevées que celles du PEBD. Le PEHD est un matériau hautement cristallin hautement cristallin (environ 95 %) et pratiquement dépourvu de ramifications ; il présente donc les meilleures propriétés chimiques, c'est-à-dire une perméabilité minimale et une bonne résistance. Il possède une bonne barrière contre l'humidité et une barrière à l'oxygène. En outre, il s'agit également d'un matériau relativement rigide et résistant, dont la clarté est la plus faible parmi les plastiques PE. Cependant, le PEHD est limité par le fait qu'il est sujet aux fissures dues à l'environnement, ce qui est un facteur important à prendre en compte lors du processus de sélection [4],[71].

Dans l'industrie pharmaceutique, le PEHD a été utilisé dans de nombreuses applications pharmaceutiques pour les composants et les instruments stériles. Il est compatible avec une variété de méthodes de stérilisation, notamment le faisceau d'électrons, l'oxyde d'éthylène, la vapeur dans des conditions contrôlées, la stérilisation gamma et la stérilisation oxydative à basse température [79].

Le PEHD est plus résistant aux produits chimiques, aux solvants et aux huiles. Le PEHD peut être stérilisé à l'autoclave, mais ne peut pas être utilisé comme récipient pour les

produits pharmaceutiques liquides. La résistance, la rigidité et la barrière contre l'humidité du PEHD sont les raisons pour lesquelles il est largement utilisé comme matériau de choix pour les bouteilles de conditionnement des formes de dosage solides. La majorité des bouteilles sont pigmentées pour réduire ou éliminer la transmission de la lumière et améliorer le contraste de l'étiquette [46].



Figure -22- Flacons en PEHD [80],[81].

Le **Tableau -1-** comporte une comparaison des propriétés du polyéthylène haute et basse densité.

Tableau -1- La comparaison entre le PEHD et le PEBD.

Propriété	PEHD	PEBD
Solidité et rigidité	+++	-
Aspect	Laiteux	Transparent
Perméabilité	-	++
Clarté	-	++
Flexibilité	-	++
Opacité	++	-

Ces propriétés font du PEBD le matériau de choix pour les bouteilles compressibles. La clarté permet au patient ou au consommateur de voir la quantité de liquide restant dans le flacon [46].

II.2. Le polypropylène (PP) :

La structure du polypropylène (PP) est similaire à celle du PE, mais il possède un groupe méthyle sur la chaîne principale de carbone [68]. Son homopolymère est fabriqué par polymérisation catalytique par addition de propylène [46]. L'orientation du groupement méthyle sur le monomère définit la tacticité de la structure de la chaîne. Il y a trois tacticités différentes [82],[83], leurs structures chimiques sont présentées dans **la Figure -23-** :

- ✓ L'isotactique qui a tous les groupes méthyles sont du même côté de la chaîne carbonée, deuxièmement,
- ✓ L'atactique qui a des groupes méthyles disposés de façon aléatoire des deux côtés de la chaîne carbonée,
- ✓ Le syndiotactique, où les groupes méthyles sont disposés alternativement autour de la chaîne carbonée de manière régulière [82],[83].

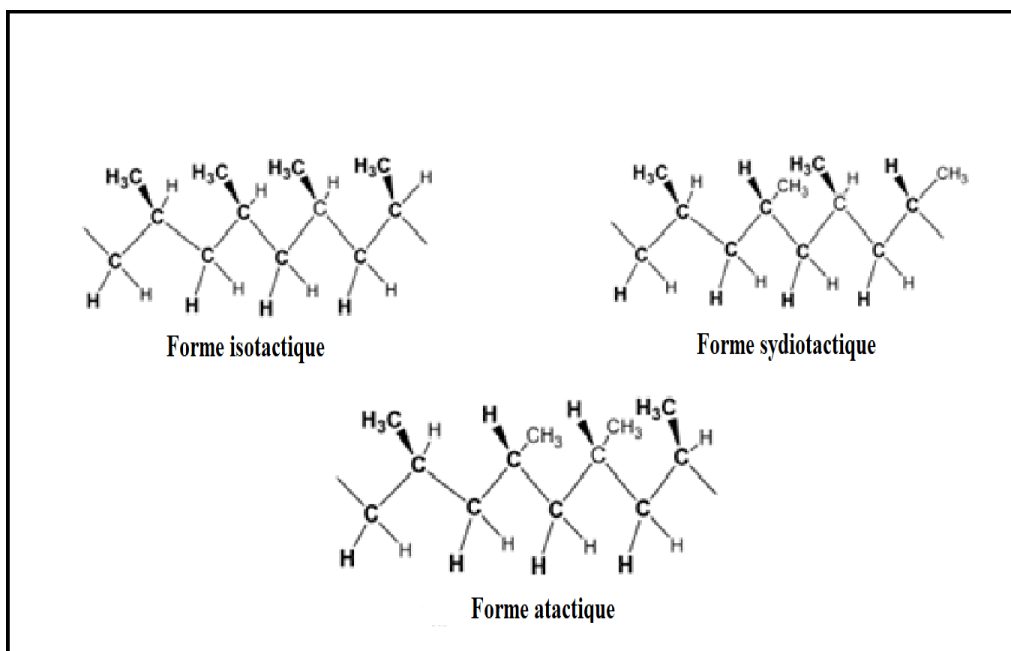


Figure -23- Les trois structures chimiques du PP [55].

La forme isotactique est la qualité commerciale la plus courante du PP. Il est plus rigide que le PE et présente une bonne résistance au fluage, à la fissuration sous contrainte environnementale et à l'humidité. En outre, la forme isotactique a une température de fusion (T_f) supérieure à celle du PEHD (environ 160°C), elle peut donc être utilisée pour certaines applications stérilisées à la vapeur, ce qui est impossible pour le PEHD [68].

En revanche, la forme atactique est un polymère mou dont l'état est principalement amorphe. Elle est utilisée dans le développement de certains copolymères à blocs atactique/isotactique [68]. D'autre part, la forme syndiotactique est plus douce et plus transparente que la forme isotactique mais avec une ténacité comparable. Sa résistance à la stérilisation par rayons gamma est exploitée dans les films médicaux pour des applications d'emballage [68],[84].

D'une manière générale, les propriétés du PP sont à bien des égards similaires à celles du PE, en raison de leurs structures similaires. Cependant, la présence du groupe méthyle dans le PP améliore sa résistance thermique et ses propriétés mécaniques, y compris la résistance à l'abrasion, la résistance thermique et ses propriétés mécaniques, notamment la ténacité, le fluage et la fatigue du matériau [85],[83]. Il présente une résistance chimique élevée, mais une faible résistance à l'oxydation en raison de la présence du groupe méthyle. Par conséquent, l'ajout d'antioxydants est nécessaire pour une application dans des environnements oxydants [66]. L'inconvénient majeur du PP est sa fragilité à basse température [86].

L'utilisation du PP dans l'industrie de l'emballage pharmaceutique a augmenté en raison de sa résistance aux températures élevées et sa barrière à l'humidité. Par exemple, le PP est utilisé dans les conteneurs pour processus de stérilisation à haute température. Il est également utilisé dans les blisters thermoformés et les bouteilles moulées comme les montrent **la Figure -24-** par soufflage pour les applications autant qu'emballage de médicaments et dans la conception de dispositifs médicaux.



Figure -24- Flacons en PP [87],[88].

II.3. Le polychlorure de vinyle (PVC) :

Le chlorure de polyvinyle (PVC) est le deuxième plastique le plus utilisé pour l'emballage des médicaments, après le PEHD. La structure du PVC est similaire à celle du polyéthylène, mais l'un des atomes d'hydrogène est remplacé par un atome de chlore. La structure chimique du PVC est illustrée à la **Figure -25-**.

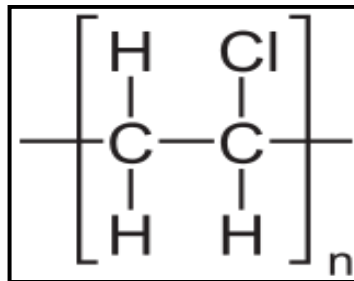


Figure -25- Structure du PVC [89].

Le PVC est produit par la polymérisation du chlorure de vinyle (chloroéthène) à basse pression et à basse température (13 atm ; 52-77°C). Le PVC est en grande partie amorphe, ce qui lui confère une bonne clarté optique [8]. Le PVC a l'avantage d'être peu coûteux et peut être facilement utilisé pour le processus de thermoformage [90].

Cependant, les inconvénients du PVC est qu'il constitue une mauvaise barrière à l'humidité et à l'oxygène, mais ceci peut être amélioré par un revêtement de chlorure de polychlorure de vinylidène (PVDC) ou en le stratifiant sur du polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) ou des copolymères d'oléfines cycliques (COC) qui sont facilement durcissables par

chauffage et augmentent les caractéristiques de protection des blisters pharmaceutiques. [68],[91].

Un autre inconvénient du PVC est qu'il est un candidat nuisible à l'environnement en raison de sa teneur en chlore. Cette forte teneur en chlore crée une pollution toxique sous forme de dioxines qui s'accumulent dans les tissus gras des animaux à travers les chaînes alimentaires [68],[92]. Par ailleurs, l'utilisation de plastifiants dans le PVC peut avoir des effets néfastes sur la santé humaine. Par exemple, le phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) est le plastifiant le plus couramment utilisé., il peut s'échapper du PVC, entraînant une exposition aux tissus et aux fluides corporels [93],[94].

En termes d'application dans les emballages pharmaceutiques, le PVC est le matériau le plus utilisé pour la fabrication de blisters pour les pilules. Le PVC est souvent appelé PVC rigide en raison de l'absence de plastifiants ce qui signifie que les blisters en PVC offrent une rigidité structurelle et une protection physique pour les produits pharmaceutiques. Cependant, le PVC peut devenir plus flexible avec l'ajout de plastifiants et ce matériau a été largement utilisé pour les films et les feuilles d'emballage [91],[46],[92].

Les films blister multicouches à base de PVC sont également couramment utilisés pour l'emballage de blisters pharmaceutiques de structure thermoformable [91]. Le PVC est également utilisé pour les bouteilles et les ampoules [95]. Cependant, il convient de souligner que le PVC ne doit pas être utilisé avec la stérilisation par rayonnement car il devient rouge-brun sous l'exposition aux rayons gamma. Le PVC est sensible aux températures élevées supérieures à 120°C, la stérilisation à la vapeur n'est donc pas autorisée [96].



Figure -26- Blister en PVC [97],[98].

II.4. Le polyéthylène téréphtalate (PET) :

Le polyéthylène téréphtalate (PET) est un polymère de condensation formé par la réaction d'un diacide (par exemple l'acide téréphtalique ou l'acide téréphtalique diméthyle) et d'un dialcool (par exemple l'éthylène glycol) [68],[86]. Le polymère est constitué d'unités du téréphtalate d'éthylène monomère avec des unités répétitives ($C_{10}H_8O_4$) [99]. La structure chimique du PET est présentée dans **la Figure -27-**. Le PET peut exister sous trois états ; un état amorphe, un état orienté ou partiellement cristallin, et un état hautement cristallin.

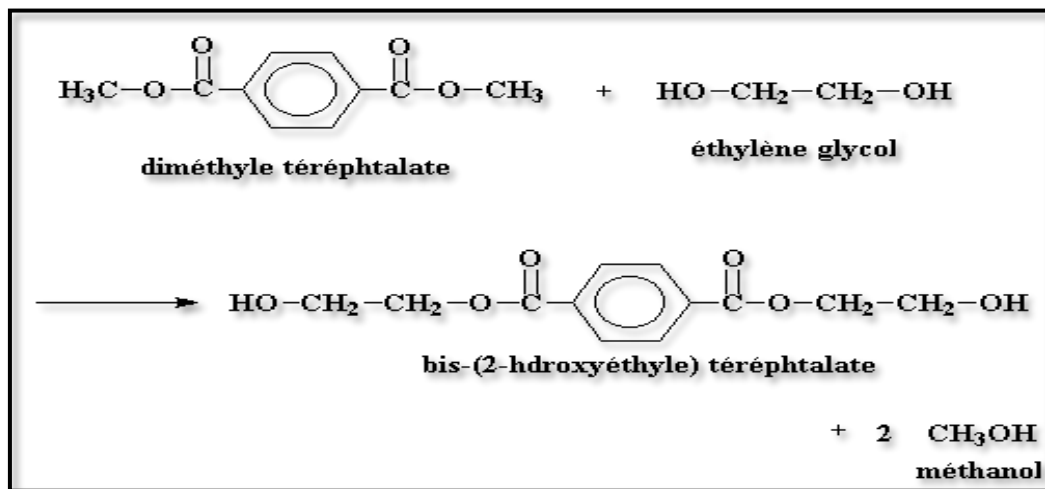


Figure -27- Structure de PET [100].

La plupart des applications nécessitent une orientation ou une cristallisation pour augmenter la résistance ainsi que pour améliorer les propriétés à haute température [101].

Le PET offre de nombreux avantages pour les applications d'emballage, tels que la résistance élevée, la légèreté, l'excellente résistance chimique, et une bonne barrière pour les liquides et les gaz. Il peut également être utilisé pour fabriquer des bouteilles dans une variété de couleurs et d'apparences [86],[95].

Le PET est largement utilisé pour les bouteilles pharmaceutiques dans le monde entier. Il est utilisé pour l'emballage des formulations de médicaments oraux liquides et constitue la forme la plus utilisée et la plus acceptée au niveau mondial d'emballage plastique pour les médicaments pédiatriques et gériatriques [78],[95].

II.5. Le nylon ou polyamide (PA) :

Le premier matériau polyamide présenté au public a été le nylon. Il s'agissait du polymère révolutionnaire créé par Wallace Carothers de Dupont à la fin des années 1930. Les nylons sont des polymères de condensation produits par la réaction de deux monomères différents, un acide dibasique et une diamine. Lorsque les deux monomères réagissent, l'eau est le sous-produit de la réaction, le même sous-produit que celui observé dans les réactions du polyester [46].

Les nylons sont des matériaux généralement transparents qui sont largement utilisés dans les applications d'ingénierie où leurs excellentes propriétés mécaniques leur permettent d'être utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

Dans les emballages, les polymères polyamides offrent une bonne résistance à la perforation, une stabilité à haute température, une résistance aux chocs, une résistance chimique et bonnes barrières aux gaz, aux huiles et aux arômes. Le nylon est un polymère hydrophile qui peut absorber jusqu'à 6 à 8 % de son poids en eau. Lorsque le nylon absorbe de l'eau, ses caractéristiques de barrière diminuent. Lorsque le nylon est utilisé comme matériau barrière à l'oxygène, il est utilisé dans une coextrusion, généralement avec une polyoléfine des deux côtés de la couche de nylon pour la protéger de l'humidité [46]. La convention employée pour nommer le nylon est basée sur le nombre d'atomes de carbone contenus dans chacun des monomères, dans les nylons produits par la condensation d'une diamine et d'un acide dibasique, le nombre d'atomes de carbone de la diamine est toujours le premier. A titre d'exemple, l'hexaméthylène diamine réagit avec l'acide adipique pour produire du nylon 6,6 ou du nylon 66 comme la **Figure -28-**.

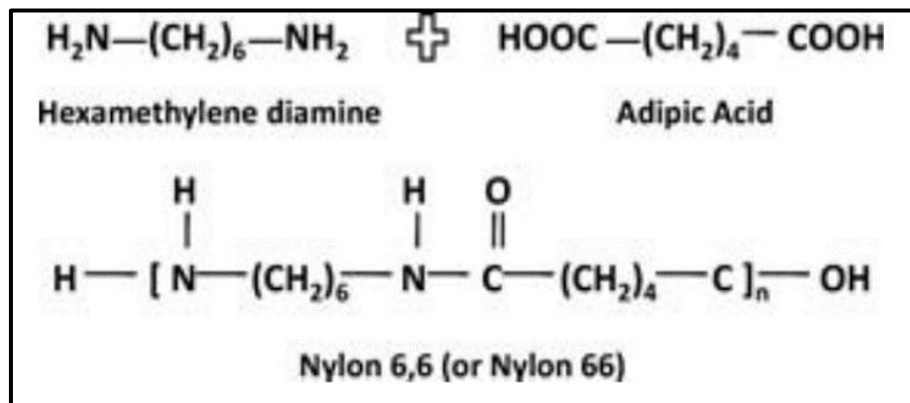


Figure -28- Nylon produit à partir d'un acide dibasique et d'une diamine [46].

Lorsque le nylon est produit par la condensation d'acides aminés (**Figure -29-**), l'appellation ne contient qu'un seul numéro. Par exemple, le nylon produit à partir de l'acide 1-amino undécanoïque est appelé nylon 11. Les acides aminés contiennent à la fois groupes fonctionnels amine et acide.

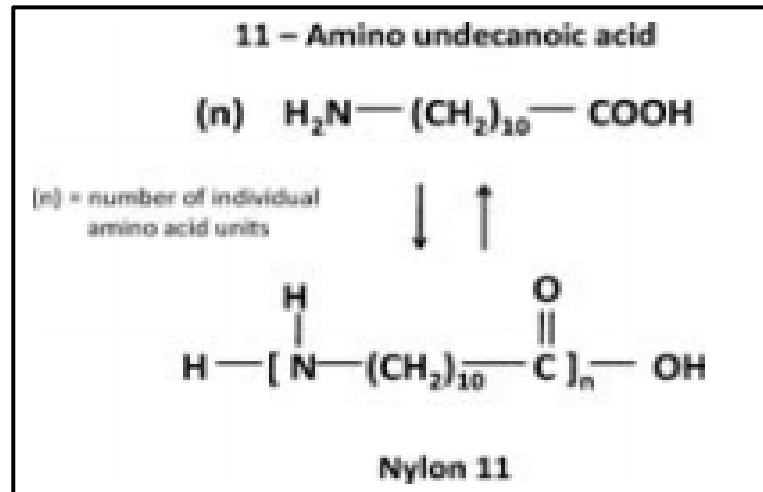


Figure -29- Nylon produit par la condensation d'acides aminés [46].

Le nylon est largement utilisé comme film dont les propriétés sont modifiées en contrôlant le taux de cristallinité dans le film et en contrôlant la vitesse à laquelle le film est refroidi ou trempé. Plus le film est refroidi rapidement, plus le taux de cristallinité est faible. La diminution de la cristallinité permet d'obtenir un film qui peut être transformé plus facilement et un film plus transparent qu'un film de cristallinité plus élevée. Le film de nylon peut être coulé ou orienté. Le film de nylon orienté biaxialement présente de bonnes propriétés mécaniques et de bonnes caractéristiques de barrière. Le soufflage du nylon pour les conteneurs produit également cet effet d'orientation dans la structure du conteneur.

Les utilisations finales du nylon dans le domaine pharmaceutique comprennent les produits à usage jetables où le nylon est un composant structurel et une couche barrière coextrudée dans une structure multicouche. La couche de nylon constitue la barrière aux gaz [46].

II.6. Le polycarbonate (PC) :

Le PC (**Figure -30-**) est un polymère amorphe d'une excellente clarté qui peut être facilement transformé par moulage par injection, thermoformage, extrusion et soufflage.

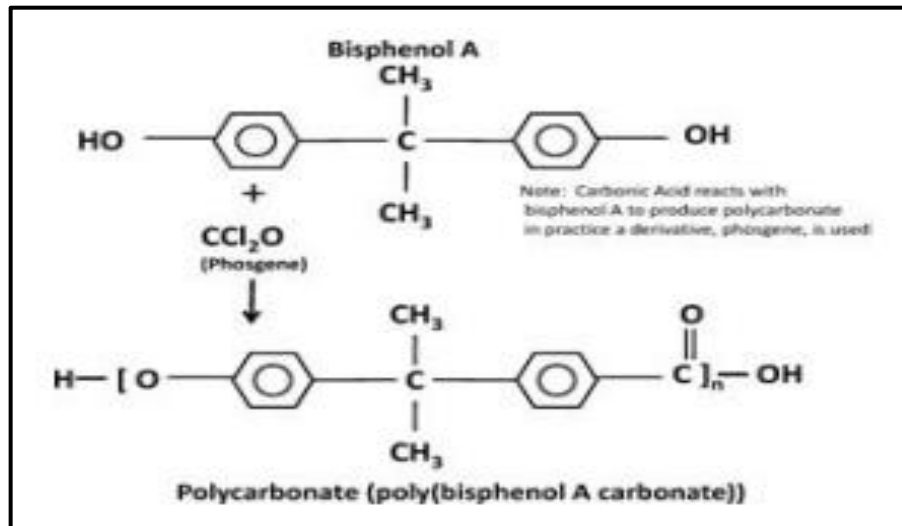


Figure -30- Polycarbonate (poly bisphénol-A carbonate) [46].

Le polymère est relativement lourd, avec une densité de 1,2 g/cm³, il est très rigide, et possède une bonne résistance aux chocs, une bonne stabilité dimensionnelle, une bonne résistance à la chaleur et une bonne résistance à l'usure.

Le polymère est principalement composé de bis-phénol-A comme seul élément constitutif. En fait, le polymère peut être appelé poly (bisphénol-A carbonate). Le PC résiste aux alcools, à l'eau, aux hydrocarbures aliphatiques et aux solutions diluées d'éthanol. Les alcalins, l'acétone et d'autres solvants fonctionnels plus polaires l'attaquent.

Le PC est approuvé par la FDA pour le contact alimentaire. Le PC a été utilisé pour les cellules (porte-échantillons analytiques) dans les instruments de diagnostic, notamment les analyseurs de sang pour fournir un récipient jetable avec une clarté et des propriétés chimiques qui peuvent être placés dans des instruments d'analyse spectroscopique. Le PC est capable de résister à la stérilisation par irradiation gamma, par faisceau d'électrons et en autoclave. Cela en fait une substance idéale et résistante utilisée dans les dispositifs médicaux, en particulier ceux qui requièrent une réutilisation limitée. Cela fait également des films PC de bons matériaux pour l'emballage de dispositifs médicaux et d'autres articles pharmaceutiques. L'utilisation du PC dans les emballages pharmaceutiques est principalement

limitée par son coût [46]. Il est principalement utilisé pour la fabrication d'équipements chirurgicaux [102].



Figure -31- Plateau en PC et Bocal en PC [103],[104].

II.7. Le polynaphtalate d'éthylène (PEN) :

Le PEN (Figure -32-) est un autre polymère du groupe des polyesters qui peut être utilisé pour l'emballage pharmaceutique.

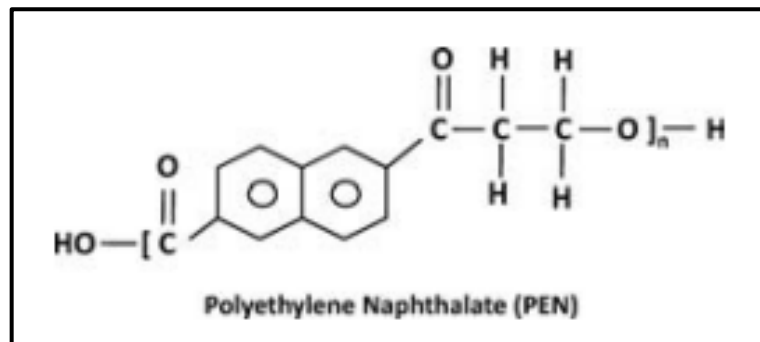


Figure -32- polyéthylène naphthalate [46].

Ce matériau est un autre polymère de condensation semblable à tous les polyesters. Le matériau est produit par une réaction de condensation d'éthylène glycol et de naphthalate dicarboxylate (NDC). Le PEN est un matériau approuvé par la FDA, qui présente des propriétés de barrière, une résistance à la traction et un module de flexion plus élevées que celles du PET. Ce matériau offre une amélioration significative des propriétés de barrière à l'eau et à l'oxygène, qui sont quatre à cinq fois supérieures à celle du PET.

Il a un module de flexion deux fois moins élevé (150%) et une résistance à la traction 35% plus élevée. Parmi les autres propriétés du PEN qui constituent des améliorations

significatives par rapport au PET on peut citer sa capacité à bloquer la lumière UV et sa résistance à la dégradation par les UV. Il a une plus grande résistance à l'hydrolyse que le PET. Le problème majeur de l'adoption et de l'utilisation à grande échelle du PEN est son prix, qui est trois à quatre fois supérieur à celui du PET [46].

Le PET et le PEN peuvent être mélangés dans une extrudeuse qui améliore les propriétés des deux matériaux, car la réaction de transestérification continue d'avoir lieu dans l'extrudeuse. Comme le PEN est cher, des travaux approfondis ont été réalisés pour déterminer si son mélange avec le PET pouvait donner des matériaux utiles. Les mélanges/copolymères de PET et de PEN se divisent en deux groupes. Les mélanges à faible et à forte teneur en matériaux contenant respectivement 85 % de PET ou 85 % de PEN, respectivement, sont les seules combinaisons présentant des propriétés d'emballage utiles. Les mélanges intermédiaires de ces deux matériaux ne peuvent pas cristalliser et ont des propriétés de performance médiocres par rapport aux deux mélanges à pourcentage élevé.

Les deux matériaux, le PET et le PEN, sont des homopolymères non miscibles qui nécessitent une réaction de transestérification dans l'extrudeuse ainsi que des techniques de mélange spécialisées pour produire un mélange uniforme qui peut être moulé en emballages utiles. Le coût des propriétés améliorées, même à des niveaux relativement bas (15 % ou moins) de PEN, a été un facteur déterminant dans l'amélioration de la qualité des produits [46].

II.8. Copolymères d'oléfines cycliques (COC) :

Les copolymères d'oléfines cycliques (COC) sont produits à partir de la copolymérisation d'une oléfine cyclique (par exemple, le cyclopentène ou le norbornène) avec une oléfine classique (par exemple, l'éthylène ou le propylène) en utilisant des initiateurs classiques ou métallocènes. [68],[71]. Il s'agit d'un plastique amorphe apparenté au PE et au PP en termes de structure chimique. La structure du COC comprend des séquences alternées d'unités de norbornène et d'éthylène [105],[106], comme le montre **la Figure -33-**. Dans cette structure, le norbornène est utilisé comme un comonomère avec l'éthylène, ce qui rend le COC très rigide par rapport au PE.

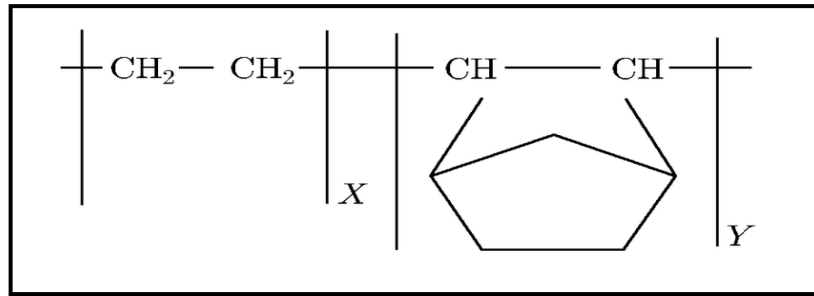


Figure -33- Structure chimique du copolymère éthylène-norbornène [107].

Le polymère est caractérisé par une clarté, une résistance et une transparence élevée, une bonne résistance thermique et une excellente barrière à l'humidité [108]. Il possède également d'excellentes propriétés électriques et une résistance thermique améliorée par rapport au PP et au PE. En outre, sa résistance aux acides et aux solvants polaires est un avantage. Cependant, son coût élevé limite ses applications.

En termes d'application d'emballage pharmaceutique, le COC peut fournir une barrière à l'humidité pour les blisters, généralement en combinaison multicouche avec du PP, PE ou PET pour des propriétés de barrière améliorées [101],[86],[91]. Dans les solutions multicouches complexes, la COC améliore non seulement les propriétés de barrière, mais aussi la résistance et la ténacité du matériau [108].

II.9. Chlorure de polyvinylidène (PVDC) :

Le chlorure de polyvinylidène (PVDC) peut être fabriqué en tant qu'homopolymère, mais avec une valeur commerciale minimale car il se décompose en dessous de sa température de fusion. Par conséquent, tout le PVDC utilisé dans les emballages est copolymérisé avec du chlorure de vinyle ou des acrylates d'alkyle [68],[46]. Le PVDC est constitué d'un copolymère de chlorure de vinylidène (VDC) et de chlorure de vinyle ou d'autres monomères [78],[105]. La structure chimique du PVDC est présentée à **la Figure - 34-**. Le PVDC a des caractéristiques similaires au PVC mais offre une excellente résistance à la perméation de la vapeur d'eau. Il présente une bonne ténacité, flexibilité, une bonne thermoscellabilité et une bonne résistance chimique [101],[108],[66]. Cependant, après un certain temps, les films de revêtement PVDC jaunissent, deviennent cassants, fragiles et susceptible à la fissuration en raison de la présence de chlore dans la composition chimique [78].

