



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 35

# LES INCOMPATIBILITES CONTENU-CONTENANT DES MEDICAMENTS INJECTABLES

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Madame Najwa ABOUFARAJ**  
*Née le 13 Février 1998 à Casablanca*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Interactions contenu-contenant ; PVC ; Sorption ; Migration ; Verre

Membres du Jury :

**Monsieur Rachid NEJJARI**

Professeur de Pharmacognosie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

**Madame Imane ZAKARIYA**

Professeur de Pharmacognosie

**Monsieur Brahim MOJEMMI**

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا  
عَظَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ



سورة البقرة: الآية: 32

صَلَّى  
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

*\*Enseignant militaire*

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*



Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie

*\*Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.DINI Nouzha \*  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUEH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <a href="#"><u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u></a>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



---

# *Dédicaces*

---



## *A ma chère mère*

*A la personne qui m'a donné la vie et m'a ouvert les yeux sur ce monde.*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,  
la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de  
m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes  
études.*

*Je te dédie ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance pour l'amour  
que tu m'offres, des sacrifices que tu fais, du dévouement que tu as montré tout  
au long de ces années.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie  
pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*



*A mon très cher père*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout le respect, la reconnaissance et l'amour que je vous porte.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien et vos prières.*

*Puisse le bon dieu te protéger et t'accorder longue vie.*

*A mes très chers frères Amine, Othmane et Hicham*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.  
Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.  
Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.  
Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A mon cher neveu Ghali*

*Pour ton amour inconditionnel et pour nos moments de joie.*

***A la mémoire de ma grande-mère maternelle Zahra***

*J'aurai tant aimé que tu sois à mes côtés.*

*Tu étais et tu seras toujours dans mon esprit et mon cœur.*

*Que Dieu Tout puissant ait ton âme et t'accepte dans son paradis.*

***A la mémoire de mes grands-parents***

*Puisse ALLAH TOUT PUISSANT vous avoir en sa sainte miséricorde.*

***A tous les membres de ma grande famille***

*Qui me donnent de l'amour, de l'espoir et du courage.*

*A tous mes amis et collègues, et spécialement*

*Boutaina, Imane, Chaimaa, Safaa, Zineb*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.*

*À tous ceux qui m'ont prodigué le savoir*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer*

*Merci pour votre collaboration.*



---

# *Remerciements*

---



*A notre maître et Président de Jury*

*Monsieur NEJARRI Rachid*

*Professeur en pharmacognosie à la Faculté de*

*Médecine de Pharmacie de Rabat*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de  
notre thèse.*

*J'ai pour vous l'estime et le respect qu'impose votre compétence, votre sérieux et  
votre richesse d'enseignement.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et mon grand  
respect.*

*A mon maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur BOUATIA Mustapha*  
*Professeur de Chimie analytique à la Faculté de*  
*Médecine de Pharmacie de Rabat*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous avez toujours été disponible pour ce travail, malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Veillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de mes vifs remerciements et mon admiration.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Madame ZAKARIYA Imane*

*Professeur de pharmacognosie à la Faculté de*

*Médecine de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Permettez-nous, Cher Maître, de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.*



*A Notre Maître et Juge de Thèse*  
*Monsieur MOJEMMI Brahim*  
*Professeur de chimie analytique à la Faculté de*  
*Médecine de Pharmacie de Rabat*

*Nous vous remercions vivement du temps que vous nous accordez en acceptant  
de juger ce travail.*

*Votre savoir au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur  
Soyez assuré, cher maitre, de notre haute vénération et notre grande estime.*



