

# Le reconditionnement des spécialités pharmaceutiques

Réflexions collectives

ANTARES      C DEMANGE  
M COLLIGNON

05/11/2018

# Plan

- Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché
- La responsabilité pharmaceutique
- La dégradation des principes actifs
- L'importance des matériaux de conditionnements
- L'Industrie Pharmaceutique
- Question

# L'Autorisation de Mise sur le Marché

- L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) est un agrément de commercialisation attribué à un fabricant par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou par l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament (EMA) pour une "*spécialité pharmaceutique*".  
Une spécialité pharmaceutique est un médicament. Mais tous les médicaments ne sont pas des "*spécialités*".  
La spécialité est donc un médicament caractérisé par le fait qu'il est "*préparé à l'avance, présenté **sous un conditionnement** caractérisé par une dénomination spéciale*" (Art. L 5111-2 du Code de la santé publique).

# L'Autorisation de Mise sur le Marché

- L'AMM, c'est:
  - Une formulation (comprimé, poudre, suspension...)
  - Un nom commercial
  - Une Dénomination Commune Internationale
  - Un RCP
  - Un conditionnement
    - Primaire (blister, flacon, sachet...)
    - Secondaire (boite carton, emballage plastique...)

# L'Autorisation de Mise sur le Marché

- La date de péremption / stabilité de la spécialité:
  - Elle est déterminée à partir d'études de stabilité poussées : différents environnements avec température et degré d'humidité contrôlés (norme ICH)
  - Elle est conditionnée par la qualité des matériaux de conditionnements
  - Elle est conditionnée par la vitesse de dégradation du principe actif vis-à-vis d'agents extérieurs (lumière, humidité, température, interactions contenant-contenu...)

# L'autorisation de Mise sur le Marché

- Le conditionnement étant un des éléments pris en considération dans l'octroi de l'AMM, on peut s'interroger sur le droit de délivrer un produit sous une présentation non spécifiquement autorisée.

# La responsabilité pharmaceutique

- L'article R. 5115-6 du Code de la santé publique enjoint aux producteurs de:  
«pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits qu'ils (...) livrent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires ».

# La responsabilité pharmaceutique

- Le dé/reconditionnement met en question le principe même de cette responsabilité, qui postule la délivrance de la spécialité sous son conditionnement d'origine intact.
- Un producteur ne peut être tenu responsable des dommages résultant d'un défaut de conservation des spécialités par le distributeur ou le dispensateur.

# La dégradation des principes actifs

- Principales causes de dégradation:
  - Température
  - Lumière / UV
  - Humidité
  - Oxygène

# La dégradation des principes actifs

- La température
  - Contrôlable
    - Produit destiné au frigo uniquement
    - Produit à température ambiante uniquement
    - Possibilité de chambre réfrigérée / climatisation
  - Exemple de produits sensibles
    - Vitamines, anticorps (dégradation à la chaleur)
    - 5FU: cristallisation au froid mais effet réversible
  - Exemple de formulations sensibles
    - Suppositoires

# La dégradation des principes actifs

- La lumière / UV
  - Contrôlable
    - Emballage aluminium autour du blister
    - Blister opaque ou de couleur
  - Exemple de produits sensibles
    - Quinolones
    - Antracycline
    - Lasilix

# La dégradation des principes actifs

- L'humidité
  - Contrôlable
    - Conditionnement peu perméable (aluminium)
    - Stockage à température et humidité contrôlée
  - Exemple de produits sensibles
    - Aspirine, benzocaïne, cefotaxime, cefpodoxime...
  - Exemple de formulations sensibles
    - Comprimés effervescents

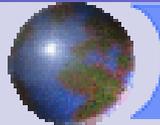
# La dégradation des principes actifs

- L'oxygène
  - Contrôlable
    - Uniquement par un conditionnement protecteur
  - Exemple de produits sensibles
    - Hydrocortisone, methotrexate, morphine...

