

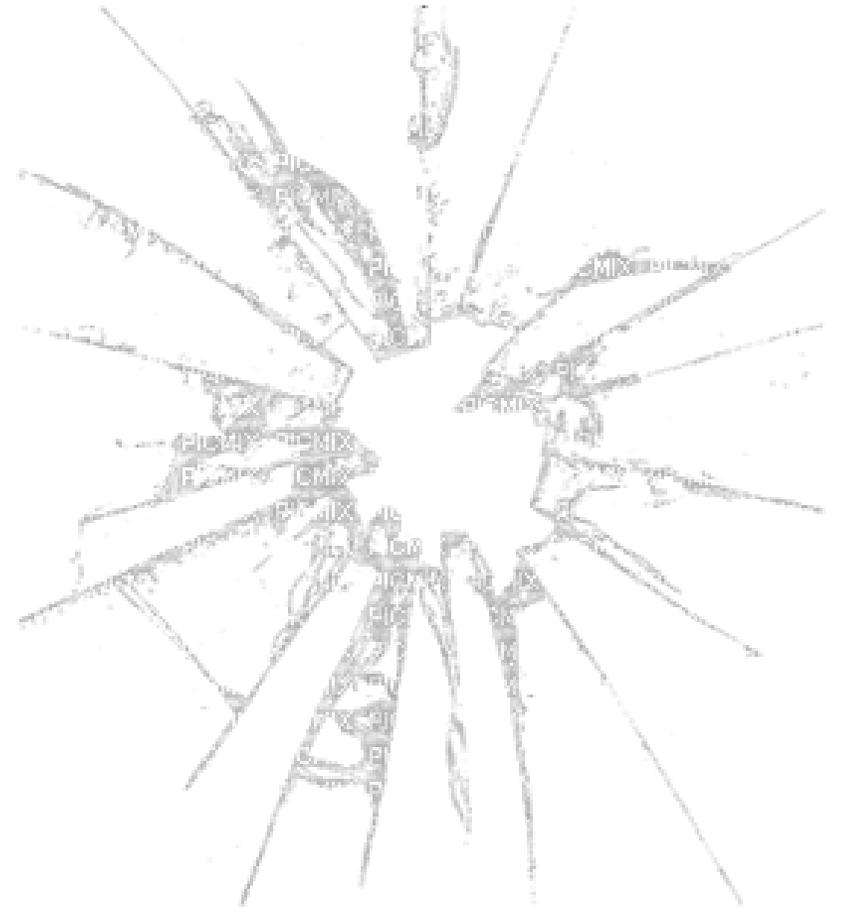
Les verres pharmaceutiques et la stabilité des médicaments