---

## ***Liste des abréviations***

---



## Abréviations

<b>As</b>	: Arsenic
<b>ATR-FTIR</b>	: Réfexion totale atténuée – Fourier Transform Infrared
<b>CMR</b>	: Classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction
<b>DEHP</b>	: Di-2-ethylhexyl phtalate
<b>DEHT</b>	: Di-2-ethylhexyl téréphtalate
<b>DINCH</b>	: Di-isononyl-1,2-cyclohexane dicarboxylate
<b>DINP</b>	: Disononyl phtalate
<b>EMEA</b>	: European Medicines Evaluation Agency
<b>FDA</b>	: Food and Drug and Administration
<b>IR</b>	: Infrarouge
<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>NaCl</b>	: Chlorure de sodium
<b>NOAEL</b>	: No observed adverse effect level
<b>NTP-CERHR</b>	: National Toxicology Program - Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction
<b>PA</b>	: Principe actif
<b>PE</b>	: Polyéthylène
<b>PQRI</b>	: L'institut de Recherche sur la Qualité des produits,
<b>PUR</b>	: Polyuréthane
<b>PVC</b>	: Chlorure de polyvinyle
<b>REACH</b>	:Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
<b>SiO2</b>	: Dioxide de silicone
<b>TOTM</b>	: Trioctyl trimellitate



---

## ***Liste des illustrations***

---



## Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> La structure chimique du PVC.....	12
<b>Figure 2:</b> La structure chimique du DEHP .....	14
<b>Figure 3:</b> Les pictogrammes du polyéthylène haute densité et le polyéthylène basse densité	15
<b>Figure 4:</b> Composition d'un polymère co-extrudé.....	17
<b>Figure 5:</b> les différents phénomènes d'interaction contenu-contenant .....	20
<b>Figure 6:</b> Comparaison entre l'adsorption et l'absorption.....	22
<b>Figure 7:</b> Les différents types des composés relargués .....	29
<b>Figure 8:</b> Les étapes de délamination .....	35
<b>Figure 9:</b> Photos d'écailles de verre.....	37
<b>Figure 10:</b> les facteurs influençant les interactions contenu-contenant.....	39
<b>Figure 11:</b> Schéma de la pénétration d'un solvant dans un polymère .....	41
<b>Figure 12:</b> Représentation schématique de l'ATR-FTIR.....	44
<b>Figure 13:</b> Shéma représentatif d'un microscope électronique à balayage .....	47
<b>Figure 14:</b> Profil de sorption du diazépam (10mg/100ml) dans des tubes en PVC et non PVC .....	54
<b>Figure 15:</b> Profil de sorption du diazépam (20mg/500ml) dans des tubes en PVC et non PVC .....	54
<b>Figure 16:</b> La migration spécifique des plastifiants dans le simulant éthanolique après différents temps de contact. ....	57
<b>Figure 17:</b> L'analyse des éléments relargués par ICP après la délamination avec les solutions 1-2-3.(a) SiO <sub>2</sub> ,(b) B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ,(c) AL <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , (d) SiO <sub>2</sub> /B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , et Si/Al. Le blanc représente la solution 1,le gris clair la solution 2, le gris foncé la solution 3. La ligne pointillée indique le rapport nominal de masse du verre.....	61

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les types d'additifs.....	10
<b>Tableau 2:</b> Les avantages et les inconvénients du PVC.....	11
<b>Tableau 3:</b> Différents grades de flexibilité du PVC commercialisé en fonction du taux de plastifiant utilisé avec des exemples de dispositifs médicaux(10).....	13
<b>Tableau 4:</b> Catégories de substances CMR et définitions de ces catégories au sens de la réglementation européenne en vigueur selon le règlement (CE) n°1272/2008 .....	15
<b>Tableau 5:</b> Le coefficient de partage de certaines molécules susceptibles à l'absorption.....	26
<b>Tableau 6:</b> Caractéristiques physicochimiques des plastifiants.....	32
<b>Tableau 7:</b> Comparaison entre RP-HPLC et HPLC.....	46
<b>Tableau 8:</b> Pourcentage de la concentration d'insuline détectée dans la poche en polypropylène et le set de perfusion en chlorure de vinyle(84) ; SD : écart type .....	50
<b>Tableau 9:</b> Comparaison du NOEL des plastifiants alternatives avec le DEHP.....	59