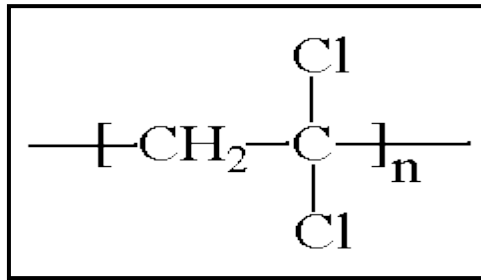


Figure -34- Structure chimique du PVDC [109].

Le PVDC est très largement utilisé comme matériau de revêtement. Par exemple, le PVDC joue un rôle essentiel dans les emballages blister en tant que stratifiés ou revêtements sur PVC. Le revêtement PVDC est utilisé pour améliorer les propriétés de barrière des films PVC, par exemple pour réduire la perméabilité aux gaz et à l'humidité des blisters en PVC.

Le film PVC-PVDC à deux couches présente également d'excellentes propriétés de planéité, de clarté et de résistance aux chocs, et nécessite moins de temps de scellage, généralement avec un outillage standard pour le PVC [86].

Les films PVDC minces sont utilisés comme couches barrières dans les emballages pharmaceutiques. Le PVDC possède des propriétés barrières élevées en raison de sa structure cristalline stable. Cette structure conduit aux films denses en raison du bon alignement de la structure cristalline [108],[92].

III. Emballages plastiques écologiques :

Les matériaux d'emballage en plastique conventionnels ont été largement développés dans le domaine de l'emballage pharmaceutique au cours des dernières décennies. Cependant, avec les progrès de la technologie, de nouveaux défis sont apparus pour améliorer les propriétés des matériaux plastiques, telles que les propriétés de barrière, et pour résoudre les problèmes environnementaux.

L'émergence de plastiques respectueux de l'environnement est un moyen de relever ce défi. Les plastiques écologiques sont produits à partir de ressources de carbone renouvelables provenant de la biomasse des plantes et du bois, telles que l'amidon et le sucre, la cellulose, la lignine et l'huile végétale. Ainsi, ces plastiques sont écologiques sont biodégradables et compostables.

Les types courants d'emballages plastiques écologiques qui seront abordés dans cette section sont divisés en polysaccharides, protéines et acide polylactique. Les propriétés et les applications de ces plastiques sont résumées comme le montre le **Tableau 2**. La structure chimique des plastiques écologiques est présentée dans la **Figure -35-**.

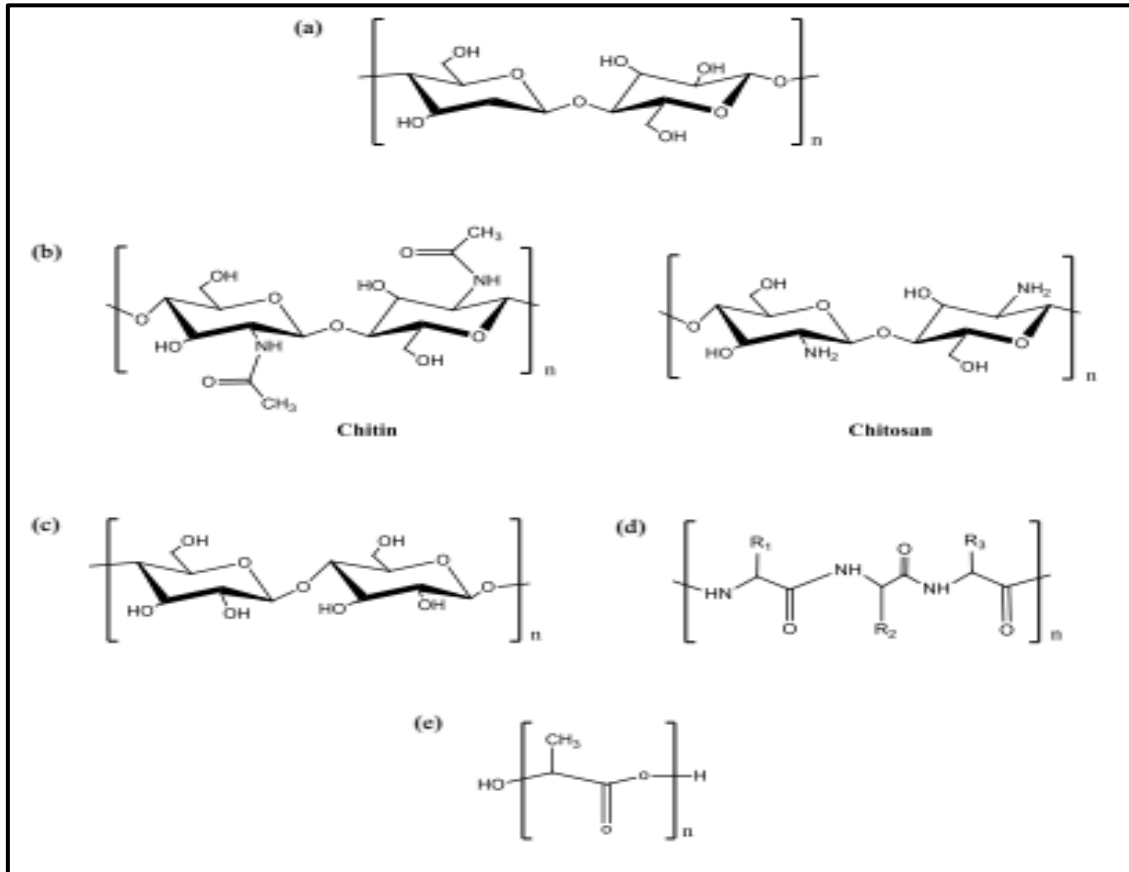


Figure -35- Les structures chimiques des matériaux d'emballage plastiques écologiques (a) Cellulose, (b) Chitine/Chitosan, (c) Amidon, (d) Protéine et (e) Acide polylactique (PLA) [6].

Tableau -2- Matériaux plastiques écologiques pour l'emballage des produits pharmaceutiques [6].

Polymère	Propriétés	Applications
Cellulose	<ul style="list-style-type: none"> - Insoluble dans l'eau - Faible coût - Reproductibilité - Recyclable - Biocompatible. 	Films Récipients Tubes

Chitine / Chitosane	<ul style="list-style-type: none"> - Biodégradable - Recyclable - Excellente activité antimicrobienne - Capacité d'adsorption des ions de métaux lourds - Bonnes propriétés mécaniques - Bonne barrière à l'oxygène et au dioxyde de carbone - Manque de stabilité à long terme - Faibles caractéristiques de barrière à la vapeur d'eau 	Films
Amidon	<ul style="list-style-type: none"> - Biodégradable - Grande disponibilité - Faible coût - Propriétés mécaniques médiocres - Grande sensibilité à l'eau - Faible température de dégradation. 	Sacs et sachets
Protéines	<ul style="list-style-type: none"> - Perméable aux substances polaires - Moins perméable aux substances non polaires - Sensibilité à l'humidité. 	Films
Acide polylactique PLA	<ul style="list-style-type: none"> - Biocompatibilité - Propriété mécanique modérée - Faible coût 	Films rétractables

III.1. Les Polysaccharides :

Les polysaccharides existent en abondance dans une grande variété d'espèces, y compris les microbes, les algues, les plantes et les animaux. Les polysaccharides existent dans la nature sous la forme d'une grande masse d'hydrates de carbone, molécules reliées entre elles par des liaisons glycosidiques avec un poids moléculaire relativement important [110],[111]. Ces molécules complexes d'hydrates de carbone sont constituées de monosaccharide et leurs structures peuvent être linéaires ou fortement ramifiées. Ce biopolymère à la structure diversifiée permet au polysaccharide d'avoir diverses fonctionnalités et applications dans une large gamme de produits, non seulement dans le domaine pharmaceutique, mais aussi dans les domaines de l'alimentation, des textiles, des papiers et des matériaux d'emballage biodégradables [112],[113].

Parmi les polysaccharides d'origine végétale largement utilisés dans l'emballage des produits pharmaceutiques, citons la cellulose et l'amidon. Les polysaccharides d'origine

animale comprennent le chitosan et la chitine, tandis que l'alginate et le carraghénane sont des exemples de polysaccharides d'origine marine.

III.1.1. La cellulose :

La cellulose est connue pour être l'un des polymères naturels les plus abondants au monde, le principal matériau structural des parois cellulaires des plantes qui constituent environ la moitié de la biomasse des organismes photosynthétiques [114]. La cellulose est constituée d'une longue chaîne d'unités d'anhydro-D-glucopyranose (AGU) liées par des liaisons 1-4 glycoside, comme le montre **la Figure -35- (a)** [115],[116].

La cellulose sous sa forme naturelle est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants courants en raison de sa structure hautement cristalline et de fortes liaisons hydrogène intramoléculaires et intermoléculaires entre les chaînes individuelles. Pour améliorer l'insolubilité de la cellulose naturelle, on la modifie chimiquement par éthérisation ou par estérification des groupes hydroxyles de la cellulose. Cette cellulose modifiée est connue sous le nom d'éther ou ester de cellulose, produits dérivés de la cellulose ou produits cellulosiques. En général, les dérivés de la cellulose sont plus résistants, peu coûteux, reproductibles, recyclables et biocompatibles ; par conséquent, ils peuvent être adaptés à des applications pharmaceutiques. Les dérivés de la cellulose produits par le processus d'estérification sont, par exemple : l'acétate de cellulose (AC), l'acétobutyrate de cellulose (ABC), l'acétate-trimellitate de cellulose (ATC) et l'hydroxyéthylcellulose (HEC) [117].

Les esters de cellulose sont des polymères insolubles dans l'eau avec de bonnes caractéristiques de formation de film, ainsi, ils peuvent être moulés par injection, extrusion, soufflage et moulage par rotation. Les esters de cellulose sont largement utilisés comme charges ou liants en combinaison avec d'autres matériaux tels que les fibres naturelles ou les polymères non biodégradables dérivés du pétrole comme le PP, le PE ou les biopolymères comme l'acide polylactique (APL) pour former des matériaux composites biodégradables [118],[119],[120].

Dans l'emballage des produits pharmaceutiques, les esters de cellulose, en particulier l'AC, sont considérés comme potentiellement utiles pour l'emballage. L'AC est préparé par la réaction de l'anhydride acétique avec la cellulose en présence d'acide sulfurique [115],[111] et est utilisé pour fabriquer des films, des conteneurs, des emballages, récipients et tubes

biodégradables. D'autre part, certains exemples de dérivés de cellulose produits par le processus d'éthérisation sont la méthycellulose (MC), l'hydroxypropylcellulose (HPC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la carboxyméthylcellulose (CMC).

Les propriétés de l'éther de cellulose comprennent la solubilité, la capacité de liaison à l'eau, la non-toxicité et la stabilité chimique contre la biodégradation et la stabilité chimique contre la biodégradation, la chaleur, l'hydrolyse et l'oxydation.

Les fibres de cellulose régénérée sont de la cellulose naturelle qui est régénérée en dissolvant la cellulose dans un alcalin et du disulfure de carbone pour former une viscosité. Cette viscosité est passée dans plusieurs autres bains pour l'élimination du soufre, le blanchiment et l'ajout de plastifiants pour former un film transparent appelé cellophane [121],[122]. Le premier film de cellulose régénérée est connu sous le nom commercial de *Cellophane TM*. La cellophane a plusieurs applications dans l'emballage pharmaceutique en raison de sa bonne compatibilité, de sa durabilité, sa transparence, et son élasticité ainsi que de sa faible perméabilité à l'air, aux huiles, aux graisses, aux bactéries et à l'eau [120].

Cependant, la cellophane produite est très hydrophile et sensible à l'humidité. Par conséquent, afin d'améliorer les propriétés de barrière à l'humidité, de barrière aux gaz, de thermoscellabilité et de stabilité thermique, la cellophane est souvent recouverte de cire de nitrocellulose ou de chlorure de polyvinylidène (PVDC) [123],[117].

La cellulose et ses dérivés sont également appliqués comme emballage de protection pour les médicaments sensibles, l'emballage en cellulose protège les médicaments de l'humidité, de l'oxygène et des conditions environnementales inappropriées, de la dégradation acide ou enzymatique, ainsi que du masquage de l'odeur ou du goût [122]. Par exemple, les éthers de cellulose sont utilisés comme film polymère pour l'administration de médicaments dans des applications bioadhésives et mucoadhésives. La bioadhésion désigne le phénomène d'adhésion des matériaux naturels et synthétiques aux surfaces biologiques [124].

Parallèlement, le terme mucoadhésion peut être considéré comme un sous-groupe de la bioadhésion qui se réfère spécifiquement au cas où la formulation interagit avec la couche de mucus qui recouvre un tissu muqueux [125]. Ces applications sont connues pour être l'une des stratégies permettant de prolonger le temps de résidence et d'améliorer l'administration de médicaments sur diverses membranes biologiques. La capacité du polymère à adhérer à des

membranes biologiques après avoir absorbé l'eau du mucus et le pH de l'endroit ciblé sont des facteurs qui déterminent l'adhésivité du polymère [115],[122].

La synthèse de la nanocellulose à partir de la cellulose et de ses dérivés est un biocomposite écologique émergent avec des performances supérieures et des applications étendues dans les domaines suivants : l'emballage, la médecine, les revêtements, l'automobile et de nombreuses autres industries.

III.1.2. La chitine/ Chitosan :

La chitine est la deuxième ressource polysaccharide la plus abondante après la cellulose. Elle est présente dans les exosquelettes des invertébrés, des insectes, des levures et des crustacés tels que la crevette et le crabe [113],[117]. Il s'agit d'un matériau biodégradable et recyclable qui est largement utilisé dans les matériaux d'emballage écologiques. La chitine possède une excellente activité antimicrobienne, une capacité d'adsorption des ions de métaux lourds et d'excellentes propriétés filmogènes [113],[126]. Le chitosan est un dérivé de la chitine et est soluble dans l'eau alors que la chitine est insoluble. La structure chimique de la chitine et du chitosan sont montrée dans **la Figure -35- (b)**. Les films de chitosane présentent de bonnes propriétés mécaniques ainsi que de bonnes propriétés de barrière à l'oxygène et au dioxyde de carbone [25],[66] et ils manquent de stabilité à long terme et présentent de faibles caractéristiques de barrière à la vapeur d'eau [66].

C'est pourquoi le polyéthylène glycol est utilisé dans les films de chitosane pour réduire le taux de transmission de la vapeur d'eau du film [117]. Afin d'élargir le champ des applications potentielles, le chitosan est mélangé avec de nombreux polymères pour produire des matériaux aux propriétés améliorées. Par exemple, Mir et al [127] ont produit des mélanges HDPE/chitosane en utilisant du vinyltriéthoxysilane comme agent de réticulation. Ils ont constaté que le chitosan agit comme un additif biodégradable dans le mélange et présente des propriétés antimicrobiennes grâce au groupe amino de la structure du chitosane.

III.1.3. L'amidon :

L'amidon est largement disponible sous la forme de granulés et peut être obtenu à partir de diverses sources telles que les légumineuses, les tubercules, les tubercules et les céréales ; la principale source d'amidon est le maïs, la pomme de terre, le blé et le riz. Il est

composé de deux types de molécules : l'amylose linéaire et hélicoïdale et l'amylopectine ramifiée [110],[120],[126]. La structure chimique de l'amidon est illustrée à **la Figure -35- (c)**. Les granules d'amidon sont insolubles dans l'eau et l'alcool, mais peuvent être dissous dans l'eau chaude lors de la gélatinisation. Cette propriété permet à l'amidon d'être traité comme un thermoplastique et il est appelé amidon thermoplastique (TPS) [110],[117],[118]. Cela élargit l'application du TPS comme remplissage en vrac tels que, les sacs et les sachets, l'emballage flexible et l'emballage rigide dans l'industrie pharmaceutique. Le TPS présente les avantages d'être biodégradable, d'être largement disponible et peu coûteux mais il présente des propriétés mécaniques médiocres et une grande sensibilité à l'eau. En outre, Le TPS a une faible processabilité thermique en raison de sa température de fusion élevée et de sa faible température de décomposition thermique [120],[126].

III.2. Les protéines :

Les protéines proviennent de deux sources : les plantes (par exemple, le gluten, le soja, le pois, etc.) et les animaux (par exemple, le soja, le pois, caséine, gélatine, lactosérum, collagène, etc.). Ces protéines sont couramment utilisées pour préparer le matériau d'emballage pharmaceutique [113],[128]. Une protéine est formée d'unités répétitives d'acides aminés, comme le montre **la Figure -35- (d)**. Les chaînes latérales des acides aminés sont modifiées pour s'adapter aux propriétés du matériau d'emballage. Pour fabriquer un film d'emballage biodégradable, la protéine naturelle est réticulée avec les unités monomères synthétiques. Les films protéiques sont perméables aux substances polaires comme l'eau, mais sont moins perméables aux substances non polaires comme l'oxygène et les huiles [66],[129].

La sensibilité à l'humidité des films protéiques peut être réduite en mélangeant les protéines avec d'autres matériaux biosourcés ou synthétiques. Les plastifiants peuvent être utilisés pour améliorer leur flexibilité et leur extensibilité [66],[129],[130].

En général, dans les industries de l'emballage, les protéines ont été utilisées en conjonction avec d'autres polymères. Par exemple, Sam et al [126] ont produit un mélange de polyéthylène linéaire basse densité (PEBD)/poudre de soja. Il a été constaté que la dégradation du PEBD dans le sol peut être accélérée par l'ajout de poudre de soja, un polymère naturel à base de protéines. Puccini et al [131] ont montré une influence positive similaire du collagène hydrolysé sur la dégradation du polyéthylène. Dans une autre étude, Zhang et al [132] ont utilisé le glycérol comme plastifiant et la réticulation de l'huile de soja

époxydée (HSE) dans le gluten de blé (GB) pour modifier les propriétés de l'huile de soja renouvelable et biodégradable. Cette combinaison a permis d'améliorer la capacité de traitement, la flexibilité et les propriétés mécaniques du matériau. Avec ces résultats, il est possible de suggérer que l'utilisation de protéines avec des polymères synthétiques a un grand potentiel comme emballage pharmaceutique biodégradable.

III.3. L'acide polylactique (PLA) :

L'acide polylactique (PLA) est considéré comme un polymère biologique et produit à partir de ressources renouvelables. Il est obtenu par la polymérisation contrôlée des monomères d'acide lactique provenant de ressources renouvelables telles que les matières premières du sucre, le blé, le maïs et les déchets de l'industrie alimentaire ou agricole par fermentation [133].

La structure chimique du PLA est illustrée à la **Figure -35- (e)**. Le PLA est largement connu pour ses nombreux avantages notamment sa biocompatibilité, ses propriétés mécaniques modérées et son faible coût [134]. Les films PLA présentent également de meilleures propriétés de barrière à la lumière ultraviolette par rapport au LDPE. Cependant, les films en PLA pur sont fragiles et rigides [135].

Le PLA peut être utilisé dans des applications d'emballage en raison de sa capacité à être transformé par des procédés de fusion standard tels que le moulage par injection, le filage à l'état fondu ou le soufflage de films [117].

Le polymère est souvent mélangé à de l'amidon pour améliorer sa biodégradabilité, réduire le coût de production et améliorer ses performances. Néanmoins, la fragilité du mélange amidon/PLA est un problème majeur dans de nombreuses applications. Pour surmonter cette limitation, des plastifiants à faible poids moléculaire ont été utilisés, notamment le sorbitol, le glycérol et le citrate de triéthyle [136],[137],[138]. Grâce à cette amélioration, les films rétractables en PLA ont pu être produits commercialement pour être utilisés dans des produits pharmaceutiques.

IV. Critères de choix d'un polymère du conditionnement donné :

Lors du choix d'un matériau pour le conditionnement des préparations pharmaceutiques, il est important de déterminer les propriétés de ces matériaux afin qu'ils puissent remplir leurs fonctions, il est également nécessaire d'analyser leurs avantages et leurs inconvénients dans cette application, avec des recommandations pour leur utilisation rationnelle. De même, que les méthodes de traitement, les conditions de préparation et de moulage sont prises en compte.

Tableau - 3- Matériaux plastiques conventionnels pour l'emballage des produits pharmaceutiques [109].

Polymère	Propriétés	Applications
Polyéthylène basse densité PEBD	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne élongation avant rupture - Bonne résistance à la perforation - Bonne barrière contre l'humidité - Forte perméabilité aux gaz - Bonne étanchéité à la chaleur - Bonne résistance chimique - Faible résistance aux UV - Faible résistance à la traction. 	Blister, Emballages stériles, Films, Flacons de distribution, Récipients d'échantillons
Polyéthylène haute densité PEHD	<ul style="list-style-type: none"> - Haute cristallinité - Faible perméabilité - Bonne résistance chimique - Bonne barrière à l'humidité - Bonne barrière à l'oxygène - Très rigide - Sujet à la fissuration sous contrainte environnementale. 	Récipients
Polypropylène PP	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés similaires à celles du PE mais amélioration de la résistance thermique et les propriétés mécaniques - Résistance chimique élevée - Faible résistance à l'oxydation - Fragilité à basse température 	Conteneurs, blisters, films thermoformés, plateaux moulés par soufflage, bouteilles

Polychlorure de vinyle PVC	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne clarté optique - Facile à thermoformer - Mauvaise barrière contre l'humidité et l'oxygène - Candidat nuisible à l'environnement. 	Blisters Films
Polyéthylène téréphtalate PET	<ul style="list-style-type: none"> - Haute résistance - Léger - Excellente résistance - Grande clarté - Bonne résistance chimique - Bonne barrière pour les liquides et les gaz - Les ressources sont limitées. 	Bouteilles
Copolymères d'oléfines cycliques COC	<ul style="list-style-type: none"> - Haute clarté - Haute résistance - Haute transparence - Bonne résistance à la chaleur - Excellente barrière contre l'humidité - Excellentes propriétés électriques - Bonne résistance chimique - Coût élevé. 	Blisters Films
Chlorure de polyvinylidène (PVDC)	<ul style="list-style-type: none"> - Excellente résistance à la vapeur d'eau - Bonne ténacité - Bonne flexibilité - Bonne thermoscellabilité - Bonne résistance chimique 	Blisters Films
Nylon ou polyamide PA	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne résistance à la perforation - Bonne résistance chimique - Stabilité en température - Bonnes propriétés de barrière aux gaz et aux huiles - Excellentes propriétés mécaniques - Sensible à l'humidité. 	Films

Comme conséquence de l'analyse des polymères utilisés pour les différentes formes de dosage, un graphique en pourcentage des matériaux dans les préparations pharmaceutiques sélectionnées est présenté dans la **Figure -36-**. Le diagramme montre que le polypropylène (PP) et le chlorure de polyvinyle (PVC) sont les plus largement utilisés. En analysant les matériaux les plus utilisés pour l'emballage des produits pharmaceutiques, les propriétés suivantes des polymères qui sont nécessaires sont identifiées : clarté produits chimiques, rigidité, force, ténacité, résistance à l'humidité, perméabilité aux gaz, facilité de traitement, polyvalence.

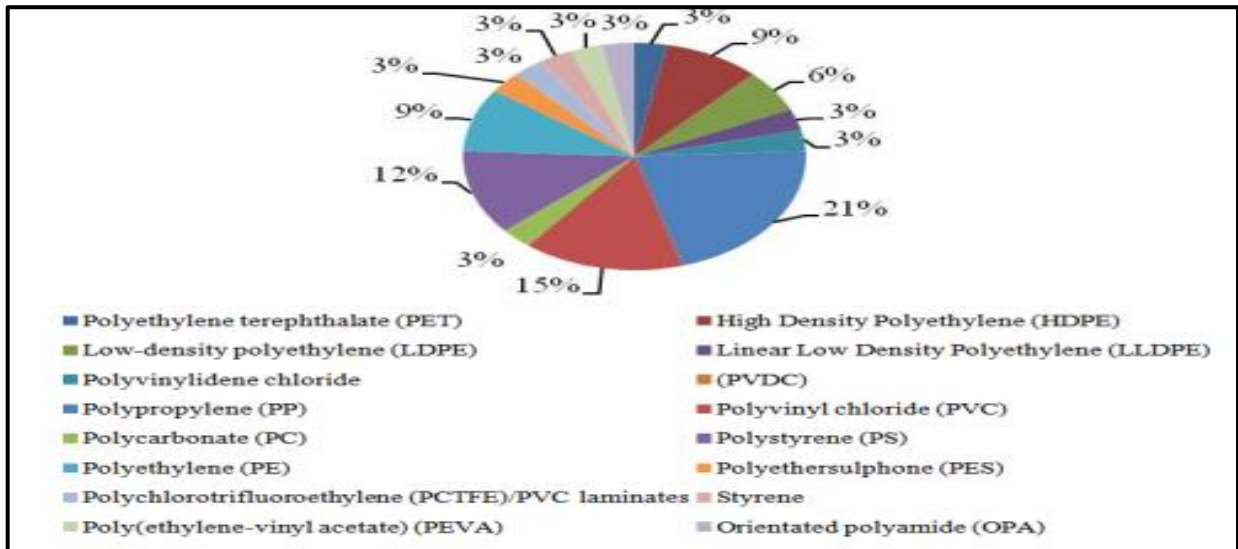


Figure -36- Diagramme de la proportion de matières en pourcentage dans certains préparations pharmaceutiques [36].

Tableau -4- Quelques propriétés des principaux polymères [36].

Le matériau	Clarté	OTR	COTR
PET (Polyéthylène Téréphtalate)	Excellente	75	540
HDPE (High Densité Polyéthylène)	Mauvaise	4000	18000
PVC (Chlorure de polyvinyle)	Bien	150	380
PP (Polypropylène)	Mauvaise	3500	7000
Polystyrène	Excellente	6000	18700

L'O2 et le CO2 représentent le taux de transmission de l'oxygène (OTR) et le taux de transmission du dioxyde de carbone (COTR) en cm³- mil/m²/24h. L'OTR et le COTR sont des mesures de la quantité de gaz qui traverse une substance sur une période donnée. Plus les valeurs sont faibles, plus le plastique est résistant au passage des gaz [36].

CHAPITRE III :
INTERACTION CONTENU-
CONTENANT

I. Généralités sur les interactions contenu-contenant :

Chaque emballage a son propre matériel de conditionnement et celui-ci doit être compatible avec la formulation. Si le matériel de conditionnement et la formulation ne sont pas compatibles l'un avec l'autre, la combinaison du produit et du matériau d'emballage n'est pas recommandée. Le matériau d'emballage primaire doit être idéalement inerte ou ne doit pas avoir d'interaction avec la formulation et, par conséquent, il ne doit induire aucun changement inacceptable dans celle-ci [139].

Les interactions contenu-contenant sont basées sur des phénomènes d'échanges entre les matériaux de conditionnement et les constituants (principes actifs, excipients) en contact avec ce dernier. Une telle interaction inacceptable comprend, sans s'y limiter, l'adsorption, l'absorption, le changement de couleur, la dégradation, l'évaporation, la fuite, la variation du pH, la cristallisation, la précipitation, la lixiviation, la délamination, la perte d'excipients, la contamination microbienne, la diminution d'efficacité ou d'activité, la décoloration du matériau d'emballage, l'augmentation de la fragilité ainsi que la rupture du récipient [25].

Tout médicament est en contact avec un contenant composé de produits chimiques susceptibles d'avoir un impact sur la santé. Le type de matériau, les propriétés physicochimiques du principe actif et la forme pharmaceutique déterminent le potentiel d'interaction. La voie d'administration doit être prise en considération, avec une analyse plus approfondie pour les formes parentérales.

L'évaluation de cette interaction s'appuie sur une bonne connaissance du matériau et de son procédé fabrication. Ces données relatives au matériau couplées à la connaissance du médicament permettent de réaliser une évaluation pharmaceutique de la relation contenant-contenu et de l'éventualité d'une interaction. Lors d'un contact prolongé ou non d'un médicament avec un matériau, les deux aspects les plus critiques sont la qualité et la sécurité.