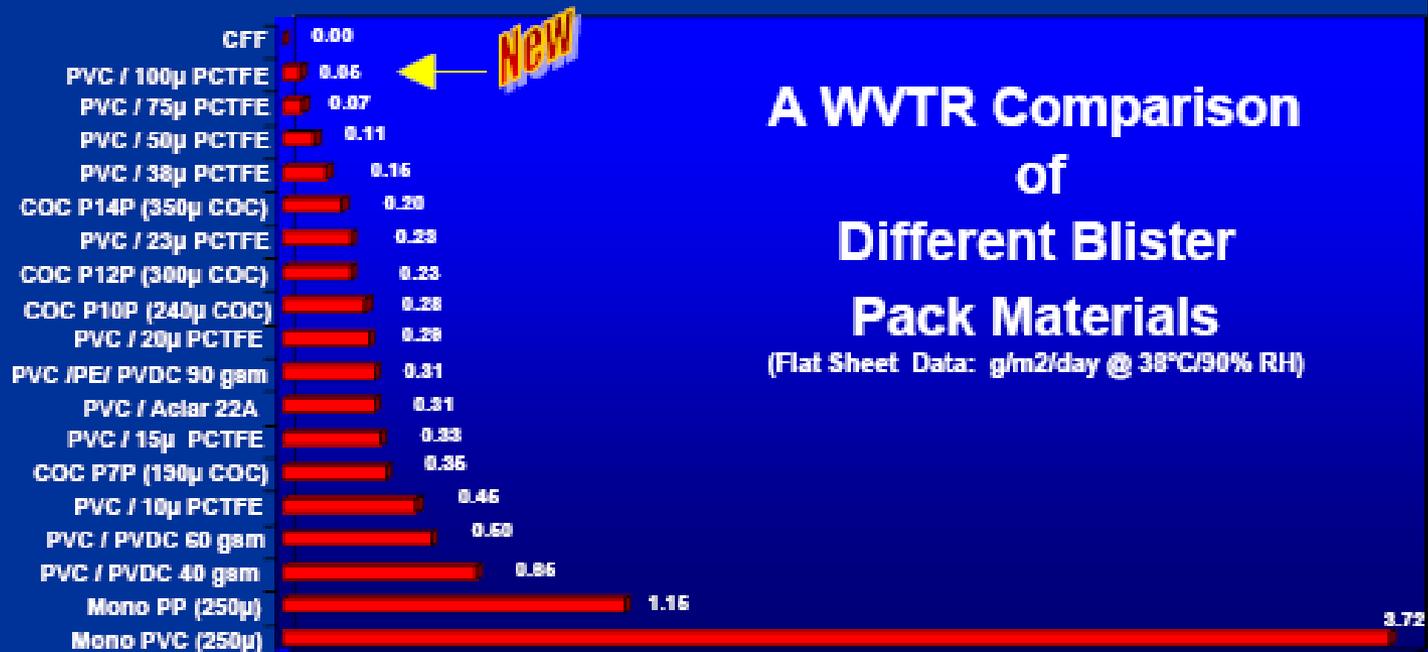
# L'importance des matériaux de conditionnements

- Le conditionnement primaire des blisters
    - Une membrane aluminium
    - Un blister plastique ou aluminium
  - Différents types de plastique
    - PVC
    - Polypropylène
    - PVC/PVDC (PVC avec fine couche de PVDC)
    - Aclar®
- => Qualités physico-chimiques différentes

# L'importance des matériaux de conditionnements



## Tekniflex Blister Films - WVTR



# L'importance des matériaux de conditionnements

## Pharmaceutical Blister Films

### Different Materials' Moisture and Oxygen Barrier Properties Ranking

| Material      | Oxygen permeability<br>(cc.mil/100in <sup>2</sup> day atm (23°C/0%RH)) | Material | Moisture transmission<br>(g.mil/100in <sup>2</sup> day @ 38°C/90%RH) |
|---------------|--|----------|--|
| EVOH (0% RH)  | 0.01   | PCTFE    | 0.016  |
| LCP           | 0.06   | LCP      | 0.02   |
| PVDC          | 0.1  | PVDC     | 0.1  |
| BAREX         | 0.8 (1)  | COP      | ~ 0.12   |
| EVOH (90% RH) | ~ 0.95   | COC      | ~ 0.2  |
| PCTFE         | 7 (2)  | PP       | ~0.74  |
| PVC           | ~ 5 - 10   | EVOH     | ~ 1  |
| COC           | ~ 250  | PVC      | ~ 2  |
| PP            | ~ 150 - 250  | BAREX    | 5  |

(1) 100%RH

(2) 25°C

LCP: Liquid Crystal Polymers

COC: Cyclo Olefin Copolymer

COP: Cyclo Olefin Polymer

Barex: Acrylonitrile-methyl Acrylate copolymer

**Tekni-Films**

# L'importance des matériaux de conditionnements

- Prix des matériaux de conditionnement:

| Matériaux    | Perméabilité à la vapeur d'eau* (g/ m <sup>2</sup> /jour) | Prix au m <sup>2</sup> (\$) |
|--------------|---|-----------------------------|
| PVC          | 3.1   | 0.80                        |
| PVC/PVDC     | 0.75  | 1.44                        |
| Triplex      | 0.45  | 4.30                        |
| Aclar Suprex | 0.23  | 8.80                        |
| Aclar Ultrex | 0.12  | 12.00                       |
| OPA/ALU/PVC  | Pas de transfert  | 5.00                        |

# L'importance des matériaux de conditionnements

- Le choix du conditionnement primaire n'est pas anodin
- Attention aussi aux risques de réaction possible contenant-contenu (à rapprocher des interactions avec les poches PVC contenant du DEHP)

<http://www.sepha.com/french2004/fcl.htm>

# L'Industrie Pharmaceutique

- Le conditionnement d'un lot d'une spécialité pharmaceutique est tracé par un dossier de lot.

# L'Industrie Pharmaceutique

- Pour modifier le conditionnement primaire d'une spécialité, le producteur doit faire une demande de modification du dossier d'AMM
- le producteur doit fournir:
  - Justification du changement
  - Description du matériel de conditionnement
  - Adresse du fournisseur
  - Etude de stabilité de la spécialité avec le nouveau matériel de conditionnement (étude de stabilité accélérée)
  - Détails des tests de contrôle du matériel de conditionnement

# Questions / Discussion

ANTARES      C DEMANGE  
M COLLIGNON

05/11/2018