---

# ***Sommaire***

---



<b>1. Introduction</b> .....	2
<b>2. Les matériaux de conditionnement</b> .....	5
2.1. Le verre.....	5
2.1.1. La notion de résistance hydrolytique .....	7
2.1.2. Le verre de classe I .....	7
2.1.3. Le verre de classe II et III .....	7
2.2. Les matières plastiques.....	8
2.2.1. Les additifs .....	9
2.2.2. Les thermoplastiques .....	10
2.2.2.1. Polychlorure de vinyle PVC .....	10
2.2.2.2. Polyéthylène.....	15
2.2.3. Le polyuréthane .....	16
2.2.4. Les multicouches et co-extrudés.....	17
2.2.5. Elastomères (caoutchoucs).....	18
<b>3. Les types d'interactions contenu-contenant</b> .....	20
3.1. La sorption.....	21
3.1.1. L'adsorption .....	23
3.1.2. L'absorption .....	24
3.2. La perméation .....	27
3.3. La migration.....	28
3.4. La délamination .....	35
<b>4. Les facteurs influençant les interactions contenu-plastiques</b> .....	39



<b>5. Les conséquences des interactions contenu-contenant sur le contenant plastique</b> .....	41
5.1. La plastification .....	41
5.2. Le gonflement .....	42
5.3. L'endommagement .....	42
<b>6. Les méthodes physico-chimiques d'analyse des interactions contenu-contenant</b> .....	44
6.1. Spectrométrie .....	44
6.1.1. Spectroscopie infrarouge ATR-FTIR .....	44
6.1.2. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.....	45
6.2. Chromatographie.....	45
6.2.1. Chromatographie liquide à haute pression (HPLC).....	45
6.2.2. Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID) .....	46
6.3. Microscopie électronique à balayage .....	47
<b>7. Des cas d'interactions contenu-contenant dans la littérature</b> .....	49
7.1. L'adsorption de l'insuline.....	49
7.2. L'absorption du diazépam .....	52
7.3. La migration des plastifiants du PVC .....	55
7.4. La délamination de différents types de verre.....	60
<b>8. Conclusion</b> .....	64
<b>Résumés</b> .....	66
<b>Bibliographie</b> .....	70



# ***Introduction***



## **1 Introduction**

La qualité irréprochable des produits pharmaceutiques est primordiale pour l'industrie pharmaceutique et les patients. Le choix d'un emballage primaire adéquat, tel que les flacons en verre, les bouchons en caoutchouc et les poches en plastique pour les produits parentéraux, est d'une grande importance pour garantir la stabilité du produit, et de son efficacité par l'administration des doses appropriées, le stockage et la sécurité du patient. Une attention et des efforts considérables sont consacrés à la conception de formulation pharmaceutique, au développement de méthodes analytiques, des procédés de fabrication, et à l'étude de la stabilité des formulations.

En effet, le conditionnement d'une forme pharmaceutique parentérale est une étape critique dans la vie du médicament par rapport aux autres formes pharmaceutiques, ces derniers sont généralement des solutions, émulsions ou suspensions, et doivent toutes être stériles, apyrogène, isotone au plasma, limpide et stable. Tout contaminant présent (à la suite d'une interaction avec un composant de l'emballage ou en raison de l'incapacité du contenant à fournir une protection adéquate) peut être rapidement et complètement introduit dans la circulation générale du patient.

Les études de compatibilité entre le médicament et le contenant depuis la conception jusqu'au produit fini présentent une étape importante pour garantir la qualité du produit et la sécurité du patient. Les études de compatibilité permettent de garantir l'absence d'altération de la qualité du produit au regard du matériau utilisé. Il s'agit d'identifier et de quantifier les composés chimiques susceptibles d'être libérés du contenant dans des conditions extrêmes, les extractibles, ou dans les conditions normales d'utilisation des matériaux, les relargables. Les études de compatibilité s'appuient sur des exigences réglementaires ou normatives (pharmacopées, lignes directrices FDA, norme ISO).