La qualité est analysée à travers l'étude de stabilité réalisée sur le produit. La sécurité, en partie, analysée à travers les tests de toxicité, en particulier de cytotoxique. L'aspect toxicité apparaît comme le point clef de l'étude de compatibilité contenant-contenu. Dans cet esprit, les tests de migration sont envisageables lorsqu'une interaction est soupçonnée pour

identifier le composant responsable de cette interaction et aider au choix d'un autre matériau, mais n'interviennent pas pour l'évaluation de la sécurité. La publication récente du guideline européen « *Guideline on plastic immediate primary packaging materials* » a révélé la difficulté d'appliquer les exigences réglementaires qui ne sont pas toujours harmonisées au niveau international [140]. **La Figure -37-** représente les différents phénomènes d'interaction entre le contenant et le contenu.

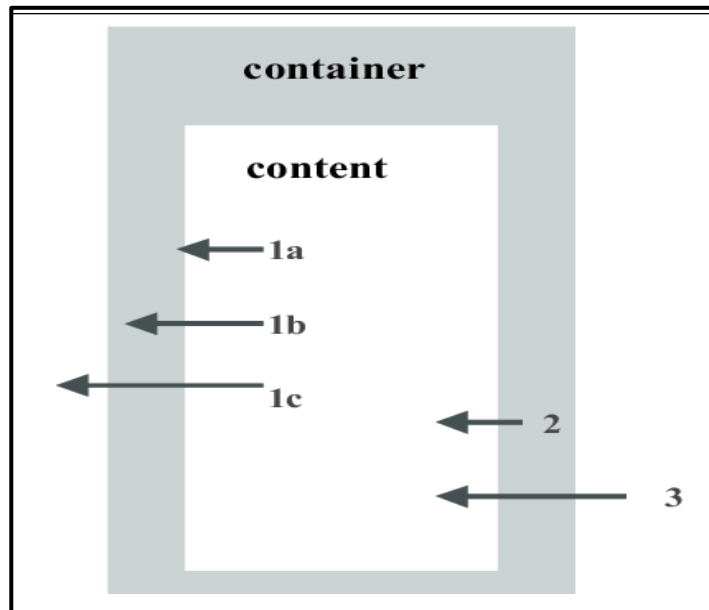


Figure -37- Les différents phénomènes d'interaction contenu-contenant [140].

1. Migration du produit vers le contenant : a) adsorption, b) absorption, c) perméation, 2. Migration du contenant vers le contenu : relargage.
3. Passage du gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant : perméabilité.

II. Aspects théoriques sur les mécanismes d'interaction contenu-contenant :

Les interactions sont basées sur des phénomènes d'échange (**Figure -38-**). La migration est fonction de la solubilité du relargable dans le polymère et de la diffusion du relargable à travers le polymère.

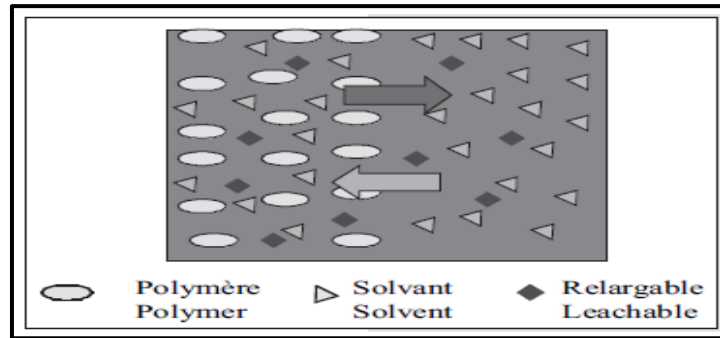


Figure -38- Les phénomènes d'échange [140].

II.1. Solubilité et morphologie :

La solubilité dépend de la morphologie du polymère (**Figure -39-**), de la température et de la structure et du poids moléculaire du relargable. Le polymère peut être amorphe ou semi-cristallin. Les additifs sont solubilisés dans la partie amorphe et insoluble dans la partie cristalline. Les sites cristallins forment une barrière à la migration, il y a donc une plus faible migration dans les polymères semi-cristallins [140].

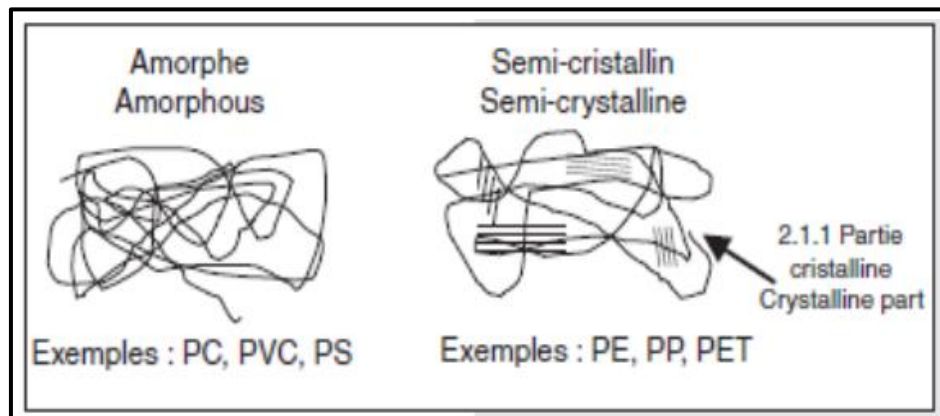


Figure -39- Solubilité et morphologie [140].

Lorsqu'un polymère semi-cristallin est soumis à la température (**Figure -40-**), il y a « fusion » des sites cristallins, ce qui entraîne un accroissement de la solubilité et l'effet « barrière cristalline » diminue.

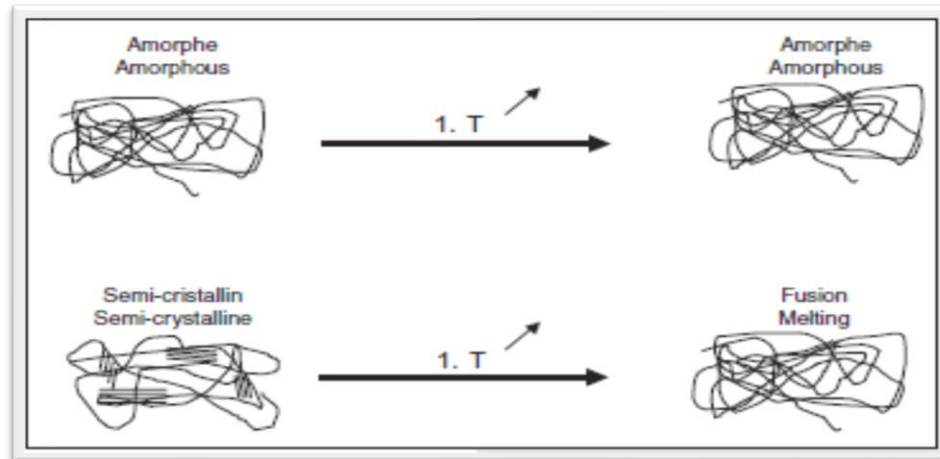


Figure -40- Solubilité et température [140].

Les additifs présents dans le système de conditionnement primaire peuvent également être lixiviés dans la formulation stérile, les gaz protecteurs présents dans l'espace supérieur du récipient peuvent s'échapper du récipient, et l'oxygène atmosphérique, les vapeurs et autres gaz réactifs peuvent pénétrer à l'intérieur du récipient, provoquant une dégradation oxydative et/ou hydrolytique des constituants sensibles [49].

II.2. Les phénomènes d'échange :

II.2.1. Sorption :

Parmi les interactions solides-liquides, la sorption de médicaments implique l'adsorption et l'absorption de médicaments sur la surface interne du polymère et dans la matrice du contenant. La substance qui est attirée par une surface est définie comme l'adsorbat, tandis que la substance à laquelle l'adsorbat est attaché s'appelle l'adsorbant. Par conséquent, un processus de sorption a lieu entre un sorbat (le médicament) et un sorbant (la matière plastique) [49]. Ces deux voies de sorption peuvent entraîner une diminution de la quantité de produit disponible et donc une variation ou perte de l'effet thérapeutique escompté surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Ce problème a été signalé avec des poches et des tubulures en PVC dès les années 80, avec différents médicaments tels que le diazépam, nitroglycérine, warfarine, l'amiodarone, le dinitrate d'isosorbide, et l'insuline. Plus récemment, de nombreuses études ont également mis en évidence des pertes de médicaments lors de la perfusion l'administration avec des cathéters

,poches, tubulures IV en PVC, cette perte est très réduite en comparaison avec les autres matériaux alternatifs (polyéthylène, polypropylène, polyuréthane, verre...) [141].

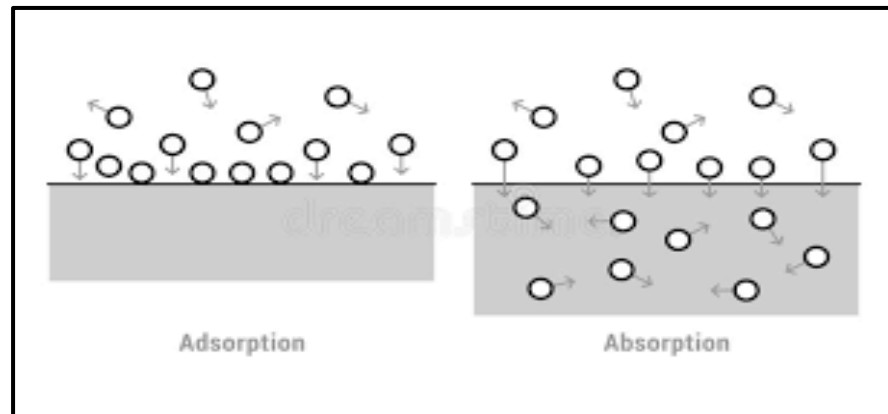


Figure -41- Comparaison entre adsorption et absorption [142].

II.2.2. Adsorption :

L'adsorption est un phénomène se traduisant par la fixation du contenu à la surface du contenant. Le phénomène d'adsorption est caractérisé par une cinétique rapide et l'équilibre est atteint par saturation des sites, accélérée par l'augmentation de la température ou de la concentration initiale. On le retrouve souvent avec les surfaces hydrophobes des matériaux en plastiques pour lesquels les protéines thérapeutiques ont une grande affinité. Par ailleurs, s'il s'agit d'un excipient tel qu'un colorant, l'aspect du contenant peut être altéré (coloration du contenant). Une perte de, tacrolimus, diazépam....etc. a été observée lors des perfusions via les tubulures en PVC [143]. En milieu hospitalier, l'adsorption des médicaments anticancéreux après leur introduction dans des poches en PVC constitue un souci majeur. Une étude a montré que la quantité d'étoposide adsorbée augmente durant sa conservation jusqu'à saturation des sites de liaison. le phénomène suivie par une absorption à l'intérieur du matériau [144].Elle survient avec les principes actifs de nature peptidique ou protéique [145].

II.2.3. Absorption :

L'absorption est le processus par lequel une substance est non seulement retenue à la surface, mais traverse la surface pour se répartir dans tout le corps d'un solide ou d'un liquide[4], en outre c'est la pénétration du principe actif à l'intérieur du matériau après adsorption du médicament en surface du dispositif. Cette interaction survient essentiellement avec les molécules lipophiles et de faible poids moléculaire [145].

En outre, l'absorption possède une cinétique lente et l'équilibre n'est atteint que lorsque la molécule occupe tout l'espace disponible dans le solide. On a un exemple qui concerne un médicament pompé à travers un dispositif d'administration par perfusion, les molécules se répartissent à travers les tubes polymères et la quantité absorbée est difficile à estimer car la concentration du médicament change au fil du temps. Ainsi, on distingue deux techniques de perfusion : la méthode de goutte à goutte et la pompe, elles sont utilisées pour l'évaluation de la sorption du médicament sur les tubes du dispositif d'administration [143].

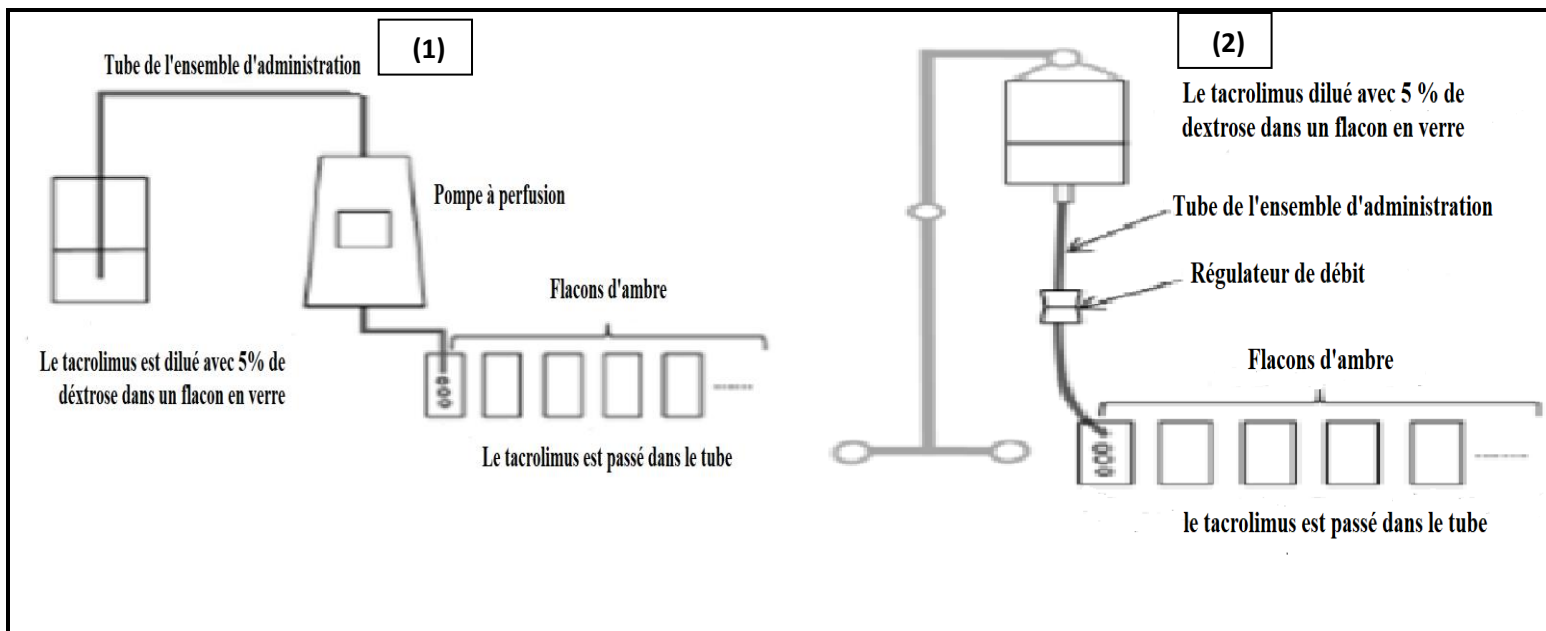


Figure -42- Les deux plans des techniques d'infusion [143].
 1) La méthode la pompe, 2) La méthode de goutte à goutte.

Les résultats de la sorption du tacrolimus sur les tubes du set d'administration en utilisant les méthodes de la pompe et du goutte-à-goutte ont indiqué que la pompe s'est avérée avantageuse par rapport à la méthode du goutte-à-goutte en raison d'un faible débit de tacrolimus, en plus les niveaux de sorption dans les tubes à base de PVC étaient plus élevés que ceux des tubes sans PVC, les tubes à base de polyoléfine présentaient les niveaux de sorption les plus faibles.

Les résultats suggèrent que la méthode de la pompe peut être adoptée pour évaluer la compatibilité des matériaux polymères dans les tubes d'administration des matériaux polymères dans les tubes des kits d'administration. En outre, le polyoléfine, en tant que

matériau alternatif pour les tubes, a un fort potentiel pour minimiser la sorption des médicaments sur les tubes des kits d'administration [143].

Les additifs présents dans les matières plastiques comprennent des plastifiants ajoutés pour réduire la fragilité, des absorbeurs de rayons ultraviolets pour empêcher la dégradation par la lumière, des antioxydants et des lubrifiants peuvent fournir un environnement hydrophobe approprié pour la migration du médicament. Les résidus de monomères et les additifs peuvent s'échapper des matières plastiques finies et sont responsables de la contamination contenu/contenant [27].

II.2.4. Perméation :

La perméation est un phénomène de migration entraînant le passage de substances à travers le matériau de la solution vers le milieu extérieur ou du milieu extérieur vers la solution. C'est rarement observé pour un principe actif, la perméabilité peut, dans des cas très particuliers, se traduire par une évaporation de l'eau de la solution médicamenteuse, entraînant une augmentation de la concentration en principe actif. Mais elle peut également concerner l'entrée de gaz (CO_2 , O_2) qui vont alors pouvoir modifier la stabilité des principes actifs en solution. La perméabilité varie en fonction de certaines conditions parmi ces conditions la température, la perméabilité sera plus importante aussi pour des molécules linéaires ou allongées que pour celles de géométrie sphérique, pour des polymères à l'état caoutchoutique que pour des polymères vitreux, et pour des polymères amorphes que pour des polymères semi-cristallins. Par contre, une augmentation de la taille du perméant entraîne des effets opposés une augmentation de la solubilité et une diminution du coefficient de diffusion.

Les polymères peuvent être considérés comme un réseau de cavités alors la diffusion des molécules de gaz peut se faire par saut d'une cavité à l'autre [146]. La perméation d'un gaz à travers un polymère (sans tenir compte des défauts) se fait en deux étapes, le gaz se dissolvant dans le polymère, puis le gaz dissous diffuse à travers le polymère. La constante de solubilité est la quantité de substance dissoute dans une unité de polymère dans des conditions spécifiques, tandis que la constante de diffusion est la quantité de substance passant à travers une unité de surface d'un plan donné dans le polymère, en une unité de temps pour un gradient de concentration unitaire de substance à travers le plan, on peut montrer que :

$$Q = S \cdot D$$

Q : constante de perméabilité ; **S** : constante de solubilité ; **D** : constante de diffusion

La constante de perméabilité dépend de la solubilité et des caractéristiques de diffusion mais celles-ci peuvent varier en fonction des conditions. Parmi ces conditions la température, la perméabilité sera plus importante aussi pour des molécules linéaires ou allongées que pour celles de géométrie sphérique, elle est également plus importante pour des polymères caoutchoutique par rapport aux polymères vitreux, et pour des polymères amorphes par rapport aux polymères semi-cristallins. Par contre, une augmentation de la taille du perméant entraîne des effets opposés : une augmentation de la solubilité et une diminution du coefficient de diffusion. Cependant, d'une façon générale, la perméabilité dépend beaucoup plus des variations du coefficient de diffusion [147].

II.2.5. Lixiviation :

La lixiviation est la migration de substances du récipient ou des matériaux d'emballage dans le médicament. Un certain nombre de médicaments, ou de composants de leur formulation, provoquent la lixiviation du plastifiant diéthylhexyl phtalate (DEHP) des sacs en PVC dans les solutions intraveineuses, parmi ces médicaments la cyclosporine et le miconazole sont également formulés avec des surfactants lorsqu'ils sont utilisés dans des solutions d'injection, et ceux-ci lixivient également le DEHP des sacs en plastique et des sets d'administration. Pour minimiser l'exposition du patient au DEHP, ces solutions doivent être perfusées immédiatement après leur préparation dans des sacs en PVC [148].

II.2.5.1. Lixiviation et stabilité :

La préoccupation des autorités réglementaires (*FDA*) concernant les substances lixiviables des médicaments est directement liée à la forme posologique particulière et à la voie d'administration [149]. Les produits pharmaceutiques inhalés (par voie orale et nasale) sont les plus préoccupants qui comprennent les aérosols-doseurs, les poudres sèches et les produits à base d'eau, les inhalateurs à poudre sèche les solutions et sprays d'inhalation et les pulvérisateurs nasaux. La *FDA* considère que les substances lixiviables constituent un problème de sécurité pour les produits pharmaceutiques inhalés par voie orale et nasale. Les substances lixiviables sont également préoccupantes pour les injections et les suspensions

injectables, les poudres stériles et les poudres pour injection, les solutions et suspensions ophtalmiques, et les pommades et patches transdermiques. D'autres formes de dosage telles que les liquides et les solides par voie orale sont moins préoccupantes [150].

Outre les risques toxicologiques posés par les substances lixiviables et extractibles, une autre source de problèmes de qualité des produits pharmaceutiques associés aux substances lixiviables est la stabilité, car les substances lixiviables peuvent réagir chimiquement et interagir avec le produit pharmaceutique. Parmi les substances chimiquement réactives les plus courantes, on trouve les métaux de transition, les nucléophiles ou électrophiles réactifs tels que les amines et les aldéhydes [151]. Les principales sources de métaux lixiviables sont les emballages en verre et les équipements en contact avec le produit dans le processus de fabrication, en particulier l'acier inoxydable non passivé.

L'utilisation de flacons en verre ambré a entraîné d'autres problèmes de stabilité : Les niveaux plus élevés de substances lixiviables dans les flacons ambrés ont favorisé l'oxydation du médicament catalysée par les métaux [152]. Les substances métalliques lixiviables dans les formulations liquides peuvent entraîner la formation de complexes insolubles avec la substance active pharmaceutique ou d'autre composant de la formulation. Il a été signalé que les tests de stabilité accélérés à des températures plus élevées ne sont pas forcément révélateurs de ces problèmes, car ces précipités ont tendance à se former et à croître à des températures plus basses selon un processus non linéaire [153].

Les ions aluminium provenant du verre *USP* de type I et de certains emballages plastiques tels que le PEBD et les bouchons en caoutchouc sont la source la plus fréquente de formation de particules. L' Al^{3+} est lessivé et s'accumule en solution à des niveaux allant de 45 ppb à 6 ppm, en fonction de facteurs tels que le pH de la solution et l'autoclavage [154].

Des espèces très réactives telles que les aldéhydes, ont été signalées comme pouvant réagir directement avec des produits pharmaceutiques. Le formaldéhyde peut être formé en quantités infimes en tant que sous-produit de l'oxydation des alcools à chaîne plus longue. Une formulation stérile contenant un produit de développement conditionné dans des flacons en verre avec des bouchons en caoutchouc présentait un produit de dégradation de l'adduit formaldéhyde à des niveaux supérieurs à 2 % après 13 semaines à 30 °C. La source de

formaldéhyde s'est avérée être dans le bouchon en caoutchouc (formé à partir d'un agent de renforcement utilisé dans le bouchon [155]).

L'agrégation des protéines a récemment fait l'objet d'une grande attention de la part de la *FDA* en raison d'un certain nombre d'incidents dans lesquels des problèmes de stabilité ont été causés par des conteneurs.

Les stratégies visant à atténuer le risque de stabilité des substances lixiviables comprennent un examen minutieux du mode de stérilisation et de la sélection. L'utilisation de flacons en verre recouverts de silice, l'utilisation d'un espace de tête *head space* d'azote dans l'emballage, l'utilisation de plastiques et l'inclusion d'agents chélateurs réduiront les effets néfastes des lixiviables sur la stabilité.

L'évaluation des matériaux d'emballage pour les substances extractibles et lixiviables est essentielle pour garantir l'intégrité du produit pharmaceutique, assurer la conformité avec les normes de sécurité telle que le *Code of Federal Regulations (CFR)*, qui stipule que les équipements doivent être construits de telle sorte que les surfaces qui entrent en contact avec les composants des matériaux d'emballage des produits pharmaceutiques ne doivent pas être réactives, additives ou absorbantes au point d'altérer l'innocuité, la qualité ou la pureté de ces derniers au-delà de ce qui est autorisé des exigences officielles ou d'autres exigences établies [156].

III. La stabilité d'un matériel de conditionnement :

III.1. Stabilité des différentes formes pharmaceutiques :

III.1.1. Stabilité des formes solides :

La stabilité des comprimés de carbamazépine (CBZ) a été étudiée *In vitro*. Les comprimés utilisés étaient Tegretol et le générique égyptien Tegral, tous deux présentaient dans un emballage en PVC et le produit allemand Finlepsin distribué dans des flacons de 50 comprimés. La performance *in vitro* a été évaluée par des tests de dissolution, tandis que la stabilité chimique de la CBZ a été évaluée par HPLC cette étude a examiné l'effet de la durée de stockage et de l'emballage sur la performance des comprimés de CBZ.

Bien que les conditions de stockage examinées dans cette étude aient affecté le comportement de désintégration/dissolution de certaines formulations de comprimés de CBZ, elles n'ont pas eu d'effet significatif sur la stabilité chimique de la CBZ. Les comprimés de Tegretol exposés à différentes conditions de stress, dans leur emballage d'origine ou dans des bouteilles après avoir été retirés des bandes, n'ont montré aucun changement significatif dans la performance des comprimés. Pour les comprimés de Tegral, les températures élevées de 50 °C et 60 °C ont favorisé la dissolution. L'échec de la désintégration et la diminution de la dissolution observée avec les comprimés de Tegral exposés à 97 % à 40 °C peuvent conduire à une sous-médication, et par conséquent un échec thérapeutique, car les comprimés ne délivreraient pas la dose prévue pendant leur séjour dans le tractus gastro-intestinal. L'emballage en PVC/aluminium à bandes scellées n'a pas permis de maintenir une performance optimale des comprimés. Pour la Finlepsin, les comprimés ont été affectés à des degrés différents selon leur position dans le flacon. On peut donc conclure que les différences de performance des comprimés *in vitro* et l'ampleur de l'effet du stockage dépendent largement de la formulation, des facteurs tels que la sensibilité à l'humidité des différents excipients utilisés, ainsi que la teneur en humidité, jouant un rôle majeur dans la performance des comprimés [157].

Le modèle impliquant les caractéristiques de transfert de masse des matériaux d'emballage et la stabilité chimique a été utilisé pour caractériser la diffusion de l'eau à travers l'emballage blister en PVC. Il a été constaté que l'effet de la sorption d'humidité sur la résistance à l'écrasement des comprimés dépendait de la formulation et qu'il est nécessaire de prendre en compte les caractéristiques de la formulation lors du choix d'un emballage [158].

Les informations sur la sensibilité à l'humidité des comprimés, ainsi que la perméabilité à l'humidité de l'emballage, ont été utilisées pour développer un modèle physique qui prédit les changements de la résistance à l'écrasement des comprimés dans diverses conditions de stockage et d'emballage. Les prédictions sont décrites comme étant utiles pour établir des protocoles de tests de stabilité à long terme. Elles sont également utiles pour prédire ce que les comprimés stockés dans des emballages sous blister pourraient raisonnablement subir sur le marché où des conditions oscillantes à court et à long terme sont susceptibles de se produire. Les prédictions théoriques et les résultats expérimentaux soulignent l'importance de faire correspondre les caractéristiques de la formulation du dosage

au matériau de l'emballage et aux conditions d'essai, afin de pouvoir choisir de manière plus rationnelle le matériau d'emballage et les protocoles d'essai [159].

Il est connu que le transfert d'humidité à travers les matériaux d'emballage peut affecter les capsules de gélatine dure de deux manières : modification des propriétés de l'enveloppe et modification des propriétés des matériaux chargés dans la capsule (contenu des capsules).

Des études sur les gélules ont récemment examiné les modifications des taux de dissolution et de l'activité de deux marques de gélules d'amoxicilline ; conditionnées dans un emballage blister en PVC (blister en PVC d'une épaisseur de 0,27 mm et film de base en aluminium d'épaisseur 27 μ m) et dans un emballage de type stratifié (l'emballage stratifié est constitué de trois couches : une couche extérieure en laque nitrocellulosique, une couche intermédiaire en film d'aluminium souple et une couche intérieure en polyéthylène). Les deux marques d'amoxicilline stockées à l'extérieur de l'emballage à 76, 80 et 92 % d'humidité relative et à l'intérieur de l'emballage à 92 % d'humidité relative n'ont pas montré de changements significatifs dans les profils de dissolution. Le stockage à 80 et 92% d'humidité relative des capsules des deux marques à l'extérieur de leur emballage a entraîné une perte significative de l'activité de l'amoxicilline. L'emballage de type laminé a offert une meilleure protection que l'emballage blister en PVC et en aluminium. Après 20 semaines de stockage à 92 % d'humidité relative à température ambiante, la perte d'activité de l'amoxicilline n'a été que de 6,4 % pour les gélules emballées dans l'emballage laminé, contre 51,8 % dans l'emballage blister [160].

III.1.2. Stabilité de la forme liquide non stérile :

L'effet des matériaux d'emballage sur la stabilité des émulsions de crème solaire anti rayons ultraviolets (UVA, UVB) et infrarouges après stockage dans différents types de matériaux d'emballage (flacons en verre et en plastique ; tubes en plastique et métalliques) a été rapporté. Les échantillons (émulsions contenant du benzophénone-3, du méthoxycinnamate d'octyle et de la phycocorail) ont été stockés à 10, 25, 35 et 45 °C et des échantillons représentatifs ont été analysés après 2, 7, 30, 60 et 90 jours. Les données ont montré que les émulsions stockées à différentes températures avaient des comportements rhéologiques similaires dans les 3 mois et qu'il n'y avait pas de changements significatifs dans la stabilité physique et chimique des émulsions stockées dans différents matériaux

d'emballage. Les matériaux d'emballage en verre et en plastique ont été jugés adéquats pour le stockage des produits [161].