Pr Pascal ODOU

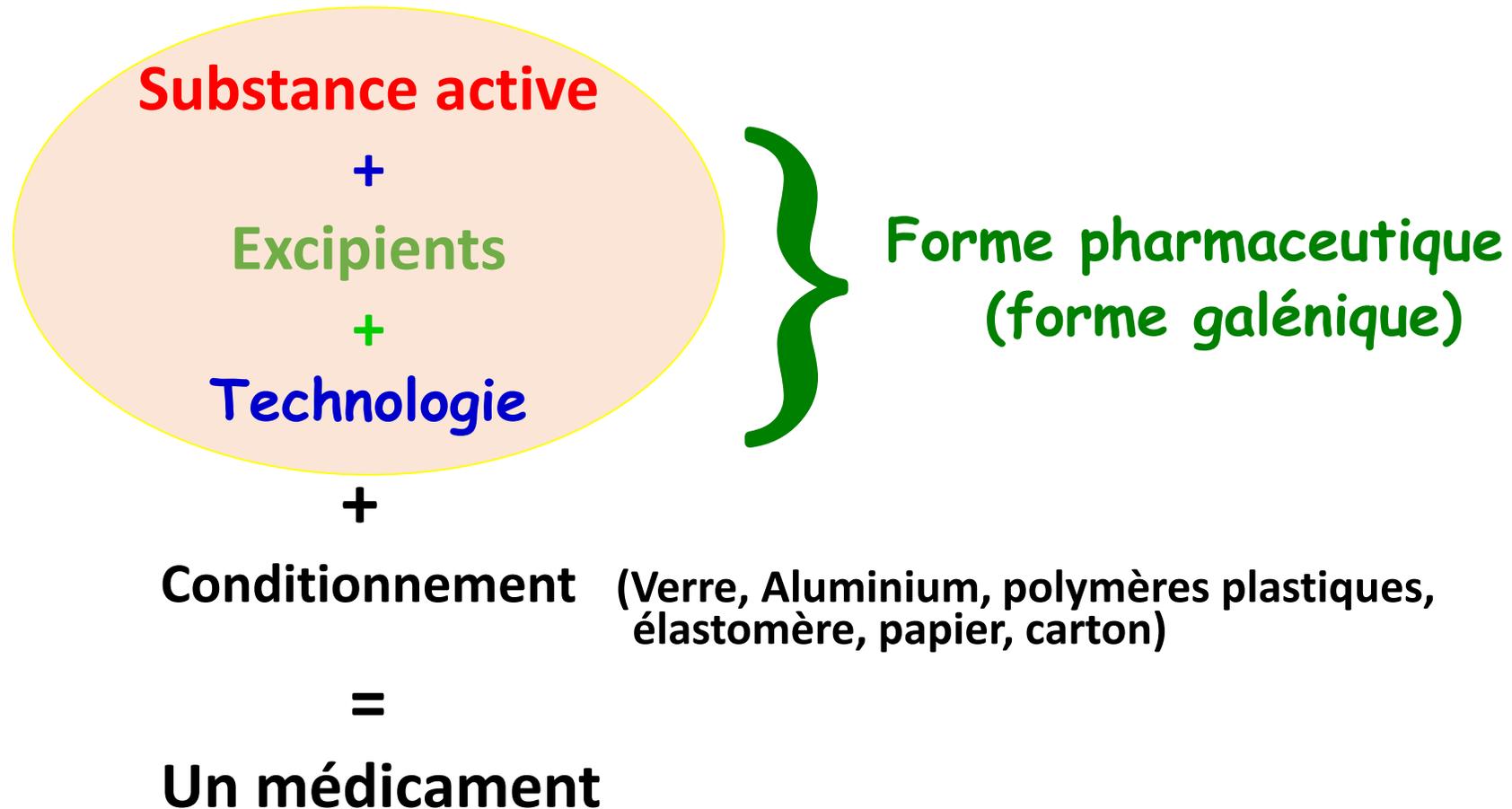


Orateur Pascal Odou

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer



Définition du médicament



Propriétés idéales des contenants /verre

Propriétés	Verre
Aptitude à se prêter aux différents traitements (congélation, lyophilisation, stérilisation....)	
Résistance mécanique et physique (chocs....)	
Isolement du médicament des agents extérieurs (O2, humidité, lumière, micro- organismes)	
Imperméabilités aux constituants du médicament (excipients, principe actif)	
Inerties vis-à-vis du contenu (aucune interaction contenant-contenu)	
Innocuité absolue (coupures, thromboses (particules) ...)	
Prix de revient bas et développement durable	

Stabilité des médicaments

- Les médicaments qui peuvent être commercialisés doivent avoir une stabilité au long cours (aucune modification des paramètres physico-chimiques de la préparation)
- Verre et solution aqueuse vont interagir ensemble selon 3 mécanismes
 - 1. Diffusion entre le verre et l'eau et/ou acide faible**
 - 2. Exsudation**
 - 3. Attaque des liaisons covalentes par solution basique**