Dans la première partie de ce travail, nous définissons les matériaux concernés par les interactions contenant-contenu. Nous avons discuté par la suite des différents types d'interactions qui peuvent se produire entre un contenant et son contenu. Après cette partie, les facteurs influençant ces interactions et les conséquences qui peuvent en découler sont mis en évidence. Dans la dernière partie, nous présentons les différents cas d'interactions contenu-contenant cités dans la littérature.



---

# ***Les matériaux de conditionnement***

---



## **2 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 (1).

Le contenant est conçu de telle sorte que le contenu puisse être retiré d'une manière appropriée à l'utilisation prévue à la préparation. Il offre un degré de protection variable selon la nature du produit et les dangers sur l'environnement, et minimise la perte des constituants.

Les cartouches, seringues, flacons et ampoules sont généralement composés de verre de type I ou II, ou de polypropylène. Les poches souples sont généralement construites en plastique multicouche. Les bouchons et les septas des cartouches, des seringues et des flacons sont généralement composés de matériaux élastomères. Les orifices d'entrée (médicaments) et de sortie (administration) des poches souples peuvent être en plastique et/ou en matériaux élastomères. Un suremballage peut être utilisé avec les poches souples pour retarder la perte de solvant et protéger le système d'emballage souple d'une manipulation brutale.

### **2.1 Le verre**

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. Tous les additifs peuvent être considérés comme des substances potentiellement relargables dans le verre (2).

Le verre est utilisé dans différents produits pharmaceutiques, surtout en parentéral avec environ 98% de la part du marché, utilisé comme matériau de choix pour les contenants dans les produits pharmaceutiques injectables de petit volume

(ampoules, flacons, seringues pré-remplies). Les flacons et les ampoules sont utilisés pour les préparations parentérales tandis que les seringues pré-remplies sont destinées aux produits issus des biotechnologies\_(vaccins, antithrombotiques, hormones de croissance) (3).

Le verre est l'un des matériaux les plus neutre 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.

Deux types de récipients sont utilisés pour les médicaments injectables :

- Les récipients moulés : sont formés en un seul cycle à haute température. Le verre des récipients moulés a une composition qui est, en général, relativement faible en silicium et élevée en éléments alcalins, ce qui abaisse la température de travail et permet d'obtenir des surfaces intérieures de récipients assez uniformes en termes d'homogénéité chimique de surface.
- Les récipients tubulaires : sont fabriqués à partir de tubes de verre, ce qui nécessite deux cycles à haute température. Le tube est d'abord fabriqué, puis il est segmenté ou "converti" dans un second processus de chauffage pour obtenir le modèle du conteneur final (4).

En addition, des revêtements pour les conteneurs sont utilisés pour améliorer leur performance, par exemple, une fine couche de SiO<sub>2</sub>, réduit considérablement la diffusion de l'eau à la surface du verre, ralentissant ainsi la migration des éléments en verre.

### **2.1.1 La notion de résistance hydrolytique**

C'est la résistance offerte par le verre à la cession de substances minérales solubles dans l'eau, dans des conditions déterminées de contact entre la surface intérieure du récipient ou les grains de verre et l'eau. Cette résistance hydrolytique est évaluée par deux tests normalisés d'extraction : un test de surface (le titrage de l'alcalinité relarguée) et un test en grains. Il existe deux différents types de verre selon la composition.

### **2.1.2 Le verre de classe I**

Verre borosilicate ou verre neutre (type I) : Le verre neutre contient du silice (70 à 80 %), l'oxyde borique (7 à 13 %) et des petites quantités d'oxydes de sodium, de potassium et d'aluminium, ces quantités varient selon les deux procédés de fabrication utilisés : verre moulé et verre étiré (3).

Les verres de type I sont les plus résistants aux produits chimiques et aux processus thermiques (la dépyrogénéisation, la lyophilisation et la stérilisation terminale), et seule cette classe est réutilisable. Les récipients de verre de type I conviennent pour la plupart des préparations, qu'elles soient pour usage parentéral ou non.