Des rapports ont montré que la chloroquine se lie au verre mais pas à certains plastiques. Cette information est très importante dans les études de laboratoire où des réductions significatives de la concentration de chloroquine peuvent se produire lorsque le médicament est préparé et stocké dans des récipients en verre [162]. De plus, des solutions tamponnées de chloroquine di phosphate de pH et de concentration variables ont été stockées dans du verre sodique ou borosilicaté. Le stockage dans le verre sodé a montré une diminution de la concentration originale du médicament allant jusqu'à 60 et 97% dans les tubes à essai et les laines de verre, respectivement, tandis que le verre borosilicaté n'a montré aucune perte. Ainsi, le verre borosilicaté doit être utilisé lors du stockage, du dosage ou de la réalisation de tests de sensibilité au paludisme afin d'éviter la perte de chloroquine de la solution [163].

L'oxygène est souvent utilisé comme un défi pour savoir si un médicament particulier est susceptible d'être affecté par la dégradation oxydative. La procédure consiste à stocker le produit pharmaceutique en solution dans des ampoules purgées à l'oxygène, puis à comparer leur vitesse de dégradation avec des solutions similaires stockées sous azote.

Les formulations de médicaments sensibles à l'oxydation peuvent être stabilisées en remplaçant l'oxygène dans les conteneurs de stockage par de l'azote ou du dioxyde de carbone, on peut ajouter un antioxydant ou le choix du récipient doit viser à éviter la présence d'ions métalliques. Dans le cas des produits pharmaceutiques (solution, semi-solide et solide) qui sont photolabiles, la pratique habituelle est de les stocker dans des récipients qui excluent la lumière UV. On pense que l'exposition à la lumière dans cette gamme de longueurs d'onde est la cause la plus fréquente de photodécomposition. Le verre ambré est très efficace pour éliminer ou réduire la photodégradation car il est capable d'exclure la lumière de moins de 470 nm. Les Photolabiles doivent être également conservés dans l'obscurité [149].

III.1.3. Stabilité de la forme liquide stérile :

L'utilisation de seringues préemballées dans le milieu hospitalier est en augmentation en raison des avantages offerts par leur utilisation et de l'intérêt actuel pour les médicaments en doses unitaires. Le conditionnement des produits pharmaceutiques nécessite la prise en

compte de la stérilité et de la teneur en matières particulaires des injections à seringue unique, ainsi que de la compatibilité entre les médicaments et avec les composants de la seringue.

Bien que le conditionnement des seringues en plastique présente un certain nombre d'avantages, le contact entre les récipients en plastique et les médicaments peut présenter un certain nombre de problèmes, tels que la lixiviation, la sorption, la perméation, la réactivité chimique du polymère plastique, et l'altération des propriétés physiques du plastique. Des études ont été menées sur une combinaison de médicaments couramment prescrits (chlorhydrate d'hydroxyzine, chlorhydrate de mépéridine et atropine). Le chlorhydrate de mépéridine et sulfate d'atropine, utilisée comme médicament pré anesthésique, ont été étudié afin de comparer les éventuelles différences de stabilité entre les mélanges stockés dans des récipients en verre et en plastique. Les médicaments combinés ont été stockés dans des seringues en verre et en plastique à 25 et à 30° C pendant une période de 10 jours. Des analyses ont été effectuées à intervalles réguliers tout au long de cette période en utilisant l'examen visuel, la détermination du pH, la spectrophotométrie UV, et la chromatographie en phase gazeuse. Aucune dégradation significative du contenu de la seringue ou apparition de constituants supplémentaires n'a été détectée dans aucune des seringues. Ainsi, le stockage de ces préparations dans des seringues en verre ou en plastique n'a pas donné lieu à des différences significatives dans la stabilité du produit [164].

Un rapport a montré l'influence du type de récipient sur la stabilité de la ceftazidime dans les solutions intraveineuses. Des sacs en polypropylène (PP) et en PVC (100 mL chacun) et des flacons en verre de 100 mL ont été remplis de solutions de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % contenant de la ceftazidine (40 mg) et conservées à 20 et 35 °C. Des échantillons d'un millilitre ont été prélevés dans chaque récipient à 0 et 20 h et analysés. La pyridine (le principal produit de dégradation) a augmenté pendant le stockage, et sa quantité été plus élevée dans les sacs en PVC et en PP que dans les bouteilles en verre pour les deux dilutions. Les solutions stockées dans des sacs en PP ont montré une meilleure stabilité que dans les sacs en PVC. Les bouteilles en verre semblent être le meilleur conteneur pour le stockage de solutions de ceftazidime [165].

La stabilité d'une formulation de solution ophtalmique d'un Uprostone isopropyl (UI) (un composé similaire à la prostaglandine commercialisé sous le nom de Rescula pour le traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert ou d'hypertension oculaire). A été étudiée dans deux types de matériaux

d'emballage : PP et polyéthylène basse densité (PEBD). Les concentrations d'IU et de ses produits de dégradation ont été suivies en fonction du temps. Il a été constaté que la vitesse de disparition du médicament était plus rapide pour la formulation conservée dans des bouteilles en PEBD que pour celle conservée dans des bouteilles en PP. D'autres études ont indiqué que la stabilité inférieure observée avec l'emballage en PEBD était principalement due à la sorption de l'IU sur le matériau d'emballage et, dans une moindre mesure, à la dégradation chimique. La sorption s'est avérée dépendre de la température : L'abaissement de la température réduit la sorption, améliorant ainsi la durée de conservation du produit [166].

L'USP a proposé des limites de taille des grosses particules de globules pour garantir la stabilité physique des émulsions lipidiques injectables, exprimées en pourcentage supérieur à 5 μ m, ou PFAT 5, ne dépassant pas 0,05 % Un mélange de nutriments totaux a été préparé à partir d'une émulsion lipidique commerciale, séparée en des récipients en verre (borosilicate) et en plastique polyéthylène acétate de vinyle (PEAV), puis stocké à température ambiante pendant environ 24 heures. La distribution de la taille des gros globules a été surveillée en continu pour les deux récipients, et la quantité de triglycérides associée à chaque globule a été mesurée par HPLC.

Le pourcentage de globules lipidique de plus de 5 microns de diamètre (PFAT5) pour un mélange d'émulsion dans des récipients EVA a montré une réduction de 75% par rapport à une diminution marginale de PFAT5 dans le récipient en verre. L'extraction des récipients a montré que la quantité de triglycérides associée aux surfaces en EVA augmentait régulièrement avec le temps d'exposition à l'émulsion, tandis que le verre présente une teneur en triglycérides significativement plus faible que l'EVA. Les mesures gravimétriques ont confirmé que les conteneurs EVA ont gagné une masse significative pendant l'exposition à l'émulsion [167].

Ces dernières années, un intérêt considérable a été porté à l'utilisation clinique de la nitroglycérine intraveineuse pour le traitement de l'infarctus du myocarde et pour la chirurgie à cœur ouvert. Dans son utilisation intraveineuse, la perte du médicament dans les sacs en PVC a été identifiée comme un problème et a été caractérisée comme un processus d'absorption contrôlé par diffusion ayant une demi-vie d'absorption fractionnée de 3,2 heures à 30°C [168].

Récemment, un modèle décrivant la perte de la nitroglycérine de la solution dans les sacs en plastique comme une adsorption rapide sur la surface du plastique suivie d'une répartition dans le plastique a été proposé. Le mécanisme de perte de la nitroglycérine stockée dans des récipients en plastique et en verre a été étudié à partir d'une approche d'équilibre cinétique. Les données ont montré que la nitroglycérine était retirée de la solution aqueuse par le matériau du récipient en plastique par le biais d'un processus d'absorption. La perte de nitroglycérine de la solution aqueuse ne s'est pas produite par hydrolyse puisque les solutions stockées dans des récipients en verre à un pH de 5,7 et à 35°C ont conservé leur activité pendant au moins 48 heures : Le taux d'adsorption peut être beaucoup plus rapide que le taux d'absorption, ce qui a pour conséquence que toute adsorption peut être masquée [169].

Une enquête a été menée pour définir la cinétique et le mécanisme de l'interaction entre divers médicaments et les poches de perfusion en plastique et pour développer des critères qui peuvent être utilisés dans la prédiction de telles interactions. Le comportement de sorption de la warfarine sodique, de diverses benzodiazépines et d'autres médicaments avec des poches de perfusion en PVC a été examiné.

La sorption de certains composés par des poches de perfusion en PP a également été étudiée. La cinétique de sorption de la warfarine et du diazépam peut être expliquée par un modèle de diffusion dans lequel la perte de médicament est déterminée principalement par la diffusivité du composé dans la matrice plastique. La vitesse et l'étendue de la sorption de la warfarine ont montré une dépendance au pH qui peut être interprétée en termes d'ionisation du médicament. Seule la forme non ionisée a été absorbée. La sorption des composés par les poches de perfusion en PP était insignifiante, sauf pour le médazépam, hautement lipophile. Les poches en PP avérée donc plus stable que les poches en PVC [170].

Les médicaments à administrer par voie parentérale qui sont instables dans l'eau sont souvent formulés sous forme de solides à reconstituer. Ces médicaments peuvent être présentés dans des flacons ou dans des cartouches à deux compartiments, avec la poudre d'un côté et le diluant de l'autre. Les bouchons en caoutchouc sont utilisés comme matériau de conditionnement primaire en raison de leurs propriétés uniques, telles que l'élasticité pour le perçage et l'auto-étanchéité qui est maintenue dans des conditions de lyophilisation.

Pendant le stockage, les fermetures en caoutchouc sont en contact intime avec le contenu des flacons et constituent une source potentielle de contamination du produit (Perte

de particules, migration des benzothiazoles, lixiviation des ions métalliques, des antioxydants et des oligomères, de l'huile de silicone, du soufre et de la cire de paraffine.....) [160]

IV. Impact du conditionnement sur la stabilité des produits

pharmaceutiques :

Le but des tests de stabilité est d'étudier les changements du produit pharmaceutique (avec et sans système de fermeture du récipient) sous l'influence de divers risques tels que la température, l'humidité et la lumière, et d'établir une durée de conservation pour le produit et de recommander des conditions de stockage. En général, l'adéquation de l'emballage dépend de quatre attributs : protection, sécurité, compatibilité et performance. Les premières lignes directrices sont données pour l'évaluation du contenant ou des matériaux de l'emballage : tests physico-chimiques et biologiques pour évaluer les bouteilles en verre et en plastique, les fermetures métalliques, les fermetures élastomères, les matériaux flexibles et les blisters, les composants des seringues et les emballages d'aérosols. Deuxièmement, des lignes directrices sont disponibles pour les études de stabilité pour caractériser les effets du composant de l'emballage sur le produit [160].

La stabilité d'un produit pharmaceutique peut être définie comme l'aptitude d'une formulation particulière dans un conteneur spécifique, à rester dans son état physique, chimique, microbiologique, thérapeutique, toxicologique, de protection et d'information [171].

Les formulations emballées dans les composants d'emballage respectifs doivent être stables tout au long de leur durée de conservation. Si un matériau d'emballage n'est pas choisi correctement, il peut potentiellement être toxique à la formulation [148].

Des exemples d'étude de stabilité des produits pharmaceutiques avec comparaison entre les différentes qualités d'emballage, ont été réalisées, afin de clarifier l'importance et l'efficacité de conteneur. Il est clairement indiqué que pour un produit pharmaceutique tel qu'une injection, une inhalation, un produit ophtalmique ou un produit transdermique, une étude complète doit être réalisée d'analyse complète sur le composant de l'emballage afin de déterminer quelles sont les espèces chimiques (et leurs concentrations) qui peuvent migrer

dans la forme pharmaceutique. Une évaluation toxicologique des substances extraites est faite pour déterminer le niveau d'exposition sans danger, via la voie d'administration spécifiée sur l'étiquette.

Lorsque le composé lessivé est un électrolyte, il peut affecter la force ionique de la solution et, par conséquent, la vitesse de dégradation de la substance, ainsi que la vitesse de dégradation du médicament. Les formes pharmaceutique liquides qui sont des systèmes dispersés (nanoparticules et micelles, suspensions et émulsions) contiennent souvent des agents de conservation qui sont des esters méthyliques, éthyliques, propyliques et butyliques de l'acide para-hydroxybenzoïque par exemple (Paraben) dans diverses combinaisons. Un exemple typique est celui des suspensions d'antiacides qui ont une valeur de pH élevées qui rendent les esters des conservateurs sensibles à l'hydrolyse [172].

La sorption de la nitroglycérine par les polymères thermoplastiques et la stabilité des comprimés de nitroglycérine moulés dans un emballage sous blister ont été étudiés. Les polymères étudiés varient grandement dans leur affinité pour la nitroglycérine, l'ordre d'affinité décroissant étant le suivant ; les vinyliques > le polyéthylène basse densité > les ionomères > le polyéthylène haute densité.

Avec un choix approprié d'emballage, les comprimés moulés de nitroglycérine stabilisés avec de la povidone ont conservé une stabilité acceptable pendant deux ans à 26 °C lorsqu'ils étaient conditionnés en bandes sous forme de doses unitaires. La povidone a accéléré la décomposition de la nitroglycérine ; à haute température, cette décomposition est un facteur significatif de la stabilité des comprimés contenant de la povidone [173].

Une autre étude de stabilité des médicaments à été faite, avec des conteneurs en polyéthylène basse densité (PEBD) en comparaison avec des bouteilles en verre et des sacs en chlorure de polyvinyle (PVC) en ce qui concerne les effets d'adsorption des médicaments antinéoplasiques. Les conteneurs de perfusion ont reçu des doses thérapeutiques des neuf médicaments cytotoxiques courants : carboplatine, carmustine, cytarabine, dacarbazine, fluorouracil, gemcitabine, melphalan, méthotrexate et vinorelbine. Une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 % et du dextrose à 5 % ont servi de solutions de perfusion. Les récipients ont été conservés à température ambiante ou à 4°C, à l'abri de la lumière, pendant des périodes allant jusqu'à 168 h. La turbidité, le changement de couleur et la cristallisation visible n'ont pas été observés. Des échantillons ont été prélevés à différents intervalles de

temps et la teneur en médicament a été déterminée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Les préparations de carmustine n'ont montré aucun phénomène d'adsorption lorsqu'elles ont été conservées dans du PEBD ou dans du verre à 4°C. A température ambiante dans le PEBD, une légère diminution de la concentration due à l'adsorption a été observée. Cependant, la perte de médicament dans les sacs en PVC était plus importante. La dacarbazine et le melphalan ont montré des diminutions de concentration qui étaient indépendantes du type de matériau du récipient. Les autres agents analysés n'ont montré aucune perte de médicament. En conclusion, les médicaments étudiés étaient stables dans les trois types de conteneurs, avec une meilleure stabilité dans les bouteilles en verre, suivies du PEBD et du PVC [174].

La délamination du verre est un phénomène rencontré dans l'industrie pharmaceutique lorsqu'une solution ou une suspension injectable (parentérale) est incompatible avec le flacon en verre, entraînant la génération de fin couche appeler lamelle ou « flocons de verre », Le terme "délamination" n'apparaît que dans le contexte pharmaceutique et a été décrit dans plusieurs études publiées. L'objectif de ces études historiques était d'évaluer l'impact de la chimie du verre sur le produit pharmaceutique, en évaluant des facteurs tels que les variations de pH, la teneur en matières extractibles et la production de flocons de verre [175]. Ce dernier point est particulièrement problématique dans les produits parentéraux, où l'apparition de particules étrangères visibles est inacceptable. Du point de vue de la science des matériaux, il faut comprendre l'interaction physicochimique de la solution avec le verre pour minimiser, voire prévenir, l'apparition de la délamination du verre dans les produits pharmaceutiques, l'objectif de ces études et aussi d'examiner les changements chimiques qui se produisent à l'interface verre-liquide dans les flacons qui présentent des signes visuels de délamination du verre, ainsi que de décrire les facteurs qui contribuent à ce phénomène [176].

Cependant, une délamination peut se produire lorsque la solution aqueuse de médicaments entre en contact avec la surface du verre. Il a également été observé que le manque de formabilité de la surface du verre produit un effet significatif sur la stabilité des médicaments qui sont formulés sous forme de solutions aqueuses.

Une étude a montré que les récipients en verre influencent négativement sur la stabilité des médicaments en solution. Cette étude a mis en évidence, que la dégradation du

médicament se produit en raison de l'interaction du médicament avec les surfaces de verre délaminiées à l'intérieur du récipient en verre [177].

IV.1. Impact de la photo-dégradation et de l'humidité sur la stabilité :

De nombreux principes pharmaceutiques actifs se dégradent lorsqu'ils sont exposés à la lumière ultraviolette (UV). Ce phénomène est appelé photo dégradation des médicaments. La présence de groupes fonctionnels spécifiques dans la plupart des polymères, tels que les cycles carbonyles et aromatiques, est susceptible d'absorber les radiations UV. De plus, l'absorption des rayons UV entraîne également une modification des propriétés physiques et chimiques des récipients en plastique, ce qui affecte ensuite la stabilité des médicaments dans les formulations. Des agents opacifiants sont généralement ajoutés aux récipients en plastique pour empêcher la photo dégradation des médicaments sensibles à la lumière. Le laminage des récipients en plastique par des feuilles d'aluminium et l'utilisation de matériaux d'emballage secondaires résistants à la lumière sont d'autres options pour prévenir la photo dégradation [55].

Certains médicaments comme l'indométhacine, l'imipramine et la thyroxine, la nifédipine, la riboflavine, les nitroprussides, les fluoroquinolones comme l'ofloxacine (dans les pommades) subissent une dégradation à l'exposition au soleil.

Ces types de médicaments, s'ils sont conservés dans des récipients en verre, subissent une décoloration et une dégradation pendant leur durée de conservation. Les récipients en verre ont tendance à absorber la lumière visible ainsi que les ultraviolets. Dans ce cas, le récipient doit avoir la propriété d'empêcher la lumière de passer à travers la surface. Le verre de couleur ambrée est préféré à verre simple afin d'éviter la photo dégradation. Les médicaments tels que la doxorubicine (anticancéreux) subissent une photo dégradation dans les récipients en verre transparent mais on peut l'éviter en utilisant du verre de couleur ambré. Le verre de couleur ambré n'empêche pas toujours la photo dégradation. Des médicaments tels que l'adrénaline peuvent être facilement dégradés dans des verres ambrés. Dans de tels cas, les récipients en plastique sont plus préférés aux récipients en verre coloré [55].

L'étude des caractéristiques de principe actif de médicament joue un rôle primordial dans le choix de matériaux d'emballage compatible avec lui afin d'obtenir la stabilité du produit pharmaceutique face aux agents extérieurs de température et d'humidité ... etc.

Le modèle impliquant les caractéristiques de transfert de masse des matériaux d'emballage et la stabilité chimique a été utilisé pour caractériser la diffusion de l'eau à travers des emballages blister en chlorure de polyvinyle. Il a été constaté que l'effet de la sorption d'humidité sur la résistance à l'écrasement des comprimés dépend de la formulation et qu'il est nécessaire de prendre en compte les caractéristiques de la formulation lors du choix d'un emballage [159].

Les informations sur la sensibilité à l'humidité des comprimés, ainsi que la perméabilité à l'humidité de l'emballage, ont été utilisées pour développer un modèle physique qui prédit les changements de la résistance à l'écrasement des comprimés dans diverses conditions de stockage et d'emballage. Les prédictions sont décrites comme étant utiles pour établir des protocoles de tests de stabilité à long terme. Elles sont également utiles pour prédire ce que les comprimés stockés dans des emballages sous blister pourraient raisonnablement subir sur le marché où des conditions oscillantes à court et à long terme sont susceptibles de se produire. Les prédictions théoriques et les résultats expérimentaux soulignent l'importance de faire correspondre les caractéristiques de la formulation compatibles au matériau d'emballage et aux conditions d'essai, afin de pouvoir choisir de manière plus rationnelle le matériau d'emballage et les protocoles d'essai [178].

V. La toxicité d'un matériau de conditionnement :

Les matériaux d'emballage qui sont en contact direct avec le produit pharmaceutique peuvent entraîner une contamination du lieu où ils sont entreposés pour le stockage ou l'élimination, cette contamination peut mettre en danger la vie des êtres humains et des animaux. La contamination de l'air peut conduire à différentes maladies graves. Contrôler cette contamination devient un défi majeur dans le monde d'aujourd'hui [179].

Certains composants s'échappent du matériau d'emballage peuvent avoir une nature génotoxique, ce qui crée à nouveau des problèmes de sécurité pour les patients. Cette

lixiviation est une préoccupation cruciale pour la sélection appropriée du matériau d'emballage primaire, car c'est le seul composant en contact direct avec le produit pharmaceutique. La sélection ou la finalisation du matériau d'emballage primaire le plus sûr est une tâche difficile [46].

Les systèmes de conditionnement des formulations stériles doivent être conçus de manière à ne permettre aucune contamination pendant la durée de conservation du produit [180]. Les formulations injectables doivent être emballées dans un matériau d'emballage bien fermé et ne doit pas être exposée à l'environnement à tout moment, car ils sont très sensibles à la contamination externe. Les composants de l'emballage peuvent être donc la source cruciale de cette contamination pendant le stockage. De ce fait, elles doivent être capables de maintenir la stérilité tout au long de la durée de conservation. Par ailleurs, la migration des composantes de l'emballage à travers le médicament présente des problèmes néfastes sur la santé des patients. En 2004, des migrants retrouvés dans les seringues pré-remplies de l'érythropoétine (Eprex®) ont été rapporté. Le polysorbate 80 est un agent tensioactif efficace utilisé pour minimiser l'agrégation des protéines, a été considéré comme la cause d'une interaction médicament-caoutchouc. L'interaction a donné lieu à un relargable qui n'a été trouvé que dans les produits pharmaceutiques scellés avec un bouchon en caoutchouc non enduit. Ces migrants agissent comme un adjuvant et stimulent la formation d'anticorps anti-érythropoïétine qui conduisent à l'aplasie des globules rouges [181].

Parmi les phénomènes qui touchent à la sécurité de la formulation c'est principalement la délamination du verre qui est en contact avec la formulation. C'est l'un des problèmes potentiels de qualité des formulations parentérales stériles. Par exemple, un pH élevé a le potentiel de lixivier les composants du verre pendant le stockage. Les formulations liquides conditionnées en particulier dans des récipients en verre sont susceptibles d'entraîner la lixiviation de certains composants de la partie en contact avec le verre, ce qui pose des problèmes de sécurité pour le patient qui est l'utilisateur final de la formulation. Dans de nombreux cas, les composés lessivés font partie du groupe de matières premières utilisées pour la fabrication du verre. Des rappels de tel produit pharmaceutique génère des pertes importantes économiques pour l'industrie pharmaceutique, et notamment dans le secteur des produits biologiques, dont le coût est élevé. Les flacons de verre détachés pourraient potentiellement entraîner des problèmes de santé en cas d'injection intraveineuse, ils peuvent

provoquer des embolies ou des atteintes vasculaires, lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée des granulomes et une inflammation locale.

Des flacons de sulfate d'amikacine injectable, contenant 500 mg/2mL (250 mg/mL) et 1 gramme/4mL (250 mg/mL) sont rappelés en raison de la présence possible de particules de verre. L'administration d'une particule de verre, si elle est présente dans un médicament intraveineux, peut entraîner une irritation ou un gonflement local en réponse à la matière étrangère. Des résultats potentiels plus graves pourraient inclure l'obstruction et la coagulation des vaisseaux sanguins, ce qui pourrait mettre la vie en danger si un organe critique est touché [182].

La *FDA* a informé les professionnels de la santé que des lots spécifiques d'érythropoetine alfa ont été rappelés en raison de la détection possible de fines lamelles de verre dans les flacons contenant le produit. La notification a été faite sous la forme de lettres de rappel contenant des instructions pour retourner le produit référencé au fournisseur de services de retour de marchandises.

L'avertissement met en garde contre les effets indésirables graves qui peuvent survenir. Les particules administrées par voie intraveineuse peuvent provoquer des événements emboliques, thrombotiques et autres événements vasculaires, y compris des phlébites. L'injection sous-cutanée du médicament contaminé peut entraîner un granulome à corps étranger, des réactions locales au site d'injection et une immunogénicité accrue. L'érythropoetine alfa est indiquée dans le traitement de l'anémie associée au traitement du VIH, à l'insuffisance rénale chronique et à la chimiothérapie. L'interaction entre le médicament et les flacons en verre pendant la durée de conservation peut avoir entraîné la présence de particules de verre dans le produit [183].

Des lots de Bromure de Vécuronium pour injection contenant des particules identifiées comme étant du verre. L'administration d'une particule de verre, si elle est présente dans un médicament intraveineux, peut entraîner une irritation ou un gonflement local en réponse à la matière étrangère. Des résultats potentiels plus graves pourraient inclure l'obstruction et la coagulation des vaisseaux sanguins, ce qui pourrait mettre la vie en danger [184].

Certaines substances stockées dans ces récipients ont une action de lixiviation sur l'aluminium présent dans le verre, les sels peuvent relâcher l'aluminium du verre. Une étude a

était faite sur cette interaction, la présence d'aluminium comme contaminant dans les solutions de NaCl et KCL, d'albumine, d'héparine et de glucose des produits pharmaceutiques pourrait être liée au contact de ces produits avec l'aluminium lorsqu'ils sont stockés dans des récipients en verre. Les résultats de l'analyse de l'héparine, de l'albumine et principalement du glucose ont montré que le verre pourrait être le principal responsable de la forte contamination de ces produits, et le temps de stockage est un facteur supplémentaire dans l'augmentation de la contamination par l'aluminium, surtout chez les enfants et les nouveau-nés [154].

On cite également les poches de sang qui permettant de conserver les cellules sanguines avant d'être transfusées au patient sont en chlorure de polyvinyle (PVC) avec plusieurs produits toxiques dont des phtalates qui se retrouvent dans le sang des patients à cause de la transfusion. Afin de réduire ce risque, des chercheurs souhaitent supprimer les phtalates. Les poches de sang sont composées de DEHP, un phtalate, qui permet de rendre les poches plus flexibles. Le DEHP est également présent, dans le matériel médical de perfusion, les cathéters, les sondes de dialyse, les canules ... Le DEHP se retrouve ensuite dans le corps des patients. Ce composé est pourtant nocif car il entraîne des perturbations pour la reproduction avec une diminution de la fertilité (toxicité pour les testicules, et désordre hormonal chez les femmes) [145]. Le métabolisme des phtalates est largement étudiés chez l'animal, les phtalates sont des produits stables et d'une grande liposolubilité. Bien absorbés par voie orale et par voie pulmonaire, l'absorption cutanée est quasiment inexistante. Dans l'organisme, la distribution est rapide vers les poumons, la rate, les tissus adipeux et plus particulièrement vers le foie. Il n'y a pas d'accumulation de la molécule dans l'organisme du fait de sa demi-vie d'élimination courte et variable selon les espèces animales. Sa pharmacocinétique se présente sous la forme d'un modèle bi-compartimental avec une deuxième phase d'élimination assez longue qui s'explique par l'existence d'un cycle entéro-hépatique. Les études chez l'animal montrent que le DEHP subit une hydrolyse enzymatique en mono (ethylhexyl) phtalate (MEHP), son métabolite principal, avec libération d'un alcool primaire le 2-ethylhexanol (2-EH), qui s'oxyde secondairement en acide 2-ethylhexanoïque (2-EHA). L'activité hydrolytique est assurée par des enzymes pancréatiques (lipases) et plasmatiques (estérases). Le 2-EHA est aussi un métabolite actif toxique [185].

L'utilisation des phtalates a pourtant diminué dans les centres de santé avec des tubulures sans phtalates. Mais, il est toujours présent dans les poches de sang. En juillet 2015,

le DEHP a été interdit dans les tubulures des services de maternité, néonatalogie et pédiatrie. Deux autres phtalates, le DBP et le BBP, vont également être interdits prochainement. Face aux interdictions futures, les scientifiques ont développé de nouveaux plastifiants (DNBP, BTHC, TOTM ...), dont la nocivité n'est pas connue à ce jour [186].