Diffusion et exsudation

1. *Diffusion entre le verre et l'eau et/ou acide faible*



- **Le pH augmente** car il y échange ionique entre les ions Na^+ et H^+ avec libération d'ion OH^-
- La structure du verre n'est pas fragilisée

2. *Exsudation*



- **Le pH augmente car il y a formation de carbonates en solution**
- La structure du verre n'est pas fragilisée

Attaque des liaisons covalentes

Diffusion entre le verre et l'eau et/ou base faible



- Il se produit une dissolution de la silice qui va se traduire par une couche fragile qui se fragmente en particules

Réglementation

- En accord avec les Pharmacopées Européenne, Américaine et Japonaise
- 3 types de verre sont utilisés en pharmacie
 - Type 1 : verre borosilicaté ou verre neutre
 - Type 2 : verre sodo-calcique à résistance hydrolytique élevée
 - Type 3 : verre sodo-calcique à résistance hydrolytique moyenne

Verre de Type I

- Verre Borosilicaté ou verre neutre
- Composition
 - Quantité importante de formateurs de réseau (SiO_2 , Al_2O_3 , B_2O_3)
 - Quantité faible de modificateurs de réseau (Na_2O , K_2O , CaO , BaO , ZnO)
 - Dépendante du mode de fabrication

	Moulé	Tube I classe B	Tube 1 classe A
Formateur de réseau	≈ 85%	> 90%	> 95%
Modificateur de réseau	≈ 15%	< 10%	< 5%

- Traité dans la masse
- Verre à très haute résistance hydrolytique et ayant une meilleure résistance thermique
- Réutilisation possible

Verre de type II et III

- Verre sodo-calcique
- Composition
 - Quantité modérée de formateurs de réseau (SiO_2 , Al_2O_3 , B_2O_3)
 - Quantité importante de modificateurs de réseau (Na_2O , K_2O , CaO , BaO , ZnO)
 - La différence entre le type II et le Type III
- **La surface interne du type II est traitée pour améliorer sa résistance hydrolytique par des dérivés soufrés (ammonium soufré) ou par un gaz tel que le 1.1 Difluoroéthane en appauvrissant la surface en cations.**
- Résistance hydrolytique élevée en surface (type II) et modérée (type III)
- Non réutilisable

Utilisation en pratique

- On peut ainsi résumer l'utilisation en pharmacie du verre :

Type	Voies injectables	Voie Orale
I	X	
II	X	
III		X

- Le choix entre le type I et II se fera en fonction du médicament et/ou du procédé de fabrication.
 - Si le médicament est très sensible aux variations de pH, on prendra un type I
 - Si le médicament est peu sensible aux variations de pH, on prendra un type II
 - Si le produit doit être stérilisé à 121°C, on préférera un type I

Utilisation en pratique

- La problématique est que chaque industriel à sa composition.
 - Ainsi dans chaque type, on a une multitude de verre qui pourront interférer sur la stabilité.
- Les endotoxines
 - A éliminer dépend beaucoup de procédé de fabrication
- Lors de la mise au point du médicament, une fois le récipient validé, il ne sera plus modifié.

Stabiliser les approvisionnements

- Pendant la pandémie, nous sommes confrontés à des pénuries en verre de type I ou II
 - Les ampoules :
 - ✓ Pas de solution en dehors d'une fourniture par un industriel
 - Les flacons :
 - ✓ Remplacer le verre par le plastique (exemple par des flacons de Copolymère Cyclo oléfine)
 - ✓ Recycler les flacons en verre. Possible mais il n'existe aucune procédure de qualification de ce recyclage pour les hôpitaux, alors... on ne recycle pas

Conclusion

- Le verre en tant que conditionnement est partie intégrante de la stabilité. Une fois choisi, il ne sera plus modifié car cela demande une modification d'Autorisation de Mise sur le Marché.
- Le verre sera choisi entre 3 types en fonction :
 - de la sensibilité du médicament aux variations de pH
 - Du procédé de fabrication