### **2.1.3 Le verre de classe II et III**

Les verres sodocalciques sont composés de silice (60%-75%), d'oxydes de sodium et de potassium (12%-18%), et de plus petites quantités d'oxydes de calcium, de magnésium et d'aluminium (5 à 12 %). Ils peuvent être soumis à divers traitements de leur surface interne pour améliorer la résistance hydrolytique, conférer des propriétés d'hydrophobie (silicone) ou un renforcement de la neutralité (traitement plasma par exemple).

- Classe II : possède une résistance hydrolytique élevée valable pour les préparations aqueuses acides et neutres pour usage parentérale ou non.



•Classe III : possède une résistance hydrolytique modérée valable pour les préparations en véhicule non aqueux pour usage parentéral, poudres pour usage parentéral et préparations pour usage non parentéral.

## 2.2 Les matières plastiques

Le plastique est l'une des substances les plus polyvalentes au monde. Le plastique est léger, flexible, il peut être utilisé pour produire des emballages de toute forme et de toute taille, et il est très difficile à casser. En raison de la variété des procédés de transformation de plastique, ce dernier offre une grande versatilité dans le dessin et l'adaptabilité.

Il existe de nombreux types de matières plastiques, nous pouvons obtenir des récipients souples ou rigides, transparents ou opaques, de différentes formes et couleurs.

Grace à sa faible densité et du faible poids, le plastique fournit une grosse épargne en coûts de transport et de la logistique. Un bon choix du matériel et du dessin permet de réussir un emballage adéquat à l'usage et sur, tout en minimisant les risques de cassures. Les récipients en plastique pour l'usage pharmaceutique peuvent être recyclés, ce qui contribue à la durabilité.

Les matières plastiques sont constituées d'une résine polymère additionnée ou non de composants auxiliaires. Le polymère est un composé macromoléculaire formé par l'enchaînement linéaire et spatial de monomères soit par polymérisation, polycondensation ou polyaddition(5).

-Polymérisation : Juxtaposition de molécules identiques possédant des doubles ou des triples liaisons, sans élimination (par exemple polyéthylène (PE)) et si les monomères sont différents => copolymérisation.

-Polycondensation : association des molécules en chaînes avec élimination de petites molécules (par exemple le polyamide).

-Polyaddition : c'est une addition de molécules différentes sans élimination de petites molécules (par exemple le polyuréthane(PUR)).

Selon le procédé de fabrication, on distingue 3 types de matières plastiques :

1. Les thermoplastiques : l'état physique et la viscosité des matières thermoplastiques est modifié de façon réversible selon une succession de chauffage et refroidissement, Ils comprennent principalement les polyoléfines et les polymères à chaîne latérale substituée ; le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP), le chlorure de polyvinyle (PVC), le polyéthylène téréphtalate (PET) et le chlorure de polyvinylidène (PVDC).
2. Les thermorigides : sous l'action conjugué du catalyseur et de l'élévation de température on obtient un produit fini infusible, insoluble et irréversible ; exemples les résines époxy ou polyester et les adhésifs.
3. Les élastomères thermoplastiques : composés organiques de structure macromoléculaire caractérisés par un haut degré d'élasticité. Ils sont des polymères semblables à du caoutchouc qui peuvent être déformés puis revenir spontanément à leurs dimensions initiales ; exemples le polyisoprène (IR), appelé caoutchouc isoprène, et le polyuréthane (PUR).

### **2.2.1 Les additifs**

Souvent, la matière plastique brute ne pourrait être exploitée sans l'adjonction des additifs dont le rôle consiste soit à accorder des caractéristiques spécifiques aux polymères, soit à permettre la transformation de la matière plastique, ou faciliter la fabrication de celle-ci.