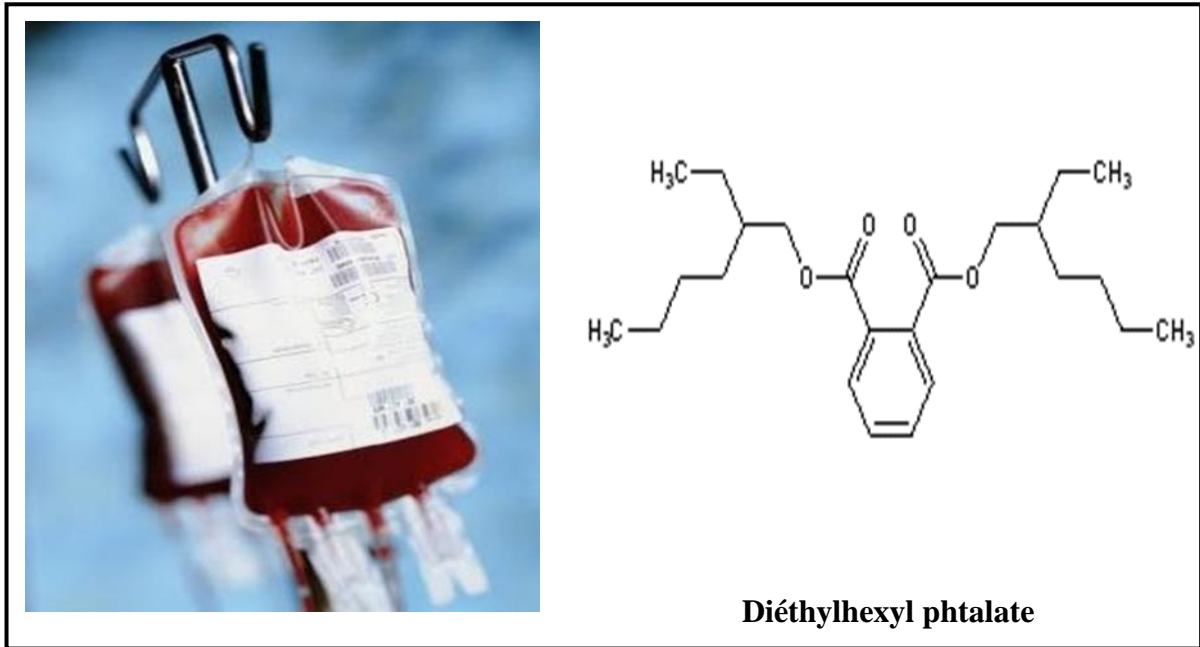


Figure -43- Poche à sang [187].

Figure -44- Structure chimique de DEHP [188].

Concernant les extractibles ou relargables qui ne sont pas couverts par les guides ICH, en fonction de leur concentration, une évaluation toxicologique est nécessaire pour statuer si ces composés présentent un risque réel pour le patient et définir les seuils acceptables dans le médicament. L'analyse toxicologique ne doit pas se limiter aux tests de toxicité aiguë, chronique et subchronique (DL50 relative à la voie d'administration du médicament), certes les indicateurs de la classe de la substance sont considérables, mais doivent également être intégrés des données issues de la littérature concernant le potentiel cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction.

En fonction de la typologie du risque toxicologique identifié et du mode d'administration, deux possibilités sont trouvées pour les impuretés à potentiel cancérigène ou mutagène, Institut de recherche sur la qualité des produits a fixé la limite de toxicité à 0,15 µg/jour pour la voie nasale ou inhalée ainsi que pour les substances hautement cancérigènes et à 1,5 µg/jour pour les autres voies d'administration. Pour les substances ne présentant pas de risque oncogène ou mutagène avéré, le SCT a été défini indépendamment de la forme

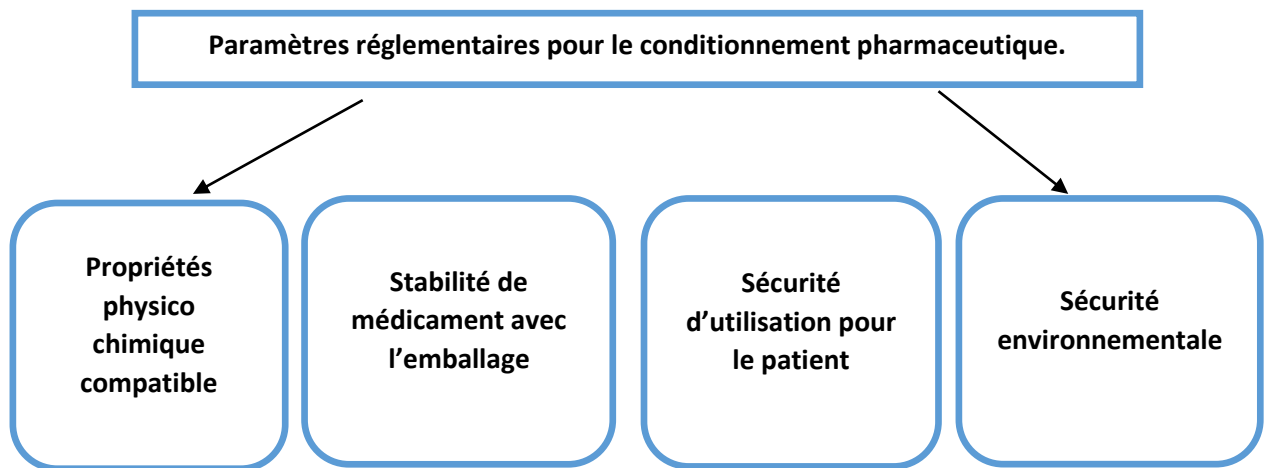
galénique, par défaut, à 1,5 µg/jour pour chaque impureté pour prendre en compte les composés pour lesquels aucune information toxicologique n'était disponible [189].

CHAPITRE IV :
ASPECT REGLEMENTAIRE DE
CONDITIONNEMENT
PHARMACEUTIQUE

I. Introduction :

Les matériaux de conditionnement des produits pharmaceutiques jouent un rôle crucial dans la commercialisation des formulations dans un marché réglementé. Il est obligatoire que les matériaux de conditionnement soient conformes aux recommandations et orientations réglementaires respectives. Les organismes de réglementation surveillent de près la qualité de ces matériaux d'emballage et, en fin de compte, des produits pharmaceutiques en s'assurant de l'adhésion du fabricant respectif aux bonnes pratiques de fabrication. La non-conformité de ces recommandations et directives réglementaires entraîne une dégradation de la qualité du produit pharmaceutique et, par la suite, le retrait du médicament du marché respectif [13].

Les composants de l'emballage de tout produit pharmaceutique jouent un rôle presque similaire à celui de la peau dans le corps humain. Les produits pharmaceutiques doivent être administrés à l'utilisateur prévu, à la dose et par la voie d'administration requises[190]. Les composants de l'emballage ont un impact majeur sur l'identification, la délivrance de la dose et la facilité d'administration du produit pharmaceutique. Voici quelque paramètre réglementaire pour le conditionnement pharmaceutique [13].



Dans le cadre du dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché, les études d'interactions entre le conditionnement primaire et le médicament sont requises de manière à apporter la preuve que des relargables potentiellement toxiques issus du contenant, quelle que soit sa nature, ne seront pas administrés au patient. Contrairement aux contenants en verre qui sont, dans la plupart des cas, relativement "neutres" par rapport aux produits, les composants en plastique (seringues, flacons, blisters) ou en élastomère (bouchons, joints de pistons), en contact direct avec les produits, sont moins inertes et présentent plus de risque

de relargage. Différentes lignes directrices réglementaires européennes et américaines définissent les informations nécessaires à produire pour la qualification des articles de conditionnement. En complément à ces textes, les pharmacopées spécifient les caractéristiques des différents polymères couramment utilisés ainsi que les tests à réaliser pour justifier de leur compatibilité avec les produits [191].

Il existe un grand nombre d'exigences réglementaires sur les emballages pharmaceutiques. Les pharmacopées, les réglementations BPF, les lignes directrices de la *FDA*, et autres directives réglementaires. Il faut souligner que l'emballage préserve la stabilité et la qualité des médicaments et les protège contre toutes les formes d'altération et de falsification.

Pour un médicament, les études d'interactions contenant-contenu sont des éléments parmi d'autres à fournir dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Puis, après AMM, toute modification touchant le conditionnement peut nécessiter également de fournir des informations aux autorités dans le cadre des variations. Des textes réglementaires pharmaceutiques sont disponibles en Europe (*EMEA-CPMP*, Pharmacopée européenne) et aux États-Unis (*FDA-CDER, USP*). Aujourd'hui il n'y a pas de réglementation spécifique et précise issue d'*ICH (International Conference on Harmonisation)* s'appliquant dans les trois régions : Europe, Amérique du Nord et Japon [192].

II. Exigences réglementaires :

Les exigences réglementaires concernant le médicament et son conditionnement primaire sont issues des domaines pharmaceutique et alimentaire. Elles déterminent un niveau élevé de qualité et permettent de maîtriser les risques de toxicité. Ces exigences s'appliquent à différentes étapes de la vie du médicament :

- Au cours du développement lors du choix du conditionnement (compatibilité, stabilité du produit et le cas échéant impact d'un traitement type stérilisation).
- Au cours de la fabrication lors de la vérification de la conformité des récipients et fermetures aux monographies en vigueur (pharmacopées ou internes).
- Au cours de toute modification touchant le conditionnement et susceptibles d'impacter sur la qualité et l'innocuité du médicament [192].

Elles sont principalement de deux types :

- ✓ **Informationnel** : des informations sur le conditionnement, indépendamment de son utilisation, doivent être disponibles et fournies aux autorités le cas échéant : la description du packaging, sa composition, les adresses des fournisseurs/transformateurs, leur engagement et certificats de conformité aux pharmacopées ou à la réglementation alimentaire. Aux États-Unis, ces informations font l'objet d'un *DMF (Drug Master File)* qui, s'il résout les problèmes de confidentialité, prive l'exploitant d'éléments précieux pour mener à bien certaines études expérimentales [192].

- ✓ **Expérimental** : des études spécifiques justifiant du choix du conditionnement peuvent être nécessaires. Le type et l'étendue des études sont liés aux risques potentiels d'altération de la qualité et de l'innocuité du médicament. La vérification de la compatibilité physique et chimique entre le médicament et son conditionnement pendant sa durée d'utilisation sera effectuée au cours du développement de principes ou lors de modifications ultérieures. Il s'agit là des interactions contenant-contenu proprement dites. Ces études ne sont pas régies par des textes réglementaires explicites car elles sont adaptées aux risques. Dans certains cas ces risques sont inexistantes et aucune démonstration de compatibilité ne sera nécessaire [192].

Selon la Pharmacopée européenne (3.2.2), la compatibilité est réalisée sur un « échantillon type » afin de :

- S'assurer qu'il ne se produit pas de changement préjudiciable à la qualité de la préparation.
- Vérifier l'absence de tout changement des caractères physiques.
- Evaluer les pertes ou les gains éventuels par suite de la perméabilité du récipient.
- Rechercher des modifications du pH.
- Evaluer des modifications pouvant intervenir sous l'action de la lumière, essais chimiques et, dans les cas appropriés, essais biologiques.

Le fabricant du produit devra s'assurer que le récipient est, en tous points, conforme à l'échantillon type : même composition, mêmes conditions de fabrication (y compris stérilisation éventuelle). L'importance du risque est fonction de la forme pharmaceutique et

de la voie d'administration. Le **Tableau -5-** , issu de la guideline américaine [193], donne un aperçu des niveaux de risque. Les exigences réglementaires seront proportionnelles au degré supposé d'interaction entre le contenant et le contenu.

Tableau -5- degré d'interaction avec l'emballage pour des classes communes de produits pharmaceutiques [192].

Degré d'interaction associé à la voie d'administration	Probabilité d'interaction entre le composant de l'emballage et la forme posologique		
	Élevé	Moyen	Faible
Très élevée	Aérosols et solutions par inhalation, injections et suspensions injectables	Poudres stériles et poudres pour injection, poudres pour inhalation	
Élevée	Solutions et suspensions ophtalmiques, pommades et patchs transdermiques, aérosols et sprays nasaux		
Faible	Aérosols topiques et linguaux, solutions et suspensions orales	Poudres topiques, poudres orales	Comprimés et capsules orales (gélatine dure et molle)

III. Les textes réglementaires :

Des textes réglementaires pour les domaines pharmaceutique et alimentaire s'appliquant aux conditionnements primaires du médicament sont disponibles :

- ✓ En Europe : lignes directrices de l'EMA-CHMP, Pharmacopée européenne et pharmacopées des États membres.
- ✓ Aux États-Unis : FDA, *Guideline for Industry*, CDER, FDA, *Code of Federal Register*, Pharmacopée américaine.
- ✓ Au Japon : (Pharmacopée japonaise) normes internationales : ICH, ISO.

Le Tableau -6- : répertorie les références des principaux textes.

Tableau -6- Référentiels de portée réglementaire [192].

Désignation	Territoire concerné
<p>Lignes directrices “Guideline on plastic immediate primary packaging materials” CPMP/QWP/4359/03 du 19 mai 2005 Pharmacopée européenne 3.2.2. Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique 01/2005 : 30202 3.2.2.1 Récipients en matière plastique destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion parentérale 01/2005 : 90003 3.2.9 Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueux, aux poudres et aux poudres cryodesséchées 3.1.13 Additifs pour plastiques.01/2005 : 30113 Monographies par type de matériau et leur usage 3.1.3 Polyoléfines 01/2005 : 30103 3.1.4 Polyéthylène sans additif pour récipients et tubulures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.01/2005 : 30104 3.1.5 Polyéthylène avec additifs pour récipients et tubulures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.01/2005 : 30105 3.1.6 Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.01/2005 : 30106 3.1.7 Poly(éthylène-acétate de vinyle) pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques.01/2005 : 30107 3.1.10 Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables 01/2005 : 30110 3.1.11 Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale 3.1.14 Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse 01/2005 : 30114 3.1.15 Poly(téréphtalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral 01/2005 : 30115</p>	<p>Europe</p>
<p>Guidance for industry et code of federal register (21 CFR): Container closure systems for packaging human drugs and biologics. (1999), 1-41 Guidance for Industry, Metered dose inhalers and dry powder inhalers drug products (2001) Guidance for Industry, Nasal spray and inhalation solution, suspension and drug products points to consider (2002) 21 CFR 211 (subpart E: Control of Components and Drug Product Containers and Closures), 310.509 (Parenteral drug products in plastic containers)</p>	<p>USA</p>
<p>USP: Biocompatibility of materials used in drug containers. (2004), 27, 2404-2412 USP: Biological reactivity tests in vitro (2004), 27, 2173-2175 USP: Biological reactivity tests in vivo (2004), 27, 2175-2179 USP: Containers. (2004), 27, 2288-2296 USP: Elastomeric closure for injections USP Containers permeation</p>	
<p>JP : General tests / Tests methods for plastic containers / Cytotoxicity tests</p>	<p>Japon</p>
<p>ICH Q1A: Stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99) Q5C Q6A: Test procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96) Q8: Note for guidance on pharmaceutical development (EMEA/CHMP/167068/04)</p>	<p>Normes internationales</p>
<p>ISO (dispositifs médicaux)</p>	

Le **Tableau -7-** présente à titre de comparaison les textes issus des pharmacopées américaine, européenne et japonaise.

Tableau -7- Textes des pharmacopées américaine, européenne et japonaise (voir référence détaillée dans le tableau I) [192].

	USP	Ph. Eur.	JP
Containers	<661> Containers <671>Containers permeation	< 3.2 >monographies containers	<11>plastic container for pharm. products
Elastomère	<381>Elastomeric closure for injections	<329>Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueux, aux poudres et aux poudres cryodesséchées	<59>Test for rubber closures for aqueous infusions
Plastique	<661>Containers <671>Containers permeation	Monographies spécifiques matériaux <3.1>+ Récipients en matière plastique <3.2.2> à <3.2.8>	<6.1>Test methods for plastic container
Verre	<661> Containers (2004), 27, 2288-2296	< 3.2.1 > glass container	
Biologique	<1031>Biocompatibility of materials used in drug containers <87>Biological reactivity tests in vitro <88>Biological reactivity tests in vivo		<6.1>Test methods for plastic container

III.1. Europe EMEA guideline on plastic immediate primary packaging materials:

Cette ligne directrice (CPMP/QWP/4359/03 du 19 mai 2005, qui introduit le nouveau format du dossier, en particulier de la partie qualité, où les informations sur le conditionnement primaire doivent être données [*CTD-Q, Common Technical Document-Quality*], et remplace la directive 3AQ10a) concerne les matériaux plastiques utilisés pour le conditionnement des substances actives et des produits finis, à l'exclusion des élastomères. Elle présente des arbres décisionnels pour les principes actifs et produits finis indiquant les informations et études à mener en fonction de la forme physique et de la voie d'administration du médicament ainsi qu'en fonction de la conformité des matériaux à la

Pharmacopée européenne ou à la réglementation alimentaire. Le **Tableau -8-** donne les requis en termes d'informations générales, de spécification et de réalisation des études d'extraction et de migration.

Tableau -8- Guide pour l'industrie : Systèmes de fermeture de conteneurs pour le conditionnement des médicaments et des produits biologiques à usage humain [192].

Informations générales sur le type et la nature du matériau

Forme physique PA/PF	Référence		Informations générales
	Ph. Eur	Alimentaire	
Solide	c/nc	c/nc	Nom chimique
Non solide	c	c	Nom chimique
Non solide	nc	nc	Nom chimique, composition qualitative

Spécifications du matériau (monographie)

Forme physique PA/PF non solide	Voie orale ou topique	Référence		Spécification
		Ph. Eur	Alimentaire	
Toute forme	Toute forme	c	c/nc	Monographie Ph. Eur.
oui	oui	nc	c/nc	Monographie interne Description Identification Propriétés caractéristiques : paramètres mécaniques et physiques
oui	non	nc	c	
oui	non	nc	nc	+ Identification : additifs principaux, colorants : nature et quantité des extractibles

Etude d'extraction

Forme PA/PF non solide	Forme PA/PF non solide	Référence		Étude d'extraction
		Ph. Eur.	Alimentaire	
oui	oui	nc	nc	Échantillon/solvant (placebo ou produit fini) /conditions de stress La liste des substances extraites et leur quantité sera utilisée le cas échéant
oui	non*	nc	c	

Pour les produits solides à usage oral ou topique autre qu'ophtalmique, les études de migration ne sont pas requises. Pour les solides à usage parentéral, ophtalmique et pour inhalation des études de migration peuvent être envisagées. Dans les autres cas, des études de migration sont demandées et une analyse toxicologique effectuée si les matériaux ne sont pas décrits dans la Pharmacopée européenne ou d'un État membre [192].

III.2. États-Unis : *Guidance for Industry* :

Cette guideline (« *Guidance for Industry, Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, Chemistry, manufacturing, and controls documentation* », CDER, mai 1999) couvre tous les aspects des conditionnements des médicaments destinés à l'homme. L'analyse de risque est basée sur la criticité des différentes formes pharmaceutiques et des voies d'administration. Le **Tableau -9-** résume ce texte. Tous les conditionnements sont considérés, pas uniquement ceux en matière plastique, et les exigences sont systématiquement organisées selon un schéma comprenant entre autres la compatibilité et l'innocuité qui font partie de l'étude d'interaction contenant-contenu. La conformité du conditionnement est vérifiée sur les aspects suivants :

- Protection.
- Sécurité.
- Compatibilité.
- Performance (contrôle qualité, stabilité).

L'aspect toxicité est traité pour les produits parentéraux avec les tests de réactivité biologique de l'*USP*. Il s'agit d'une approche de qualification d'un matériau donné sur la base d'extractions réalisées avec des solvants préconisés dans l'*USP* ou retenus par l'analyse de risques conduite par l'industriel. Parfois l'extraction sera faite après contact avec le produit fini lui-même ou un placebo. Pour les produits administrés par voie orale, la recherche spécifique des extractibles n'est pas clairement énoncée dans le suivi de stabilité du produit fini, elle est étudiée rétrospectivement en cas d'impact sur les qualités du plastique ou sur la qualité physique et chimique du produit fini (par exemple apparition d'impuretés, diminution d'efficacité antimicrobienne dues à l'interaction entre certaines substances relarguées par le polymère et le contenu) [192].

Tableau -9- Guide pour l'industrie : Systèmes de fermeture des conteneurs pour le conditionnement des médicaments et des produits biologiques à usage humain [192].

	Produits pharmaceutiques oraux solides et poudres	Produits pharmaceutiques oraux à base de liquide, médicaments topiques et systèmes d'administration topiques	Produits pharmaceutiques injectables ou ophthalmiques		
			Verre	Elastomère	Plastique/revêtement pour tube métallique
Description	Description générale du système de fermeture du conteneur, plus pour chaque composant de l'emballage : Nom, code produit, fabricant* Matériaux de construction** Description de tout traitement supplémentaire***.				
		* et description physique ** avec nom, fabricant et code produit pour chaque matériau construction			
		*** par exemple, les procédures de lavage des composants	*** par exemple, les procédures de stérilisation et de dépyrogénéation des composants d'emballage		
Adéquation protection	Par chaque composant et/ou le système de fermeture du récipient, selon le cas Exposition à la lumière Perméation à l'humidité* Intégrité du joint ou tests de fuite pour les emballages à dose unitaire**				
		Plus : Gaz réactifs Perte de solvant***			
		* Perméabilité à l'humidité (produits oraux à base de liquide pour un récipient étanche ou récipient de classe A) ** Intégrité du joint d'étanchéité ou fuite des tubes (produits pharmaceutiques topiques) et des récipients pour doses unitaires (produits oraux à base de liquide) Plus : contamination microbienne (intégrité du récipient, augmentation de la charge microbienne, limites microbiennes, selon le cas)	* Perméabilité à l'humidité (poudres) ** Intégrité des joints ou test d'étanchéité des tubes (ophthalmiques) *** Perte de solvant pour (formes de dosage à base de liquide) Plus : Stérilité (intégrité du récipient) ou augmentation de la charge biologique.		
Adéquation sécurité	Pour chaque matériau de construction, selon le cas Composition chimique de tous les plastiques, élastomères, adhésifs, etc.				
	Plus : Pour les comprimés, les capsules et les poudres référence appropriée à l'additif alimentaire indirect des additifs alimentaires Pour la rayonne et les charges de coton, données provenant des monographies de l'USP. Pour les matériaux	Plus : Pour la plupart des médicaments produits pharmaceutiques oraux à base de liquide : référence appropriée à la réglementation indirecte sur les additifs alimentaires Pour les médicaments oraux à base liquide à	Plus : Conteneurs USP : Résistance chimique Récipients en verre Pour les composants en plastique soumis à une	Plus : USP Fermetures élastomères pour injections tests Pour les composants élastomères soumis à une stérilisation à la chaleur, il est la pratique courante de demander que le	Plus : Tests de réactivité biologique USP Si les propriétés d'extraction du médicament véhicule du produit raisonnablement différer de celles de l'eau (par différent de celles de l'eau (p. ex.

	non USP les données et les Critères d'acceptation doivent être fournis. Pour les dessiccants et autres matériaux absorbants : la taille et la forme doivent être différentes de celles de la forme galénique.	base liquide avec des schémas posologiques chroniques qui contiennent de l'alcool ou un cosolvant : des informations permettant d'établir que l'exposition aux extractibles ne sera pas supérieure à celle prévue pour résulter de l'utilisation de composants d'emballage similaires lorsqu'ils sont utilisés avec des aliments, ou que l'exposition est acceptable sur la base de données toxicologiques.	stérilisation à la chaleur, il pratique courante est de demander que le profil d'extraction soit obtenu à 121°C/1 heure en utilisant un solvant approprié.	profil d'extraction soit obtenu à 121°C/1 heure en utilisant un solvant approprié.	d'un pH élevé ou faible ou en raison d'un excipient solubilisant), alors le médicament produit pharmaceutique doit être utilisé comme milieu d'extraction. Si le poids total des extraits dépasse la quantité obtenue par extraction à l'eau, un profil d'extraction doit être obtenu.
Adéquation compatibilité	Sur chaque composant ou du système d'emballage Pour les récipients en verre et en plastique données provenant l'essai des récipients USP.	Pour chaque composant du le système d'emballage, selon le cas Pour les composants en PEBD et en verre les tests sur les conteneurs USP Pour les revêtements des tubes en métal : test d'intégrité du revêtement		Pour chaque composant et/ou le système d'emballage Système d'emballage, selon le cas Évaluation du gonflement effet de gonflement	Pour chaque composant Et /ou le système d'emballage système d'emballage, selon le cas Pour les composants en plastique : Conteneurs USP tests physico-chimiques - tests sur les plastiques Pour les revêtements sur métal tubes : test d'intégrité du revêtement
			Pour les produits ophtalmiques : particules et irritants pour les yeux. Les études de stabilité confirment également la compatibilité		
Adéquation performance	Sur chaque composant ou le système d'emballage, selon le cas Fonctionnalité et/ou administration du médicament, selon le cas				
Contrôle de la qualité	Pour chaque composant d'emballage reçu par le demandeur : Les épreuves et les critères d'acceptation du demandeur. Critères dimensionnels (dessin) et de performance Méthode pour contrôler la cohérence de la composition, le cas échéant*. Pour chaque composant d'emballage fourni par le fournisseur : Les critères d'acceptation du fabricant pour la libération, le cas échéant Description du processus de fabrication, le cas échéant**				
		* Méthode permettant de contrôler la cohérence de la composition de la plupart des composants plastiques et élastomères.(par exemple, une comparaison périodique avec le profil d'extraction original est recommandée) ** par exemple, procédure/validation pour la stérilisation et la dépyrogénéation			

III.3. Les pharmacopées et normes internationales :

Les pharmacopées décrivent les monographies de conformité de certains matériaux polymères (PE) ou bien les tests à réaliser sur les conditionnements eux-mêmes (USP). Pour les matériaux plastiques, la Pharmacopée européenne donne la liste des additifs autorisés et leur quantité limite dans les plastiques. L'USP décrit également des tests de réactivité biologique, *in vitro et in vivo* permettant de tester l'aspect toxicité des produits extractibles. La Pharmacopée japonaise (JP) demande dans sa monographie pour les containers plastiques un test de cytotoxicité pour l'évaluation des matériaux. La norme ISO 10993-1 (« *Biological evaluation of medical devices* ») donne la liste des tests définis en fonction du type et de la durée du contact. Elle se retrouve en grande partie dans l'USP [192].

IV. L'aspect réglementaire des relargables toxiques :

Les critères toxicologiques sont déterminants pour se prononcer sur la compatibilité d'un contenant, voire l'élaboration des limites maximales admissibles de substances relargables. La maîtrise du risque d'exposition à des substances relargables est une exigence de niveau réglementaire et peut nécessiter leur identification et/ou leur quantification. Quoi qu'il en soit, le risque biologique, qu'il soit d'ordre toxique, irritant, mutagène, carcinogène ou tératogène, ne doit être considéré qu'au vu de la voie d'abord, de la posologie et de la durée du traitement. Le cadre de ces études ne peut donc s'inscrire dans un ensemble rigide de méthodes d'essais et de critères d'acceptation qui pourrait apporter soit des restrictions inutiles, soit une fausse impression de sécurité. Néanmoins, les limites admissibles ou la compatibilité du contenant doivent préférentiellement se fonder sur des données scientifiques publiées dans la littérature ou dans des bases de données reconnues par la communauté scientifique. Le cas échéant, des essais biologiques *in vitro* (test de cytotoxicité) peuvent être conduits sur la base de protocoles d'études normatifs ou réglementaires [192].

IV.1. Cas de substances relargables décrites dans la littérature

Les industriels doivent s'assurer de manière assidue de l'existence de données de toxicité systémique, de mutagénicité, de cancérogénicité, de tératogénicité, d'hémocompatibilité, voire de réactivité intradermique afin de s'exonérer de telles études

et de prévenir des répétitions inutiles d'expérimentations animales [194]. Parmi les bases de données des risques biologiques, celle de la *National Library of Medicine* (NLM), intégrée aux *National Institutes of Health américains* [195], et en France celle de l'INRS sont particulièrement remarquables et consultables en ligne.

L'Institut national de la recherche et de la sécurité (INRS) [196] est une association française loi 1901 placée sous l'égide de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). L'INRS conduit des programmes d'études et de recherches pour améliorer la santé et la sécurité des hommes au travail. L'Institut conçoit de nombreux produits d'information parmi lesquels des fiches toxicologiques (*toxicological data sheet*).

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) et *Integrated Risk Information System* (IRIS) sont des bases de données d'accès libre via le site Internet de la NLM. L'IRIS est fondée sur des informations toxicologiques collectées par *Environmental Protection Agency* (EPA) américaine.

Il est recommandé de connaître le numéro d'identification CAS des substances relargables pour renseigner les moteurs de recherche associés à ces bases de données. Les informations à collecter sont le NSEIO (niveau sans effet indésirable observé) ou NOAEL (*non-observed adverse effect level*), et le NPBEIO (niveau le plus bas d'effet indésirable observé). Des données sur des modèles animaux telles que laDL50 (dose létale 50%) sont souvent disponibles mais demeurent difficilement transposables à l'homme. Le choix du modèle animal peut être réduit à des exigences de taille, de disponibilité de certaines espèces et de leur coût. Il s'agit d'être parfaitement informé des différences physiologiques et des analogies qui existent entre l'homme et les espèces choisies.

IV.2. Cas de substances relargables dont les risques pour la santé ne sont pas évalués :

Des référentiels, parmi lesquels des monographies de la JP (*Japan Pharmacopoeia*), de l'USP (*United States Pharmacopoeia*), des lignes directrices de l'ASTM (*American Society for Testing and Materials*) [197] et de l'OCDE (Organisation pour la coopération et le développement économique) [198], des normes de la série ISO 10993, proposent des méthodologies qui couvrent l'ensemble des risques inhérents à l'utilisation des matériaux des contenants.

Les séquences d'essai *in vitro* sont toujours à privilégier avant le passage à l'expérimentation animale [199] qui, le cas échéant, doit se conduire dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) [200]. Quoiqu'il en soit, si les essais *in vitro* démontrent des effets indésirables incompatibles avec l'usage prévu du médicament conditionné, les essais *in vivo* ne doivent pas être conduits.

Les essais de cytotoxicité sont donc une approche rationnelle et d'une extrême sensibilité pour se déterminer quant à la compatibilité du contenant avec le contenu médicamenteux. L'essai conduit selon la Pharmacopée japonaise (*General tests, Tests methods for plastic containers, Cytotoxicity tests*) est une méthode normalisée à partir d'extraits qui présente l'avantage de proposer des spécifications claires pour l'interprétation des résultats.

L'*USP* <87>, l'ISO 10 993-5 ou bien encore l'ASTMF813-01 et F895 proposent d'autres modes opératoires en déclinant également des essais à partir d'extraits mais aussi des essais par contact direct ou indirect [192].

IV.3. Les exigences d'évaluation des contenants :

Lors du développement du contenant, puis au cours des modifications et évolutions survenant tout au long du cycle de vie du produit, l'industrie se trouve confronté à de nombreuses contraintes :

- ✓ Obtenir l'ensemble des informations relatives au matériau tel qu'il est employé (c'est-à-dire ayant suivi l'intégralité des étapes de transformation en vue de son utilisation).
- ✓ Mettre au point le programme d'études nécessaires, sachant qu'il n'existe pas à ce jour d'approche universelle entre les principales pharmacopées et autorités réglementaires et que, souvent, les rationnels diffèrent selon les entreprises en raison de l'historique, du contexte ou des sensibilités. Ces études font généralement appel à une composante « extractible » (s'intéressant au matériau testé dans des conditions extrêmes avec des solvants modèles) et une composante « relargable » (s'intéressant à la stabilité du produit formulé dans des conditions d'étude ICH).
- ✓ Interpréter les résultats en toute rigueur et objectivité, apprécier l'impact sur les caractéristiques du produit (dose, impureté) et garantir son innocuité Cette démarche ne doit pas conduire à sur évaluer l'impact du contenant sur la sécurité d'emploi de produit fini. L'analyse des textes réglementaires et les contraintes de l'industrie pharmaceutique nous ont conduits à proposer une approche scientifique et pragmatique

pour étudier la compatibilité entre contenant et contenu. Cette approche ne se limite pas seulement à l'étude des phénomènes qui résultent du contact contenant-contenu. Elle implique aussi une considération du contexte d'utilisation du médicament par le patient, des risques encourus dans ce contexte en termes de sécurité et de qualité.

L'étude des interactions contenant-contenu s'intègre dès la phase de développement du médicament et en général dans l'étude de stabilité. Cependant, compte tenu des modifications possibles des compositions des matériaux, il faut pouvoir dans certains cas suivre l'éventuelle évolution des caractéristiques critiques du contenant en routine. Il nous semble que la méthodologie doit satisfaire à un besoin de rationalité intellectuelle en définissant clairement l'objectif des tests de compatibilité contenant-contenu. Connaissant les exigences sur les conditionnements plastiques en Europe et sur les conditionnements aux États-Unis, le test de compatibilité ne représente qu'une partie des informations à fournir. Cependant, il ne peut être correctement appréhendé que si toutes les informations sont disponibles [192].

CHAPITRE V :
LES ETUDES ANALYTIQUES DES
MATIERES PLASTIQUES
LIXIVIABLES ET
EXTRACTABLES

I. Introduction :

Les plastiques utilisés dans les systèmes de conditionnement de médicaments et les dispositifs médicaux sont composés de polymères, et contiennent généralement des additifs tels que des antioxydants, des plastifiants, etc., pour améliorer leurs propriétés physico-chimiques. Cependant, ces additifs présentent des inconvénients potentiels dus à une éventuelle migration ou lixiviation vers le produit pharmaceutique. La lixiviation peut provoquer une modification de la composition chimique du médicament qui, à son tour, pourrait modifier son action thérapeutique et, dans certains cas, entraîner des effets indésirables.

Les substances lixiviables peuvent également être considérées comme un danger pour la santé en raison de leurs propriétés toxicologiques inhérentes. La caractérisation analytique (détection, identification, typification/qualification et quantification) de ces substances est obligatoire ces informations doivent être incluses dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché du médicament avant qu'il puisse recevoir l'approbation réglementaire. Dans ce chapitre on a compté les approches analytiques rapportées pour caractériser et/ou contrôler les substances lixiviables des matériaux plastiques en contact avec les médicaments.

Lorsque les produits pharmaceutiques entrent en contact avec les matériaux utilisés dans les systèmes de fermeture ou d'emballage, ou avec un dispositif ou un matériau médical pendant l'utilisation clinique, certaines substances peuvent être libérées et accumulées dans le produit pharmaceutique. Ces impuretés, qui sont généralement appelées lixiviables, résultent principalement de l'action de l'eau ou d'autres solvants et se retrouvent donc principalement dans les formes de dosage liquide de produits pharmaceutiques, en particulier dans les produits pharmaceutiques ophtalmiques, parentéraux ou d'inhalation [201]. Par conséquent, la détection/identification analytique, la qualification et la quantification des impuretés est critique et constitue une partie essentielle de l'évaluation de la sécurité du médicament [202].

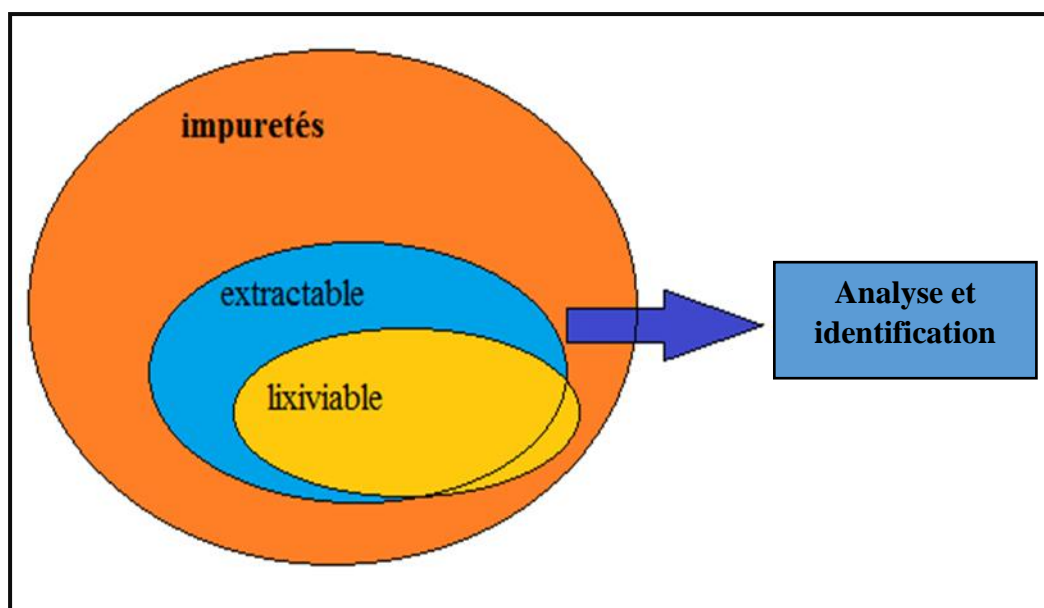


Figure -45- Catégories des lixiviables et extractibles des impuretés.

II. Matières lixiviables des matériaux plastiques : approches analytiques :

Seuls les matériaux plastiques en contact avec les médicaments seront examinés dans ce chapitre, comme expliqué précédemment, ils sont les principales sources de substances lixiviables. Les principes de l'analyse des traces organiques peuvent être appliqués au problème de caractérisation des profils lixiviables et extractibles. Le processus général peut être décomposé en quatre étapes [203], [204] :

- **Informations** : acquérir une connaissance et une compréhension de la nature chimique des substances extractibles/lixiviables potentielles et de la matrice dans laquelle elles sont contenues.
- **Extraction** : élimination/extraction du mélange complexe de matières extractibles/lixiviables de la matrice, et préparation/concentration de l'extrait d'une manière compatible avec les exigences des techniques d'analyse appliquées ultérieurement aux informations requises par l'analyse (par exemple, comportement, labilité thermique, limite de détection, limite de quantification et précision).
- **Séparation** : séparation du mélange complexe de matières extractibles et de matières lixiviables en entités chimiques individuelles d'une manière adaptée à l'introduction séquentielle dans un détecteur approprié.

- **Détection** : utiliser des techniques de mesure analytique capables de produire des produits chimiques spécifiques (structurelles, qualitatives et/ou quantitatives) pour chaque analyte individuel.

Un exemple de la procédure d'application peut être trouvé dans une excellente étude, qui explique étape par étape la détermination des antioxydants dans les matières plastiques et leur migration dans la solution, La mesure précise et fiable de la teneur en antioxydants dans les polymères par techniques chromatographiques, par exemple la chromatographie en phase liquide (CL), est un outil important pour contrôle de la qualité et de la fabrication, et l'identification. Ils sont appliqués des méthodes de préparation pour identifier et quantifier les antioxydants et leurs produits de dégradation dans les matériaux polymères. La principale difficulté de la caractérisation n'est généralement pas la méthode d'analyse mais plutôt la séparation des antioxydants de la matrice polymère. La séparation peut être effectuée par différentes méthodes d'extraction. Traditionnellement, les méthodes Soxhlet ou de dissolution des polymères sont utilisées. Ces méthodes présentent plusieurs inconvénients. C'est pourquoi des méthodes plus complexes et plus efficaces, permettant de travailler à des températures et des pressions élevées, ont été développées, à savoir l'extraction assistée par micro-ondes (MAE), et l'extraction accélérée par solvant (ASE), qui sont examinées ici. Ces méthodes permettent d'étudier la relation entre l'efficacité des antioxydants et la libération des produits de dégradation des polymères [205].

II.1. Etape d'extraction :

L'extraction est une méthode permettant de séparer les substances potentiellement lixiviables. Dans ce contexte, l'extraction fait référence à une opération de laboratoire contrôlée dont le but est de déterminer quelles substances sont lixiviées d'un article à tester et à quel niveau dans les conditions opérationnelles. Il est certain que la première étape d'une bonne caractérisation des substances lixiviables est l'extraction. Une extraction peut être réalisée de différentes manières, et il est important et nécessaire que la méthode particulière choisie réponde aux objectifs de l'étude d'extraction. Ainsi, les techniques d'extraction les plus courantes sont : le reflux, le soxhlet, la macération dans un récipient scellé, l'extraction assistée par ultrasons ou par micro-ondes, l'extraction par liquide sous pression ou la vaporisation dans l'espace de tête (*head space*) qui peuvent être couplées à un système d'adsorption en phase solide et de désorption thermique ultérieure. Chacun de ces mécanismes d'extraction a ses propres avantages et inconvénients.

Par exemple, bien que l'extraction par reflux soit très efficace, elle peut entraîner la décomposition thermique de certaines substances organiques lixiviables, car ce type d'extraction est considéré comme agressif. En général, la sélection des meilleures conditions d'extraction est plus facile lorsqu'il y a une compréhension claire des conditions dans lesquelles l'appareil sera appliqué. De plus amples informations sur les procédures d'extraction peuvent être trouvées dans des guides spécifiques [206],[207]. L'extraction peut être classée en deux types : les extractions solide-liquide et les extractions solide-gaz.

Si le but de l'étude d'extraction est d'identifier et de quantifier les additifs chimiques présents dans un matériau, l'utilisation de techniques d'extraction solide-liquide est recommandée. Cependant, pour la caractérisation des composés organiques volatils, un procédé d'extraction solide-gaz est plus efficace surtout s'il est associé à des techniques analytiques, par exemple : échantillonnage de l'espace de tête combiné avec la chromatographie en phase gazeuse CPG.

Il existe différentes approches pour mener des études d'extraction en fonction du résultat escompté. Deux types d'études d'extraction peuvent être envisagés pour les récipients en plastique :

- L'extraction contrôlée (également appelée étude de caractérisation des matériaux).
- L'extraction simulée (également appelée étude de simulation) [208].

L'extraction contrôlée est principalement consacrée à l'évaluation des matières extractibles. Elle représente le " pire des scénarios " et implique l'utilisation de deux ou trois solvants de polarités différentes dans des conditions agressives. Au contraire, l'extraction simulée applique un stockage statique dans un récipient scellé en utilisant le solvant et à une température qui correspondent au produit pharmaceutique final emballé ; l'étude de simulation imite l'étude des lixiviables du produit pharmaceutique [209]. Le groupe de travail sur les substances lixiviables et extractibles du *Product Quality Research Institute (PQRI)* a recommandé quelques protocoles expérimentaux pour des études d'extraction contrôlée de plusieurs types de matières plastiques [210],[211] dans lesquels des conditions analytiques spécifiques devraient être prises en compte dans selon la norme [212].

De manière plus générale, quatre grands types de stratégies d'extraction ont été distingués pour la séparation lixiviable dans les dispositifs médicaux [213].

- **Extraction à usage simulé** : extraction qui simule l'utilisation du produit en évaluant les niveaux de l'emballage/du système de distribution ou des dispositifs médicaux auxquels l'utilisateur est exposé lors d'une utilisation de routine.
- **Extraction exagérée** : toute extraction destinée à entraîner le rejet d'une plus grande quantité d'un constituant chimique par rapport à la quantité produite dans les conditions d'utilisation simulées.
- **Extraction exhaustive** : l'extraction se poursuit jusqu'à ce que la quantité de substances lixiviables dans la seconde extraction soit inférieure à 10 % de celle détectée dans l'extraction initiale, ou jusqu'à ce qu'il n'y ait pas augmentation analytiquement significative des niveaux cumulés de matières lixiviables détectés.
- **Extraction accélérée** : extraction permettant de mesurer les substances lixiviables libérées par le dispositif ou le matériau dans des conditions qui accélèrent le lessivage des substances du dispositif ou du matériau en utilisant des conditions qui accélèrent la lixiviation des substances dans le véhicule d'extraction, sans provoquer de modifications chimiques dans les substances qui sont extraites.

L'étape d'extraction est fortement influencée par de nombreux facteurs tels que la température, la durée, les conditions d'agitation, le rapport surface/volume, et le type de solvant etc. Le taux d'extraction augmente à température plus élevée, ce qui accélère le processus. En outre, il existe une relation étroite entre le temps et la température et la combinaison de ces deux facteurs affecte l'ampleur et le degré de l'équilibre [214]. La température d'extraction varie en fonction des conditions attendues pour fournir une exagération appropriée des conditions d'utilisation. Par exemple, à partir de composants et de systèmes en plastique utilisés pour la fabrication des produits pharmaceutiques, une température d'extraction de 40 °C est recommandée pour accélérer, mais pas altérer, le processus d'extraction pour une durée d'extraction de 1 à 21 jours [215]. En outre, certaines conditions températures/temps citées ci-dessous, sont recommandées pour les dispositifs médicaux dans les études d'extraction [213] :

- (37±1) °C pour (120±2) h
- (37±1) °C pour (72±2) h
- (50±2) °C pour (72±2) h

- (70 ± 2) °C pour (24 ± 2) h
- (121 ± 2) °C pour (1 ± 0.1) h

II.2. Mesure : techniques analytiques

L'utilisation croissante des plastiques en contact avec les médicaments dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de matériaux d'emballage, de systèmes d'administration ou de dispositifs médicaux a donné lieu à une très large gamme de substances organiques potentiellement lixiviables de nature diverse. Cela signifie qu'une évaluation analytique complète et fiable ne peut être réalisée à l'aide d'une seule et unique méthode. Ainsi, afin de simplifier autant que possible l'approche analytique, les substances lixiviables communes sont regroupées en plusieurs catégories en fonction de leurs propriétés chimiques, de manière à permettre la caractérisation de chaque groupe à l'aide d'une technique analytique particulière, par une seule méthode, par une stratégie globale et non ciblée.

L'approche la plus simple distingue cinq groupes [215],[216] :

- ✓ Composés organiques volatils.
- ✓ Semi-volatils.
- ✓ Non-volatils.
- ✓ Entités élémentaires, généralement des cations métalliques.
- ✓ Anions inorganiques et acides organiques de faible poids moléculaire.

Ces composés sont analysés par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (CPG/SM) avec ou sans échantillonnage de l'espace de tête (*headspace*) (*HS*), chromatographie liquide en phase inversée (généralement équipée d'un détecteur d'adsorption UV de poing) et ensuite couplé à la spectrométrie de masse MS), le plasma à couplage inductif (tel que le mode de spectroscopie optique ou couplé à la spectrométrie de masse) et la chromatographie ionique, respectivement.

Dans tous les cas, la spectrométrie de masse (SM) et les techniques analytiques annexes ont joué un rôle croissant dans l'identification et la quantification des substances lixiviables au cours des dernières décennies [217],[218]

En outre, plusieurs substances qui posent des problèmes de sécurité particuliers en raison de leurs effets cancérigènes et/ou mutagènes, telles que le 2-mercaptobenzothiazole (2-

MBT), les N-nitrosamines (N-NA) ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont spécifiquement considérés, par exemple dans *Orally Inhaled and Nasal Drug Products*(OINDP), en raison du danger potentiel qu'ils représentent pour la santé [219],[220], et leur présence doit toujours être recherchée en appliquant une stratégie ciblée spécifique aux composés.

D'autres techniques analytiques, telles que l'analyse du carbone organique total (COT) ou des résidus non volatils (RNV) peuvent être utilisées individuellement ou collectivement pour estimer les quantités de matières lixiviables présentes et pour s'assurer que les principaux constituants lixiviables ne sont pas oubliés. Par exemple, l'analyse COT peut fournir une estimation des substances lixiviables totales pour les formulations aqueuses. En outre, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) peut être utilisée pour estimer la quantité de composés non polaires sans chromophores dans le résidu non volatil [221].

Lors de la réalisation d'un contrôle approprié des substances lixiviables, la première étape consiste à choisir la technique d'analyse la plus appropriée, une décision qui peut affecter le succès ou l'échec de l'évaluation. Il convient d'appliquer des méthodes analytiques adaptées pour garantir que chaque composé lixiviable spécifique soit correctement caractérisé, c'est-à-dire détecté et, si possible, identifié, spécifié/qualifié et quantifié [222]. Cette variété de méthodes analytiques pourrait initialement être considérée comme un avantage. Cependant, il est important d'être conscient que la comparaison des profils de lixivibilité de types de composants similaires est une tâche ardue, qui ne sera pas toujours facile qui nécessitera donc des approches analytiques complexes. Il y a eu discussions et recommandations visant à définir et à délimiter les études de caractérisation de la lixivibilité mais chaque entreprise et chaque fournisseur suit toujours un protocole différent.

I.3. Identification :

Le terme identification analytique a été défini comme l'attribution d'un analyte (signal analytique) à un composé chimique individuel ou à un groupe/une classe de composés en fonction de la correspondance de leurs propriétés/caractéristiques [223]. Ceci est normalement réalisé par la comparaison d'une propriété de l'échantillon (par exemple, le spectre, le comportement chromatographique, la réactivité chimique). Les tests d'identifications sont généralement de nature spectroscopique et peuvent être spécifiques à un composé. Ainsi,

l'analyse d'identification des substances lixiviables doit être aussi spécifique que possible, et elle peut être réalisée avec différentes techniques chromatographiques et systèmes de détection, parfois, les méthodes d'essai sélectionnées ont une portée insuffisante, ce qui permet aux composants extraits de passer inaperçus [224].

Souvent, l'identité de plusieurs substances lixiviables peut être confirmée en comparant les résultats avec des normes analytiques appropriées. En outre, l'identification au-delà de l'obtention d'une formule moléculaire peut être impossible si les composants ne sont pas disponibles dans le commerce, comme dans le cas des substances de dégradation ou de sous-produits de réaction issus de la synthèse des polymères. Occasionnellement, les substances lixiviables telles que les oligomères de polymères de base ou les siloxanes peuvent ne pas être identifiées avec précision en raison du grand nombre de substances étroitement apparentées en raison du grand nombre d'isomères et d'oligomères étroitement liés. Dans ce cas, une classification générale peut être appliquée [225].

Lorsque cela est possible, l'identification des substances organiques lixiviables doit être confirmée par l'analyse de matériaux authentiques. Si le temps de rétention et le spectre de masse observé de la matière authentique correspondent à ceux du lixiviable, l'identification du lixiviable est confirmée. Si aucun matériau authentique n'est disponible, l'identification d'un produit organique lixiviable peut néanmoins être confirmée si les trois conditions suivantes sont réunies [208] :

- Le spectre de masse correspond à spectre répertorié .
- La masse moléculaire est confirmée, ou la composition élémentaire est déterminée .
- Le schéma de fragmentation du spectre de masse est cohérent avec la structure.

Un produit organique lixiviable non identifié doit être déclaré comme inconnu. Si un produit organique lixiviable ne peut être confirmé, il peut néanmoins être déclaré comme étant provisoirement ou sûrement identifié. Les résultats des tests d'identification peuvent être classés comme suit [210,226] :

- **Confirmé** : données suffisantes disponibles (masse moléculaire, schéma de fragmentation, correspondance des spectres MS/UV avec les bases de données en ligne, et en rétention avec la norme).

- **Confiant** : données suffisantes pour exclure les structures les plus proches (masse moléculaire et schéma de fragmentation MS).
- **Tentative** : données suffisantes pour déduire le composé ou le groupe de composés possible. (Masse moléculaire et élucidation partielle des profils de fragmentation).

A ce stade, il est important de préciser que le niveau d'assurance dans l'identification pour tout lixiviable individuel dépend de l'utilisation prévue. L'organisation responsable de l'étude des substances lixiviables doit établir le niveau d'identification qui est adapté à l'objectif après avoir pris en compte les directives réglementaires applicables [206].

I.4. Calibrage/quantification :

La quantification des substances lixiviables et extractibles est généralement basée sur l'intensité d'un signal instrumental provenant du lixiviable prévu par rapport à une référence analytique appropriée. Il faut donc que les différents lixiviables (ou extractibles) soient séparés (directement par chromatographie ou indirectement par détection sélective) et que chacun d'eux donne lieu à un signal instrumental et que chacun donne une valeur d'intensité de mesure qui dépend fonctionnellement de la quantité de lixiviable dans un extrait ou un produit pharmaceutique donné.

Différentes stratégies peuvent être appliquées pour la quantification des substances lixiviables. Deux approches possibles ont été définies : La quantification formelle ou la quantification juste. La quantification est réalisée à partir d'une courbe d'étalonnage externe qui est préparée en utilisant des solutions standard de chaque composé cible à différents niveaux qui incluent la concentration observée dans la solution d'essai. La semi-quantification ou quantification provisoire, cette méthode utilise un étalon ayant une structure ou un comportement chimique similaire, c'est-à-dire un substitut, et est la plus appropriée lorsqu'il n'y a pas d'étalons disponibles dans le commerce. Si la sélectivité du signal mesuré est assurée, c'est-à-dire s'il a été prouvé que l'effet de matrice est négligeable et qu'il n'y a pas d'autres interférences significatives, la quantification formelle est la méthode la plus fiable, c'est pourquoi elle est privilégiée pour les composés particulièrement préoccupants [224].

En revanche, la précision de la méthode de semi-quantification dépend de la similarité avec la cible de l'analyte du signal instrumental provenant de l'étalon de substitution. Ceci est

souvent difficile à vérifier expérimentalement et on le suppose. Dans ce chemin, *Corona charged aerosol detector* (CAD) pour la chromatographie liquide a été récemment étudié, comme le seul détecteur présentant une réponse universelle, indépendante de l'analyte, pour la semi-quantification des substances non volatiles lixiviables connus et inconnus provenant d'oligomères linéaires et cycliques [227]. Pour cette raison, si un haut degré de précision est requis, la semi-quantification est une méthode moins souhaitable, à moins qu'elle ne soit soutenue par les résultats d'une étude de validation complète. Le détecteur à ionisation de flamme (FID) est également un détecteur universel de substances volatiles lixiviables, pour la chromatographie en phase gazeuse qui présente un comportement équivalent, bien que la dépendance de l'intensité du signal avec le type d'analyte soit plus prononcée. L'utilisation de substituts dans le processus de quantification chromatographique permet l'application de plusieurs stratégies différentes, selon que l'on utilise ou non des substituts externes de plusieurs stratégies différentes ou selon que l'on utilise l'étalonnage externe ou interne [228].

Parfois, le composé le plus proche dans le chromatogramme peut être utilisé comme substitut et la quantification est effectuée à partir de la même courbe d'étalonnage externe, mais il s'agit d'une option très audacieuse. Les substituts internes ne peuvent être ajoutés que si le substitut n'est pas déjà présent dans la solution de test. Cette stratégie a été utilisée pour générer une base de données de facteurs de réponse GC-FID et GC-MS pour 38 substances lixiviables et 8 candidats substituts internes [229].

Plus récemment, le comportement des substances organiques semi-volatiles a été étudié avec une méthode analytique utilisant l'extraction en phase solide en tandem avec la GC-MS [230],[231], en conséquence, une base de données complète de facteurs de réponse relatifs (RRF) et de temps de rétention relatifs (RRT) pour 154 substances organiques potentiellement lixiviables a été établi [232]. De manière similaire, une autre étude intéressante a évalué la variation des RRF et RRT pour une méthode LC/UV/MS donnée afin de développer une base de données valide [233].

En outre, les critères d'acceptation pour les substances lixiviables peuvent être qualitatifs et quantitatifs, bien que seules les formes de dosage de l'OINDP aient des limites obligatoires pour les substances lixiviables. Par exemple, une spécification des substances lixiviables pourrait comprendre [209] :

- Des limites finales quantitatives pour les substances lixiviables cibles, qui s'appliquent à la durée de vie du médicament.
- Une limite quantitative pour les substances lixiviables "non spécifiées" (c'est-à-dire non identifiées auparavant et non corrélées).

I.5. Validation :

La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) indique que l'objectif de la validation d'une procédure analytique est de démontrer qu'elle est adaptée à l'objectif visé [224]. Pour cela, les lignes directrices de l'ICH comprennent un résumé sous forme de tableau des caractéristiques de performance applicables aux :

- ❖ Tests d'identification.
- ❖ Tests quantitatifs pour la teneur en impuretés.
- ❖ Tests limites pour le contrôle des d'impuretés.
- ❖ Tests quantitatifs de la fraction active dans des échantillons de substances produits pharmaceutiques ou d'autres composants sélectionnés dans le produit pharmaceutique.

Des recommandations plus détaillées peuvent être trouvées dans un guide récent de la FDA [234]. Dans les deux politiques (*ICH* et *FDA*), une étude de validation appropriée des méthodes analytiques quantitatives est recommandée en définissant les caractéristiques de performance : gamme, linéarité, limites inférieures (détection et quantification), exactitude (justesse et précision) et sélectivité.

Par conséquent, dans la pratique, ces caractéristiques sont suffisantes pour la validation des méthodes analytiques de détermination des substances lixiviables [208]. En fonction de la complexité de la méthode et de son utilisation prévue, la robustesse ou la solidité peuvent également être incluses. Ces caractéristiques doivent être effectivement vérifiées pour chaque lixiviable. En revanche, la sélectivité/spécificité est la seule caractéristique habituellement évaluée pour les méthodes d'identification. La validation des méthodes qualitatives est plus générique, et vise à vérifier la pertinence de la méthode d'identification pour un ensemble d'analytes interdépendants.

En pratique, comme indiqué précédemment, les méthodes d'analyse des extractibles et lixiviables ne sont pas fondamentalement différentes des autres méthodes d'analyse des traces organiques et n'importe quel guide de validation existant offert par les organismes ou autorités reconnus peuvent être appropriées [222].

En particulier si elles sont axées sur le contrôle des contaminants organiques, comme par exemple celles de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC) [235] ou de la Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de l'UE [236]. Cependant, les exigences de validation peuvent être considérées comme spécifiques aux méthodes d'analyse des substances lixiviables, principalement en raison de l'utilisation d'une limite analytique spécifique appelée "seuil d'évaluation analytique" (SEA), *analytical evaluation threshold* (AET). L'AET, proposée par le PQRI, est définie comme le seuil à partir duquel une substance lixiviable doit être caractérisée et signalée pour l'évaluation toxicologique [209], [210]. L'AET est spécifique au produit.

Pour chaque type d'extraction ou condition de lixiviation et pour chaque technique d'analyse, solvant, les solutions de contrôle de qualité appropriées, au niveau de l'AET, doivent être préparées et analysées en parallèle avec les solutions d'échantillon. Toutes les solutions doivent être stockées dans des récipients dont on sait avec certitude qu'ils ont une propension faible ou négligeable à la lixiviation, tels que des bidons et des bouchons en téflon, etc. Voici le Tableau des études sur les lixiviable et les extractibles organiques des matières plastiques et ces méthodes spécifiques d'analyse.

Tableaux -10- Études récentes sur les L&E organiques à partir de matières plastiques rapportées à partir de 2010.

Matériau / Échantillon	La méthode d'extraction	Le solvant	Techniques analytique	Références
Polyéthylène (PE) Polyéthylène basse densité (PEBD) / Bouteille	Lixiviation (passive)	Isopropanol Isopropanol/Eau Eau	GC-MS LP-DAD LC-MS	237
Polypropylène (PP) Copolymère de polypropylène / Bouteille	Lixiviation (passive) Reflux	Dichlorométhane Isopropanol Éthanol/Eau Éthanol/eau Tampon	LC-MS	238

Polypropylène (PP) / Bouchon à vis de bouteille	Lixiviation (passive)	Isopropanol Isopropanol/Eau Eau	GC-MS LC- DAD LC-MS	237
Polypropylène (PP) / Sac de perfusion	Le lessivage (passif, stress thermique et température ambiante)	Acétonitrile Eau	LC-UV	239
Polypropylène (PP) / Flacon contenant un médicament ophtalmique Ophtalmique	Lixiviation (passive)	Acétonitrile Eau	LC-MS GC-MS	240
Chlorure de polyvinyle (PVC) / Sac à perfusion en plastique	Lixiviation (passive) Reflux	Dichlorométhane Éthanol/eau	LC-MS	238
Chlorure de polyvinyle (PVC) / Sac en plastique pour intraveineuse Produit	Extraction en phase solide	Isopropanol/Eau Eau	GC-MS	241
Chlorure de polyvinyle (PVC) / Sac en plastique pour les vaccins	Espace de tête Extraction liquide- liquide	Trichlorométhane	LC-MS	242
Chlorure de polyvinyle (PVC) PVC plastifié au DEHP / Granulés, matière première	Température élevée récipient fermé Espace de tête Extraction assistée par micro-ondes Liquide sous pression ExtractionReflux Extraction <i>Soxhlet</i>	Hexane Isohexane Isopropanol Isopropanol/Eau Eau	GC-FID GC-MS LC-MS LC-UV	243
Chlorure de polyvinyle	Espace de tête(<i>headspace</i>)	Hexane	GC-FID	244

CONCLUSION

Conclusion

Le conditionnement des produits pharmaceutiques fait partie intégrante du médicament, il joue un rôle important dans la protection du contenu interne d'un produit pharmaceutique afin de maintenir sa qualité, il est également nécessaire pour différencier les différents produits de différents fabricants.

Différents types de matériaux de conditionnement sont disponibles, tels que le métal (généralement utilisé pour les aérosols et les formes de dosage, et plus largement pour les produits cosmétiques), le plastique (généralement utilisé pour les produits injectables tels que les flacons d'injection et les ampoules), le verre (matériau le plus utilisé pour le conditionnement des liquides oraux tels que les suspensions, les émulsions et les sirops). La disponibilité de divers matériaux de conditionnement a aidé l'industrie à répondre aux exigences actuelles de l'industrie pharmaceutique ainsi qu'aux normes mondiales à un rythme beaucoup plus rapide par rapport à l'emballage traditionnel.

Les contenants sont également importants car ils peuvent interagir directement avec le contenu interne. Tout médicament est en contact avec un contenant composé de produits susceptibles d'avoir un impact sur la santé en cas de relargage (anti-oxydants, colorants, diluants, plastifiants, etc.). Le type de matériau, les propriétés physicochimiques du principe actif et la forme pharmaceutique déterminent le potentiel d'interaction. La voie d'administration doit être prise en considération, avec une analyse plus approfondie pour les formes parentérales. L'évaluation de cette interaction s'appuie sur une bonne connaissance du matériau et de son procédé de fabrication. Les données relatives au matériau couplées à la connaissance du médicament permettent de réaliser une évaluation pharmaceutique de la relation contenant-contenu et de l'éventualité d'une interaction. Lors d'un contact prolongé ou non d'un médicament avec un matériau, les deux aspects les plus critiques sont la qualité et la sécurité. La qualité est analysée à travers l'étude de stabilité réalisée sur le produit. La sécurité, en partie étudiée en stabilité, est analysée à travers les tests de toxicité, en particulier de cytotoxicité. L'aspect toxicité apparaît comme le point clef de l'étude de compatibilité contenant-contenu.

L'emballage pharmaceutique a toujours fait l'objet d'un développement continu et a subi d'importantes modifications en raison de la modernisation des formes pharmaceutiques qui nécessitent des exigences particulières en matière d'emballage. Les tendances en matière d'emballage pharmaceutique sont à la limite de l'innovation et de la croissance rapide, à

condition que l'exigence du produit, le coût, la sécurité et la commodité pour le patient soit pris en compte pour établir l'identité d'une marque.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] Wen et al. - 2015 - Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Ph.pdf.
- [2] PPR_Guideline_Product Classification Guidelines_v2.0_2018.pdf.
- [3] Khan (2020). Tissues, organs and organ systems. Khan Academy. – Recherche Google ». [https://www.google.com/search?q=Khan+\(2020\)](https://www.google.com/search?q=Khan+(2020)).
- [4] Dean, D. A., Evans, E. R. and Hall, I. H. (2005). Pharmaceutical packaging technology. CRC Press.
- [5] N. Zadbuke, S. Shahi, B. Gulecha, A. Padalkar, et M. Thube, « Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology », *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 5, n° 2, p. 98, 2013, doi: 10.4103/0975-7406.111820.
- [6] M. M. S. Mohd. Sabee, N. T. T. Uyen, N. Ahmad, et Z. A. A. Hamid, « Plastics Packaging for Pharmaceutical Products », in *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*, Elsevier, 2021, p. B9780128203521001000. doi: 10.1016/B978-0-12-820352-1.00088-2.
- [7] P. S. Das, P. Saha, Krishan, et R. Das, « Pharmaceutical Packaging Technology: A Brief Outline », *Res. J. Pharm. Dos. Forms Technol.*, vol. 10, n° 1, p. 23, 2018, doi: 10.5958/0975-4377.2018.00005.8.
- [8] Essentiel-Conditionnement du médicament pdf.
- [9] Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout. La Revue Prescrire, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703. - Recherche Google 2).
- [10] P. J.-P. Foucher, « L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE, p. 8.
- [11] 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf.
- [12] L'impact du conditionnement des spécialités pharmaceutiques », pharmacovigilance sécurité circuit médicament. p. 12 - Recherche Google ».
- [13] B. Amarji, A. Kulkarni, P. K. Deb, Deepika, R. Maheshwari, et R. K. Tekade, « Package Development of Pharmaceutical Products », in *Dosage Form Design Parameters*, Elsevier, 2018, p. 521-552. doi: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00015-4.
- [14] DORVEAUX Paul. Les pots de pharmacie, leur historique, suivi d'un Dictionnaire de leurs inscriptions. Bulletin de la Société d'histoire de la pharmacie, 1923 ; 40 (11) : pp 297-299. -
- [15] Grand pot a pharmacie en faïence de Rouen ». http://antiquites-gledel-philippe.chez-alice.fr/T_Vase-a-theriaque-pharmacie-faïence-de-Rouen.html.
- [16] Collection d'histoire de la pharmacie de l'apothecaire au pharmacien l'ordre national des pharmaciens 1993 <https://www.persee.fr/>.
- [17] Christian Bonah et Anne Rasmussen. Histoire et médicament aux XIXe et XXe siècles paris EDITION 2005.
- [18] Boîte pharmaceutique | Etsy France », *Etsy*. http://www.etsy.com/fr/market/bo%C3%AEte_pharmaceutique.
- [19] R. Shedafa et al., « Assessment of Moisture Permeability and Closure Systems of High Density Polyethylene Plastic Bottles Used as Primary Packaging Containers for Moisture Sensitive Medicines », *Pharmacol. Amp Pharm.*, vol. 7, n° 8, Art. n° 8, août 2016, doi: 10.4236/pp.2016.78039.
- [20] Pfizer hospital.ca ampaule oxytocine.
- [21] Les avantages des blisters à médicaments - Arapack.FR ». <https://arapack.fr/avantages-blisters-a-medicaments/>.
- [22] DOLIPRANE 2,4% SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol – 100ML - SANOFI-AVENTIS FRANCE - sur Mon Espace De Santé.

- <https://monespacedesante.fr/doliprane-2-4-sans-sucre-suspension-buvable-edulcoree-au-maltitol-liquide-et-au-sorbitol.html>.
- [23] Médicament. Le générique n° ; est pas une copie conforme de l'original ; original - Le Télégramme. <https://www.letelegramme.fr/ig/generales/france-monde/france/medicament-le-generique-n-est-pas-une-copie-conforme-de-l-original-27-02-2012-1614852.php>.
- [24] La notice de médicament, un outil essentiel... pour le malade, *Témoignages.RE* - <https://www.temoignages.re>, 2 février 2013. <https://www.temoignages.re/sante-vie-pratique/la-notice-de-medicament-un-outil-essentiel-pour-le-malade,63316>.
- [25] J. P. Kerry, « New Packaging Technologies, Materials and Formats for Fast-Moving Consumer Products », in *Innovations in Food Packaging*, Elsevier, 2014, p. 549-584. doi: 10.1016/B978-0-12-394601-0.00023-0.
- [26] Emballage ». <https://www.thimm.fr/produits-et-services/emballage/>.
- [27] Drug Interactions with Medicinal Plastics, p. 13.
- [28] J. Swarbrick, « DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES », p. 124.
- [29] N. Taneja, P. K. Deb, R. Maheshwari, et R. K. Tekade, « Package Types for Different Dosage Forms », in *Dosage Form Design Parameters*, Elsevier, 2018, p. 553-590. doi: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00016-6.
- [30] V. Guberac, S. Maric, A. Lalic, G. Drezner, et Z. Zdunic, « Hermetically Sealed Storage of Cereal Seeds and its Influence on Vigour and Germination », *J. Agron. Crop Sci.*, vol. 189, n° 1, p. 54-56, févr. 2003, doi: 10.1046/j.1439-037X.2003.00596.x.
- [31] Ampoules, des médicaments, médicament, traitement | Pikist ». <https://www.pikist.com/free-photo-sgkux/fr>.
- [32] M. Toussaint, J.-C. Vidal, et J.-M. Salmon, « Comparative Evolution of Oxygen, Carbon Dioxide, Nitrogen, and Sulfites during Storage of a Rosé Wine Bottled in PET and Glass », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 62, n° 13, p. 2946-2955, avr. 2014, doi: 10.1021/jf405392u.
- [33] Columen Vitae: Pharmaceutical Packaging, 1750–1850 | SpringerLink. https://link.springer.com/chapter/10.1057/978-1-137-44379-3_27.
- [34] L. Rey et J. C. May, Éd., *Freeze drying/lyophilization of pharmaceutical and biological products*, 3rd ed. New York ; London : Informa Healthcare, 2011.
- [35] S. Natarajan, *Fundamentals of Packaging Technology*. PHI, 2009.
- [36] The Potential Use of Natural Rubber in Pharmaceutical Closures - Nguyen Ngoc Bich, Nguyen Thi Hue Trang, Nguyen Duy Luan, Huynh Van Son, 2016. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/147776061603200203>.
- [37] D. Rose, « Packaging materials », in *Chemistry and Technology of Soft Drinks and Fruit Juices*, P. R. Ashurst, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016, p. 192-230. doi: 10.1002/9781118634943.ch9.
- [38] S. Bharath, *Pharmaceutical Technology: Concepts and applications*. Pearson Education India, 2013.
- [39] PHARMACEUTICAL CONTAINERS AND CLOSURES AN OVERVIEW.pdf.
- [40] Capuchon Universel En Métal, Bouchon Torsadé Pour Pot Et Bouteille En Verre, 30, 38, 48, 53, 58, 63, 66, 70, 82mm - Buy Twist Off Screw Metal Lug Cap, High Quality 43 Mm 53 Mm 58 Mm 63 Mm 70 Mm 82 Mm Twist Off Screw Metal Lug Cap On Sale, Customized 38mm 43mm 48mm 53mm 56mm 70mm 82mm Tinplate Metal Twist Off Caps Lug Cap Glass Food Beverage Milk Bottles And Jars Product on Alibaba.com. <https://french.alibaba.com/product-detail/Metal-Lug-Cap-Twist-Off-Cap-1600191319567.html>.
- [41] Roll on Pilfer Proof Closure - 31,5x24 mm (DSL)-V 3124-DSL. <http://www.adpack.cz/roll-on-pilfer-proof-closure-31-5x24-mm-dsl-v-3124-dsl/>.

- [42] Screw caps GL 18 for thread bottles - Paul Marienfeld. <https://www.marienfeld-superior.com/screw-caps-gl-18-for-thread-bottles.html>.
- [43] 28 mm - Pilfer Proof Closure - Modulpac.com. <https://www.modulpac.com/en/our-products/28-mm-pilfer-proof-closure/>.
- [44] P. Nasa, « A REVIEW ON PHARMACEUTICAL PACKAGING MATERIAL », *World J. Pharm. Res.*, vol. 3, n° 5, p. 25.
- [45] La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - Liferay DXP », *Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé*. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph- eur-10th-edition->.
- [46] E. Bauer, *Pharmaceutical Packaging Handbook*, 0 éd. CRC Press, 2016. doi: 10.3109/9781420012736.
- [47] Premium-quality glass containers for the Asian pharmaceutical industry ». <https://www.gerresheimer.com/en/company/newsroom/product-event-news/detail/premium-quality-glass-containers-for-the-asian-pharmaceutical-industry>.
- [48] Evaluation of the Inner Surface Durability of Glass Containers ». doi: 10.31003/USPNF_M7125_01_01.
- [49] PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, INC. », p. 143.
- [50] Chine 1 ml 2 ml 3 ml 5 ml 10ml 20ml en verre borosilicaté neutre d'injection de produits pharmaceutiques ampoule Photos & Images - Made-in-china.com ». https://fr.made-in-china.com/co_jnwangda/image_1ml-2ml-3ml-5ml-10ml-20ml-Pharmaceutical-Injection-Neutral-Borosilicate-Glass-Ampoule_hurissryy_2f1j00YdVQZBIKAsrD.html.
- [51] Le verre Sodocalcique », *VERREHAGET*. <http://www.verrehaget.fr/le-verre-sodocalcique/>.
- [52] Sirop et bouteille de verre liquide oral - Chine Bouteille en verre, flacon en verre. https://fr.made-in-china.com/co_jnwangda/product_Syrup-and-Oral-Liquid-Glass-Bottle_eroursgiy.html.
- [53] Récipient ouvert en verre avec un médicament, pot - Stock photo | Crushpixel. <https://www.crushpixel.com/fr/stock-photo/glass-open-container-with-medicament-1575463.html>.
- [54] N. A. Shete, « CHANGING SCENARIO OF PACKAGING IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY », *World J. Pharm. Res.*, vol. 9, n° 1, p. 81.
- [55] H. Raina et A. Jindal, « Packaging of Non-Injectable Liquid Pharmaceuticals: A Review », *J. Appl. Pharm. Sci.*, p. 248-257, 2018, doi: 10.7324/JAPS.2017.70236.
- [56] Tin Containers for Packaging | Industry Today ». <https://industrytoday.com/tin-containers-for-packaging/>.
- [57] Production de tubes en aluminium pour l'emballage cosmétique vs l'emballage pharmaceutique. <https://fr.xinrontube.com/article/quelles-sont-les-differences-entre-laproduction-de-tubes-en-aluminium-pour-lemballage-cosmtique-et-lemballage-pharmaceutique-i00016i1.html>.
- [58] P. S. Das, P. Saha, Krishan, et R. Das, « Pharmaceutical Packaging Technology: A Brief Outline », *Res. J. Pharm. Dos. Forms Technol.*, vol. 10, n° 1, p. 23, 2018, doi: 10.5958/0975-4377.2018.00005.8.
- [59] D. Jenke, « Evaluation of the Chemical Compatibility of Plastic Contact Materials and Pharmaceutical Products; Safety Considerations Related to Extractables and Leachables », *J. Pharm. Sci.*, vol. 96, n° 10, p. 2566-2581, oct. 2007, doi: 10.1002/jps.20984.
- [60] H. C. Erythropel, M. Maric, J. A. Nicell, R. L. Leask, et V. Yargeau, « Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) from plastic containers and the question

- of human exposure », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 98, n° 24, p. 9967-9981, déc. 2014, doi: 10.1007/s00253-014-6183-8.
- [61] Joyfeel Buy 50 pcs 10ml Bouteille de collyre Bouteilles liquides Firole vide en plastique Set : Amazon. fr : Beauté et Parfum ». <https://www.amazon.fr/Joyfeel-Buy-Bouteille-Bouteilles-plastique/dp/B07PKWVQ8>.
- [62] Flacon plastique, *Semaq.com*, 21 octobre 2014. <http://semaq.com/flacon-plastique/>.
- [63] Recent Trends in Pharmaceutical Packaging A Review.pdf.
- [64] Amsbary, R. (2013). Raw materials: selection, specifications, and certificate of analysis. Quality Assurance & Food Safety. (<https://www.qualityassurancemag.com/article/aib0613-raw-materials-requirements/>)
- [65] <https://us.123rf.com/450wm/stanislauv/stanislauv1803/stanislauv180300046/97135176-pastilles-de-poly%C3%A9thyl%C3%A8ne-transparent-le-poly%C3%A9thyl%C3%A8ne-est-une-formule-chimique-mati%C3%A8re-premi%C3%A8re-en-p.jpg>.
- [66] Alavi, S., Thomas, S., Sandeep, K., Kalarikkal, N., Varghese, J. and Yragalla, S. (2014). Polymers for packaging applications. CRC Press.
- [67] Ugbolue, S. C. (2017). Polyolefin fibres: structure, properties and industrial applications. Woodhead Publishing.
- [68] Emblem, A. (2012b). Packaging technology: plastics properties for packaging materials. Elsevier.
- [69] Shrivastava, A. (2018). Polymerization. In: Shrivastava, A. (ed.) Introduction to Plastics Engineering. 1st ed, pp 17-48. William Andrew Publishing.
- [70] <http://polymerdatabase.com/img2/PE2.png>.
- [71] Sastri, V. R. (2014). Commodity thermoplastics: polyvinyl chloride, polyolefins, and polystyrene. Sastri, Vinny R (eds.) Plastics in Medical Devices. 2nd ed. William Andrew Publishing.
- [72] Koocheki, A. and Khajeh-Hosseini, M. (2019). Saffron: science, technology and health. Woodhead Publishing Ltd.
- [73] King, K. (2006). Packaging and storage of herbs and spices. Elsevier.
- [74] Yam, K. L. (2010). The Wiley encyclopedia of packaging technology. John Wiley & Sons.
- [75] Rao, P. N. (2013). Manufacturing technology. Tata McGraw-Hill Education.
- [76] Sastri, V. (2010). Commodity thermoplastics: polyvinyl chloride, polyolefins, and polystyrene. In: Sastri, Vinny R (eds.) Plastics in Medical Devices. 1st ed, pp 73-120. William Andrew Publishing.
- [77] McKeen, L. W. (2017). Film properties of plastics and elastomers. William Andrew.
- [78] https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/CCG/product-images/10026061_GRP_A.JPG-650.jpg
- [79] Massey, L. K. (2005). High density polyethylene (HDPE). In: Massey, L. K. (ed.) The Effect of Sterilization Methods on Plastics and Elastomers. 2nd ed, pp 143-147. William Andrew Publishing.
- [80] https://www.usinenouvelle.com/expo/img/flacon-carre-a-col-etroit-en-pehd-011009578-product_zoom.jpg.
- [81] https://www.usinenouvelle.com/expo/img/flacon-cruchon-pehd-naturel-ou-blanc-bague-au-choix-004435690-product_zoom.jpg
- [82] Wagner Jr, J. R. (2016). Multilayer flexible packaging. William Andrew.
- [83] Padsalgikar, A. (2017). Plastics in medical devices for cardiovascular applications. William Andrew.
- [84] Mark, H. F. (2013). Encyclopedia of polymer science and technology. John Wiley & Sons.

- [85] Maddah, H. (2016). Polypropylene as a promising plastic: a review. *American Journal of Polymer Science* 6(1), 1-11.
- [86] Pareek, V. and Khunteta, A. (2014). Pharmaceutical packaging: current trends and future. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6(6), 480-485.
- [87] <https://www.dutscher.com/images/products/OJ-07-16.jpg>
- [88] <https://www.dutscher.com/images/products/OJ-01-101.jpg>
- [89] <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/53/Polyvinylchlorid.svg/800px-Polyvinylchlorid.svg.png>.
- [90] Jamaluddin, N., Azeez, A. A., Abd Rahman, N., Attiyah, A. N., Ibrahim, M. H. W., Mohamad, N. and Adnan, S. H. (2017). Experimental investigation of concrete filled PVC tube columns confined by plain PVC socket. *MATEC Web of Conferences* 103, 02006.
- [91] Sabah, A., Ahmad, I., Arsalan, A., Arif, A., Tanwir, S., Abbas, A. and Ahmed, F. (2014). Features, functions and selection of pharmaceutical packaging materials. *International Journal of Pharmaceuticals and Neutraceuticals Research* 1(1), 1-12.
- [92] Niaounakis, M. (2017). Management of Marine Plastic Debris. William Andrew.
- [93] Li, J. H. and Ko, Y. C. (2012). Plasticizer incident and its health effects in Taiwan. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 28, S17-S21.
- [94] Jamarani, R., Erythropel, H. C., Nicell, J. A., et al. (2018). How green is your plasticizer? *Polymers* 10(8), 834.
- [95] Lyashenko, V., Sotnik, S. and Baker, A. M. (2018). Features of packaging from polymers in pharmaceuticals. *Saudi Journal of Medicinal and Pharmaceutical Sciences* 4(2), 166-174.
- [96] Lockhart, H. and Paine, F. A. (1996). *Packaging of pharmaceuticals and healthcare products*. Springer Science & Business Media.
- [97] <https://arapack.fr/wp-content/uploads/blisters-m%C3%A9dicaments-avantages.jpg>.
- [98] https://img.freepik.com/vecteurs-libre/blister-comprimes-plaquettes-capsule-vitamines-medicine-realiste-emballage-antibiotiques-ensemble-emballage-medicaments-pharmaceutiques-comprime-pharmaceutique-illustration-antibiotique_229548502.jpg?w=740.
- [99] Islam, M. J., Dipta, I. A. and Rahat, M. (2018). Investigation of recycled poly-ethylene terephthalate (PET) as partial replacement of coarse aggregate in concrete. *Journal of Civil Engineering (IEB)* 46(1), 11-20.
- [100] <https://www.pslc.ws/french/images/pet05f.gif>.
- [101] Remington, J. P. (2006). *Remington: The science and practice of pharmacy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [102] Alfonso R. Gennaro, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, Williams & Wilkins; Baltimore (U.S),1995.
- [103] https://img.medicaexpo.fr/images_me/photo-m2/68679-12562074.jpg.
- [104] https://img.medicaexpo.fr/images_me/photo-m2/70153-17347997.jpg.
- [105] Ebnesajjad, S. (2012). *Plastic films in food packaging: materials, technology and applications*. Elsevier.
- [106] O'Neil, C. E., Taylor, S., Ratnayake, K., Pullagurla, S., Singh, V. and Soper, S. A. (2016). Characterization of activated cyclic olefin copolymer: effects of ethylene/norbornene content on the physicochemical properties. *Analyst* 141(24), 6521-6532.
- [107] https://www.researchgate.net/figure/Structural-formula-of-the-norbornene-fraction-Y-and-ethylene-fraction-X-copolymer_fig3_277963814.
- [108] Piringer, O. G. and Baner, A. L. (2008). *Plastic packaging: interactions with food and pharmaceuticals*. John Wiley & Sons.

- [109] <https://www.pslc.ws/french/images/pvdc01.gif>.
- [110] Torres, F. G., Troncoso, O. P., Pisani, A., Gatto, F. and Bardi, G. (2019). Natural polysaccharide nanomaterials: an overview of their immunological properties. *International Journal of Molecular Sciences* 20(20), 5092.
- [111] Mohamed, S. A. A., El-Sakhawy, M. and El-Sakhawy, M. A. M. (2020). Polysaccharides, protein and lipid-based natural edible films in food packaging: a review. *Carbohydrate Polymers* 238, 116178
- [112] Chakraborty, I., Sen, I. K., Mondal, S., et al. (2019). Bioactive polysaccharides from natural sources: a review on the antitumor and immunomodulating activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 22, 101425.
- [113] Singh, P., Baisthakur, P. and Yemul, O. S. (2020). Synthesis, characterization and application of crosslinked alginate as green packaging material. *Heliyon* 6(1), e03026.
- [114] Khalil, H. A., Davoudpour, Y., Saurabh, C. K., Hossain, M., Adnan, A., Dungani, R., Paridah, M., Sarker, M., Fazita, M., Syakir, M. and Hafiiz, M. (2016). A review on nano cellulose fibres as new material for sustainable packaging: process and applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 64, 823-836.
- [115] Kamel, S., Ali, N., Jahangir, K., Shah, S. M. and El-Gendy, A. A. (2008). Pharmaceutical significance of cellulose: a review. *Express Polymer Letters* 2(11), 758-778.
- [116] Khalil, H., Tye, Y., Saurabh, C., Leh, C., Lai, T., Chong, E., Fazita, M., Hafidz, J., Banerjee, A. and Syakir, M. (2017). Biodegradable polymer films from seaweed polysaccharides: a review on cellulose as a reinforcement material. *Express Polymer Letters* 11(4), 244-265.
- [117] Kumar, S. and Gupta, S. K. (2012). Applications of biodegradable pharmaceutical packaging materials: a review. *Middle-East Journal of Scientific Research* 12(5), 699-706.
- [118] Rudnik, E. (2012). *Plastic films in food packaging: materials, technology and applications*. Elsevier.
- [119] Tajeddin, B. (2014). Cellulose-based polymers for packaging applications. *Ligno cellulosic Polymer Composites* 477-498.
- [120] Hu, B. (2014). *Biopolymer-based lightweight materials for packaging applications*. ACS Publications.
- [121] Bajpai, P. (2019). Properties of biobased packaging material. In Bajpai, P. (ed.) *Biobased Polymers*. 1st ed, pp 25-111. Elsevier.
- [122] Shokri, J. and Adibkia, K. (2013). Application of cellulose and cellulose derivatives in pharmaceutical industries. *Intech Open*.
- [123] Emblem, A. (2012a). *Packaging technology: fundamentals, materials and processes*. Elsevier.
- [124] Palacio, M. L. B. and Bhushan, B. (2012). Bioadhesion : a review of concepts and applications. *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 370, 2321-2347.
- [125] Edsman, K. and Hagerstrom, H. (2010). Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 57(1), 3-22.
- [126] Sam, S., Ismail, H. and Ahmad, Z. (2011). Soil burial of polyethylene-g-(maleic anhydride) compatibilised LLDPE/soya powder blends. *Polymer-Plastics Technology and Engineering* 50(8), 851-861.
- [127] Mir, S., Yasin, T., Halley, P. J., Siddiqi, H. M. and Nicholson, T. (2011). Thermal, rheological, mechanical and morphological behavior of HDPE/chitosan blend. *Carbohydrate Polymers* 83(2), 414-421.

- [128] Pan, Y., Farmahini-Farahani, M., O’Hearn, P., Xiao, H. and Ocampo, H. (2016). An overview of bio-based polymers for packaging materials. *Journal of Bioresources and Bioproducts* 1(3), 106-113.
- [129] Pilla, S. (2011). *Handbook of bioplastics and biocomposites engineering applications*. John Wiley & Sons.
- [130] Choudhury, I. A. and Hashmi, S. (2020). *Encyclopedia of Renewable and Sustainable Materials*. Elsevier Science.
- [131] Puccini, M., Stefanelli, E., Seggiani, M., Balestri, E. and Vitolo, S. (2017). Biodegradability of polyethylene/hydrolyzed collagen blends in terrestrial and marine environmental conditions. *Journal of Renewable Materials* 5(1), 117-123.
- [132] Zhang, X., Do, M. D., Kurniawan, L. and Qiao, G. G. (2010). Wheat gluten-based renewable and biodegradable polymer materials with enhanced hydrophobicity by using epoxidized soybean oil as a modifier. *Carbohydrate Research* 345(15), 2174-2182.
- [133] Iwata, T. (2015). Biodegradable and bio-based polymers: future prospects of eco-friendly plastics. *Angewandte Chemie International Edition* 54(11), 3210-3215.
- [134] Tang, Z., Fan, F., Chu, Z., Fan, C. and Qin, Y. (2020). Barrier properties and characterizations of poly (lactic acid)/ZnO nanocomposites. *Molecules* 25(6), 1310.
- [135] Auras, R., Harte, B. and Selke, S. (2004). An overview of polylactides as packaging materials. *Macromolecular Bioscience* 4(9), 835-864.
- [136] Shah, A. A., Hasan, F., Hameed, A. and Ahmed, S. (2008). Biological degradation of plastics: a comprehensive review. *Biotechnology Advances* 26(3), 246-265.
- [137] Zivic, F., Affatato, S., Trajanovic, M., et al. (2017). *Biomaterials in clinical practice: advances in clinical research and medical devices*. Springer.
- [138] Mishra, M. (2018). *Encyclopedia of Polymer Applications*. CRC Press.
- [139] K. Klaiman, D. L. Ortega, et C. Garnache, « Consumer preferences and demand for packaging material and recyclability », *Resour. Conserv. Recycl.*, vol. 115, p. 1-8, déc. 2016, doi: 10.1016/j.resconrec.2016.08.021.
- [140] A. Alarcon *et al.*, « Interaction contenant-contenu II. Méthodologie », vol. 17, p. 18, 2007.
- [141] N. Tokhadze *et al.*, « Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 18917, déc. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-55113-x.
- [142] Absorption et adsorption illustration de vecteur. Illustration du chimie - 143925950 ». <https://fr.dreamstime.com/absorption-adsorption-disponible-haute-résolution-plusieurs-tailles-d-adapter-les-besoins-votre-projet-image143925950>.
- [143] S.-E. Jin, S. You, S. Jeon, H.-J. Byon, et S.-J. Hwang, « Evaluation of Drug Sorption to PVC- and Non-PVC-based Tubes in Administration Sets Using a Pump », *J. Vis. Exp.*, n° 121, p. 55086, mars 2017, doi: 10.3791/55086.
- [144] B. Baye Fall Diop *et al.*, « Interactions between injectable anticancer drugs and polyvinyl chloride bags: Evaluation of the adsorption phenomenon after reconstitution », *J. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 25, n° 5, p. 1119-1124, juill. 2019, doi: 10.1177/1078155218778888.
- [145] E. Létalon, E. Morichon. MIS Normandie, « Bulletin d’information du réseau des centres d’information MiS sur les produits de santé », *Bulletin MIS*, n°3, mars.2017.
- [146] K. Tokatli et M. Özilgen, « Temperature effects on permeation of modified atmosphere gas mixtures through a low density polyethylene package film », *Polym. Int.*, vol. 30, n° 1, p. 109-113, 1993, doi: 10.1002/pi.4990300116.
- [147] R. Brown, *Physical testing of rubber*, 4th ed. New York: Springer, 2006.

- [148] H. Pålsson, C. Finnsgård, et C. Wänström, « Selection of Packaging Systems in Supply Chains from a Sustainability Perspective: The Case of Volvo: SELECTION OF PACKAGING SYSTEMS IN SUPPLY CHAINS », *Packag. Technol. Sci.*, vol. 26, n° 5, p. 289-310, août 2013, doi: 10.1002/pts.1979.
- [149] A. T. Florence et D. Attwood, *Physicochemical principles of pharmacy*, 4. ed., Reprinted. London: Pharmaceutical Press, 2007.
- [150] C. for D. E. and Research, « Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics », *U.S. Food and Drug Administration*, 5 juin 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
- [151] L. Allain et Q. Wang, « Impact of package leachables on the stability of pharmaceutical products », *Am. Pharm. Rev.*, vol. 10, mai 2007.
- [152] M. A. Quarry, D. S. Sebastian, et F. Diana, « Investigation of 4,5-epoxymorphinan degradation during analysis by HPLC », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 30, n° 1, p. 99-104, août 2002, doi: 10.1016/S0731-7085(02)00166-8.
- [153] K. Nakamura, S. Yokohama, M. Katsuma, T. Sawada, et T. Sonobe, « A new stressed test to predict the foreign matter formation of minodronic acid in solution », *Int. J. Pharm.*, vol. 251, n° 1-2, p. 99-106, janv. 2003, doi: 10.1016/S0378-5173(02)00594-X.
- [154] D. Bohrer, « Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part I: Salts, glucose, heparin and albumin », p. 7.
- [155] M. Nassar, V. Nesarikar, R. Lozano, Y. Huang, et V. Palaniswamy, « Degradation of a Lyophilized Formulation of BMS-204352: Identification of Degradants and Role of Elastomeric Closures », *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 10, n° 2, p. 227-232, mai 2005, doi: 10.1081/PDT-200054429.
- [156] CFR - Code of Federal Regulations Title 21 ». <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1&subpartNode=21:4.0.1.1.11.4>.
- [157] H. Al-Zein, L. E. Riad, et A. Abd-Elbary, « Effect of Packaging and Storage on the Stability of Carbamazepine Tablets », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 25, n° 2, p. 223-227, janv. 1999, doi: 10.1081/DDC-100102163.
- [158] M. Veillard, R. Bentejac, D. Duchêne, et J. T. Carstensen, « Moisture Transfer Tests in Blister Package Testing », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 5, n° 3, p. 227-244, janv. 1979, doi: 10.3109/03639047909055673.
- [159] G. E. Amidon et K. R. Middleton, « Accelerated physical stability testing and long-term predictions of changes in the crushing strength of tablets stored in blister packages », *Int. J. Pharm.*, vol. 45, n° 1-2, p. 79-89, juill. 1988, doi: 10.1016/0378-5173(88)900361.
- [160] S. C. Gad, « PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK », p. 859.
- [161] M. Santoro, D. Oliveira, E. Kedorhackmann, et A. Singh, « The effect of packaging materials on the stability of sunscreen emulsions », *Int. J. Pharm.*, p. S0378517305002218, mai 2005, doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.03.021.
- [162] T. G. Geary, M. A. Akood, et J. B. Jensen, « Characteristics of chloroquine binding to glass and plastic », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 32, n° 1, p. 19-23, janv. 1983, doi: 10.4269/ajtmh.1983.32.19.
- [163] A. M. Yahya, J. McElnay, et P. Darcy, « Binding of chloroquine to glass », 1985, doi: 10.1016/0378-5173(85)90095-X.
- [164] Stanaszek, W. F., and Pan, I. H. (1978), Comparison of drug stability in glass versus plastic containers: Analysis of prefilled syringe admixtures, *Proc. Okla. Acad. Sci.*, 58, 102-105.

- [165] M. Arsene, P. Favetta, B. Favier, et J. Bureau, « Comparison of ceftazidime degradation in glass bottles and plastic bags under various conditions », *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 27, n° 3, p. 205-209, juin 2002, doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00406.x.
- [166] M. Wong, R. Marion, K. Reed, et Y. Wang, « Sorption of unoprostone isopropyl to packaging materials », *Int. J. Pharm.*, vol. 307, n° 2, p. 163-167, janv. 2006, doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.09.027.
- [167] D. F. Driscoll, P.-R. Ling, et B. R. Bistran, « Physical Stability of 20% Lipid Injectable Emulsions via Simulated Syringe Infusion: Effects of Glass vs Plastic Product Packaging », *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 31, n° 2, p. 148-153, mars 2007, doi: 10.1177/0148607107031002148.
- [168] P. Yuen, S. L. Denman, T. D. Sokoloski, et A. M. Burkman, « Loss of Nitroglycerin from Aqueous Solution into Plastic Intravenous Delivery Systems », *J. Pharm. Sci.*, vol. 68, n° 9, p. 1163-1166, sept. 1979, doi: 10.1002/jps.2600680928.
- [169] U. E. N. C. for E. Assessment, « Rapid adsorptive loss of nitroglycerin from aqueous solution https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/2250461.to plastic », 15 mars 2009.
- [170] L. Illum et H. Bundgaard, « Sorption of Drugs by Plastic Infusion Bags », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 33, n° Supplement_1, p. 102P-102P, avr. 2011, doi: 10.1111/j.2042-7158.1981.tb11761.x.
- [171] B. Kommanaboyina et C. T. Rhodes, « Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 25, n° 7, p. 857-868, janv. 1999, doi: 10.1081/DDC-100102246.
- [172] G. W. Schieffer, P. J. Palermo, et S. Pollard-Walker, « Simultaneous Determination of Methyl, Ethyl, Propyl, and Butyl 4-Hydroxybenzoates and 4-Hydroxybenzoic Acid in Liquid Antacid Formulations by Gas Chromatography », *J. Pharm. Sci.*, vol. 73, n° 1, p. 128-131, janv. 1984, doi: 10.1002/jps.2600730136.
- [173] M. J. Pikal, D. A. Bibler, et B. Rutherford, « Polymer Sorption of Nitroglycerin and Stability of Molded Nitroglycerin Tablets in Unit-Dose Packaging », *J. Pharm. Sci.*, vol. 66, n° 9, p. 1293-1297, sept. 1977, doi: 10.1002/jps.2600660922.
- [174] C. Beitz, T. Bertsch, D. Hannak, W. Schrammel, C. Einberger, et M. Wehling, « Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions—comparison of polyethylene with other container materials », *Int. J. Pharm.*, vol. 185, n° 1, p. 113-121, août 1999, doi: 10.1016/S0378-5173(99)00175-1.
- [175] Corrosion, délamination et dégradation du verre pour les produits pharmaceutiques - EAG Laboratories ». <https://eag.com/fr/services/materials/glass-corrosion-delamination-and-degradation-for-pharmaceuticals/>.
- [176] R. G. Iacocca et M. Allgeier, « Corrosive attack of glass by a pharmaceutical compound », *J. Mater. Sci.*, vol. 42, n° 3, p. 801-811, févr. 2007, doi: 10.1007/s10853-006-0156-y.
- [177] M. A. Watkins, R. G. Iacocca, T. L. Shelbourn, X. Dong, et C. Stobba-Wiley, « Impact of Glass Corrosion on Drug Substance Stability », *J. Pharm. Sci.*, vol. 103, n° 8, p. 2456-2463, août 2014, doi: 10.1002/jps.24069.
- [178] E. Sánchez, C. M. Evora, et M. Llabrés, « Effect of humidity and packaging on the long-term aging of commercial sustained-release theophylline tablets », *Int. J. Pharm.*, vol. 83, n° 1-3, p. 59-63, juin 1992, doi: 10.1016/0378-5173(82)90008-4.
- [179] M. S. U. Rehman, N. Rashid, M. Ashfaq, A. Saif, N. Ahmad, et J.-I. Han, « Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries », *Chemosphere*, vol. 138, p. 1045-1055, nov. 2015, doi:

- 10.1016/j.chemosphere.2013.02.036.
- [180] M. J. Akers, « Excipient–Drug Interactions in Parenteral Formulations », *J. Pharm. Sci.*, vol. 91, n° 11, p. 2283-2300, nov. 2002, doi: 10.1002/jps.10154.
- [181] K. Boven *et al.*, « The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes », *Kidney Int.*, vol. 67, n° 6, p. 2346-2353, juin 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00340.x.
- [182] Amikacin Sulfate Injection USP 500 mg/2 mL (250 mg/mL) and 1 Gram/4 mL (250 mg/mL) Vials by Teva: Recall - Glass Particulate Matter ». <https://www.asahq.org/advocacy-and-asapac/fda-and-washington-alerts/fda-alerts/2016/08/amikacin-sulfate-injection-usp-by-teva-recall-glass-particulate-matter>.
- [183] FDA recalls lots of epoetin alfa due to glass in vials ». <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20120331/fda-recalls-lots-of-epoetin-alfa-due-to-glass-in-vials>.
- [184] O. of R. Affairs, « Sun Pharmaceutical Industries, Inc. Issues Voluntary Nationwide Recall of Vecuronium Bromide for Injection Due to the Presence of Particulate Matter Identified as Glass », *U.S. Food and Drug Administration*, 11 septembre 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sun-pharmaceutical-industries-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-vecuronium-bromide-injection>.
- [185] G. Latini *et al.*, « Exposure to Di(2-ethylhexyl) phthalate in Humans during Pregnancy », *Neonatology*, vol. 83, n° 1, p. 22-24, 2003, doi: 10.1159/000067012.
- [186] S. Web, « Nouvelle poche de sang sans produits toxiques développée en Suède », *Tout sur la transfusion*. <https://www.toutsurlatransfusion.com/actualite-transfusion-et-don-du-sang/nouvelle-poche-de-sang-sans-produits-toxiques.php>.
- [187] Le refus d’être transfusé lors d’une hospitalisation a des limites ». <https://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/acte-transfusionnel/refus-transfusion-sanguine.php> (consulté le 17 mai 2022).
- [188] DEHP . <https://www.drugfuture.com/chemdata/dehp.html> (consulté le 18 mai 2022).
- [189] PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update_9Sept2020_FINAL.pdf .
- [190] N. Bumbudsanpharoke et S. Ko, « Nano-Food Packaging: An Overview of Market, Migration Research, and Safety Regulations: An overview of nano-food packaging... », *J. Food Sci.*, vol. 80, n° 5, p. R910-R923, mai 2015, doi: 10.1111/1750-3841.12861.
- [191] Evaluation toxicologique des extractibles - SUS - La Vague 58 - A3P ». <https://www.a3p.org/evaluation-toxicologique-des-extractibles-et-relargables-lies-a-lutilisation-des-systemes-a-usage-unique-sus/> (consulté le 19 mai 2022).
- [192] A. Alarcon *et al.*, « Interaction contenant-contenu I. Réglementation », vol. 17, p. 13, 2007.
- [193] *Submission of Documentation in Drug Applications for Container Closure Systems Use for the Packaging of Human Drugs and Biologics* » (juin 1997)
- [194] ISO 10993-2 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux : exigences concernant la protection des animaux.
- [195] <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.
- [196] <http://www.inrs.fr>.
- [197] <http://www.astm.org>.
- [198] <http://taddeo.sourceoecd.org>.
- [199] Directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d’autres fins scientifiques

Références bibliographiques

- [200] Arrêté du 14 mars 2007 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire.
- [201] D. Bohrer, Sources of contamination in medicinal products and medical devices, John Wiley & Sons, Hoboken, 2013.
- [202] N. Rahman, S.N.H. Azmi, H-F. Wu, The importance of impurity analysis in pharmaceutical products: an integrated approach, *Accred. Qual. Assur.* 11 (2006) 69-74. <https://doi.org/10.1007/s00769-006-0095-y>.
- [203] D.L. Norwood, D.M. Paskiet, Extractables and leachables in drugs and packaging, in: J. Swarbrick (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, third ed, Informa Healthcare, New York, 2007, vol. 3, pp. 1969-1711. <https://doi.org/10.1081/EPT-120041582>
- [204] L. Norwood, T.N. Feinberg, J.O. Mullis, S.J. Pennino, Analytical techniques for identification and quantitation of extractables and leachables, dans: D.J. Ball, D.L. Norwood, C.L.M. Stults, L.M. Nagao (Eds.), *Leachables and Extractables Handbook – Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products*, John Wiley, et, Sons, Hoboken, 2012, ch.13, pp.241-287. <https://doi.org/10.1002/9781118147672.ch13>.
- [205] C. Strandberg, A-C. Albertsson, Chromatographic analysis of antioxidants in polymeric materials and their migration from plastics into solution, *Adv. Polym. Sci.* 211 (2008) 117- 157. https://doi.org/10.1007/12_2007_12.
- [206] USP 41 <1663>, Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems, United States Pharmacopeia, Rockville, MD (2017).
- [207] PQRI, Parenteral and Ophthalmic Drug Products Leachables and Extractables Working Group, Study Protocol – Stage 1, Experimental Protocol for Qualitative Controlled Extraction Studies on Material Test Articles Representative of Prefilled Syringe (PFS) and Small Volume Parenteral (SVP) Container Closure Systems, Product Quality Research Institute (2009).
- [208] K.L. Moyer, J. Scull, Extractables and leachables, in: C.M. Riley, T.W. Rosanske, S.R.R. Riley (Eds.), *Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods*, Maryville, 2014, ch. 13, pp. 265-289. <https://doi.org/10.1520/E3051-16>.
- [209] USP 41 <1664>, Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems, United States Pharmacopeia, Rockville, 2017.
- [210] PQRI, Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drugs Products, Product Quality Research Institute, 2006.
- [211] PQRI, Parenteral and Ophthalmic Drug Products Leachables and Extractables Working Group, Study Protocol – Stage 1, Amendment #1, Experimental Protocol for Qualitative Controlled Extraction Studies on Material Test Articles Representative of Prefilled Syringe (PFS) and Small Volume Parenteral (SVP) Container Closure Systems, Product Quality Research Institute (2011).
- [212] D.J. Ball, D.L. Norwood, C.L.M. Stults, L.M. Nagao, *Leachables and extractables handbook – Safety evaluation, qualification, and best practices applied to inhalation drug products*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2012.
- [213] ISO 10993-12:2012, *Biological Evaluation of Medical Devices – Part 12: Sample Preparation and Reference Materials*, International Organization for Standardization, Geneva, 2012.
- [214] USP <1665>, *Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products (draft)*, Pharmacopeia Forum, 45(5) (2019).

- [215] M. Jahn, Leachables and extractables: from regulatory expectations to laboratory assessment, in: N.W. Warne and H.C. Mahler (Eds.), *Challenges in Protein Product Development*, AAPS / Springer, Cham, 2019, ch. 16, pp. 337-351. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90603-4_16.
- [216] BPOG, *Best Practices Guide for Evaluating Leachables Risk in Biopharmaceutical Single-Use Systems*. BioPhorum Operations Group (2017).
- [217] V.P. Sica, K.L. Krivos, D.E. Kiehl, C.J. Pulliam, I.D. Henry, T.R. Baker, The role of mass spectrometry and related techniques in the analysis of extractable and leachable chemicals. *Mass Spectrom. Rev.* 9999 (2019) 1-15. <https://doi.org/10.1002/mas.21591>.
- [218] C. Fauchere, M. Berger-Gryllaki, F. Sadeghipour, Investigation of drug-packaging interactions with mass spectroscopy detectors: a meta-synthesis of the literature. *Pharm. Technol. Hosp. Pharm.* 4 (2019) 3-14. <https://doi.org/10.1515/pthp-2018-0027>.
- [219] USP 41 <1664.1>, *Orally Inhaled and Nasal Drug Products*, United States Pharmacopeia, Rockville, MD (2017).
- [220] D.L. Norwood, J.O. Mullis, Special case leachables: a brief review. *Am. Pharm. Rev.* 12 (2009) 78-86.
- [221] BPSA, *Recommendations for Extractables and Leachables Testing*. BioProcess System Alliance. Part 1: Introduction, Regulatory Issues, and Risk Assessment, *BioProc. Int.* 5 (2007) 36-49. Part 2: Executing a Program, *BioProc. Int.* 6 (2008), 44-53.
- [222] L. Cuadros Rodríguez, A. González Casado, C. Ruiz Samblás, M.G. Bagur González, Evolution of the quality concept in analytical laboratories, in: R.A. Meyers (Ed.), *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, Online © 2006-2017. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a9515>.
- [223] B.L. Milman, Identification of chemical compounds, *Trends Anal. Chem.* 24 (2005) 493- 508. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.03.013>.
- [224] ICH Q2(R1), *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva, 2005.
- [225] E&L Testing to Determine Extractables and Leachables in Polymeric Materials, Jordi Labs, Mansfield, 2014. <https://jordilabs.com/knb/white-papers/page/2/> (accessed March 30, 2020).
- [226] V. Petruskevskia, S.T. Jolevska, J.T. Ribarska, M. Chachorovska, A. Petkovska, S. Ugarkovic, Development of complementary HPLC-DAD/APCI MS methods for chemical characterization of pharmaceutical packaging materials, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 124 (2016) 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.03.005>.
- [227] M. Eckardt, M. Kubicova, T.J. Simat, Universal response quantification approach using a Corona Charged Aerosol Detector (CAD) – Application on linear and cyclic oligomers extractable from polycondensate plastics polyesters, polyamides and polyarylsulfones, *J. Chromatogr. A* 1572 (2018) 187-202. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.08.051>.
- [228] L. Cuadros Rodríguez, M.G. Bagur González, M. Sánchez Viñas, A. Gonzalez Casado, A.M. Gómez Sáez, Principles of analytical calibration/quantification for the separation sciences, *J. Chromatogr. A* 1158 (2007) 33-46. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.03.030>.
- [229] D. Jenke, A. Odufu, Utilization of internal standard response factors to estimate the concentration of organic compounds leached from pharmaceutical packaging systems and application of such estimated concentrations to safety assessment, *J. Chromatogr. Sci.* 50 (2012) 206-212. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmr048>.

- [230] S.A. Zdravkovic, Solid phase extraction in tandem with GC–MS for the determination of semi-volatile organic substances extracted from pharmaceutical packaging/delivery systems via aqueous solvent systems, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 112 (2015) 126-138. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.04.031>.
- [231] S.A. Zdravkovic, C.T. Duong, A.A. Hellenbrand, S.R. Duff, A.L. Dreger, Establishment of a reference standard database for use in the qualitative and semi-quantitative analysis of pharmaceutical contact materials within an extractables survey by GC-MS, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 151 (2018) 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.054>.
- [232] M.A. Jordi, S. Khera, K. Roland, L. Jiang, P. Solomon, J. Nelson, S.S. Lateef, J. Woods, L. Martin, S. Martin, F. Aiello, N. Chen, Qualitative assessment of extractables from single-use components and the impact of reference standard selection, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 150 (2018) 368-376. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.029>.
- [233] D. Jenke, N. Liu, Chromatographic considerations in the standardization of liquid chromatographic methods used for extractables screening, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 39 (2016) 613-619. <https://doi.org/10.1080/10826076.2016.1224974>.
- [234] FDA Guidance for Industry – Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, Food and Drug Administration, Silver Spring, 2015.
- [235] UNODC, Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens – A Commitment to Quality and Continuous Improvement, United Nations Office on Drugs and Crime, New York, 2009.
- [236] EU SANTE/11813/2017, Guidance Document on Analytical Quality Control and Method Validation Procedures for Pesticides Residues Analysis in Food and Feed, European Commission, Brussels, 2017.
- [237] D. Jenke, T. Egert; A. Hendricker, J. Castner, T. Feinberg, C. Houston, D. G. Hunt, M.Lynch, K. Nicholas, D. L. Norwood, D. Paskiet, M. Ruberto, E. J. Smith, F. Holcomb, I. Markovic, Simulated leaching (migration) study for a model container-closure system applicable to parenteral and ophthalmic drug products, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 71 (2017) 68-87. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2016.007229>.
- [238] S.A. Zdravkovic, M.D. Bruss, R.F. Piccoli, D.M. Wood, A method utilizing ultra-high performance liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometry detection for the analysis of material extracts produced during a controlled extraction study, *PDAJ*.
- [239] P. Legrand, A. Desdion, G. Boccadifuoco, A. Dufay Wojcicki, A. Worsley, V. Boudya, S. Goulay Dufay, Development of an HPLC/UV method for the evaluation of extractables and leachables in plastic: Application to a plastic-packaged calcium gluconate glucoheptonate solution, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 155 (2018) 298-305. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.044>.
- [240] G. Singh, R. Gollapalli, A. Blinder, M. Patel, Identification of leachable impurities in an Ophthalmic drug product originating from a polymer additive Irganox 1010 using Mass Spectroscopy, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 152 (2018) 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.01.053>.
- [241] S.A. Zdravkovic, Solid phase extraction in tandem with GC–MS for the determination of semi-volatile organic substances extracted from pharmaceutical packaging/delivery systems via aqueous solvent systems, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 112 (2015) 126-138. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.04.031>.

Références bibliographiques

- [242] Y. Zhang, S. Sun, X. Xing, Z. Du, Q. Guo, W. Yu, Detection and identification of leachables in vaccine from plastic packaging materials using UPLC-QTOF MS with selfbuilt polymer additives library, *Anal. Chem.* 88 (2016) 6749-6757. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01027>.
- [243] D. Jenke, J. Castner, T. Egert, T. Feimberg, A. Shaw, K. Nicholas, D.L. Norwood, D. Paskiet, M. Ruberto, E.J. Smith, F. Holcomb, Extractables characterization for five Materials of construction representative of packaging systems used, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 67 (2013) 448-511. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00933>.
- [244] C.L.M. Stults, J.M. Ansell, A.J. Shaw, L.M. Nagao, Evaluation of extractables in Processed and unprocessed polymer materials, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 16 (2015) 150-169. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0188-6>.

Résumé

Le conditionnement des médicaments participe activement à leur bon usage, mais également à la protection physique du contenu. En revanche, Il peut être sujet à un certain nombre d'interactions : sorption des médicaments, relargage d'additifs de type plastifiants ou autres, perméation de gaz ou de vapeur d'eau et délamination du verre en contact avec les solutions médicamenteuses. Ces interactions contenu-contenant constituent une source majeure de risque de toxicité, d'inefficacité et d'instabilité du principe actif qui crée ensuite un danger sur la santé des patients. L'évaluation de ces interactions s'appuie sur une bonne connaissance du type de matériau et de son procédé de fabrication couplée à l'étude du médicament et ses propriétés physicochimiques. Les polymères constitutifs des matières plastiques sont les plus incriminés dans ces interactions, le PVC est le plus étudié en ce qui concerne l'incompatibilité dû à son utilisation ubiquitaire et sa mauvaise inertie chimique. Le remplacement de celui-ci par d'autres matériaux comme le PE, le PP...semble bénéfique pour la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament. Des approches analytiques sont nécessaires pour l'identification et la quantification des substances relargables des matériaux d'emballage pour valider et confirmer la conformité des produits pharmaceutiques selon les autorités mondiales.

Mots clés : conditionnement, plastique, verre, interaction contenu- contenant, délamination, polymères, lixiviable, extractable.

Abstract

The packaging of drugs plays an active role in their proper use, but also in the physical protection of the contents. On the other hand, it can be subject to a number of interactions: sorption of drug, release of additives such as plasticisers or others, permeation of gas or water vapour and delamination of the glass in contact with the medicinal solutions. These content-container interactions are a major source of risk of toxicity, ineffectiveness and instability of the active ingredient, which in turn creates a health hazard for patients. The assessment of these interactions relies on a good knowledge of the type of material and its manufacturing process coupled with the study of the drug and its physicochemical properties. The polymers making up plastics are the most incriminated in these interactions, PVC being the most studied with regard to incompatibility due to its ubiquitous use and its poor chemical inertia. The replacement of PVC by other materials such as PE, PP. Seems beneficial for the safety, quality and efficacy of the drug. Analytical approaches are needed for the identification and quantification of releasable substances in packaging materials to validate and confirm the compliance of pharmaceutical products according to the world authorities.

Key words : packaging, plastic, glass, content-container interaction, delamination, polymers, leachable, extractable.

DAHMAN Houssam
hihodido60@gmail.com

YALAOUI Ayoub Ilyes
yalaouiayoub33@gmail.com