**Tableau 1:** Les types d'additifs

Type d'additif	Rôle	Exemples
<b>Plastifiants</b>	Améliorer la souplesse du produit fini, sa tenue aux chocs et aux basses températures	DEHP, phtalates, adipates, citrates, cyclohexanes, phosphates, glycol
<b>Pigments et colorants</b>	Donner un aspect coloré	Pigments minéraux, composés du plomb, sels de cobalt
<b>Stabilisant et antioxydant</b>	Ralentir, retarder ou inhiber la dégradation.	Stéarates d'aluminium, de zinc, sel de plomb, époxydes.
<b>Lubrifiants</b>	Faciliter le moulage	Stéarate métallique
<b>Fongicides</b>	Empêcher le développement de micro-organismes	Composés du cuivre ou du mercure
<b>Anti-UV</b>	Eviter les réactions de photodégradation	Irganox L135 et l'Irgafos 38

## 2.2.2 Les thermoplastiques

### 2.2.2.1 Polychlorure de vinyle PVC

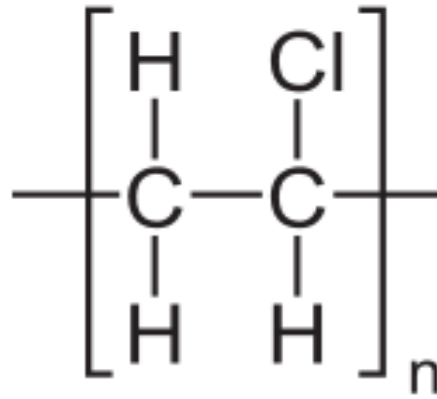
Le PVC est le troisième polymère le plus utilisé dans le monde après les polyéthylènes (PE) et le polypropylène (PP) (6). Le PVC est utilisé pour une multitude d'applications rigides et souples, dans divers domaines. Il est ubiquitaire, et retrouvé dans le domaine médical (poches à sang, gants de soins, drains, tubulures souples...). En milieu hospitalier, près de 40% des dispositifs médicaux à usage unique sont fabriqués par du polychlorure de vinyle (PVC).

Au début des années 1960, cela a entraîné une révolution dans le secteur des soins de santé. Les applications médicales en PVC peuvent être facilement stérilisées tout en conservant leurs propriétés essentielles telles que la flexibilité et la résistance aux déchirures, aux rayures et aux plis. Les dispositifs médicaux à base de PVC ont ainsi permis d'améliorer considérablement la sécurité médicale en réduisant le risque d'infections mortelles et d'infections nosocomiales causées par les dispositifs médicaux traditionnels à usage multiple(7).

**Tableau 2:** Les avantages et les inconvénients du PVC

Avantages	Inconvénients
Asepsie	Utilisation importante de plastifiants
Souplesse	Perméabilité à l'oxygène, eau, dioxyde de carbone
Légèreté et facilité de stockage	Sorption avec les principes actifs
Facilité de stérilisation	Mauvaise inertie chimique
Durabilité	Origine pétrochimique

Le PVC est un matériau thermoplastique possédant une structure amorphe ; composée de macromolécules, qui combine l'éthylène et le chlore formant le chlorure de vinyl ensuite ce monomère subit une polymérisation, pour former de longues chaînes moléculaires, appelées polymères.



**Figure 1:** La structure chimique du PVC

Il est bien connu que le PVC est sensible à la chaleur, à la lumière et à l'oxygène, les molécules du polymère subissent un départ de chlorure d'hydrogène qui catalyse lui-même la réaction (réaction autocatalytique).

La thermodégradation du PVC survenant lors de sa mise en œuvre se produit suivant deux mécanismes distincts : la déshydrochloruration responsable du jaunissement de la matière par formation de doubles liaisons conjuguées ; l'oxydation responsable de la perte des propriétés mécaniques par coupure de la chaîne carbonée(8). Cette réaction provoque la formation de radicaux peroxydes. L'ajout de stabilisant permet de ralentir la vitesse de dégradation. Le vieillissement du PVC peut contribuer à la migration des plastifiants.

La plupart des géomembranes en PVC contiennent des plastifiants en tant qu'additif afin d'augmenter la flexibilité, la souplesse, la résistance et la maniabilité... par abaissement de la température de transition vitreuse (Tg).

Ces plastifiants peuvent représenter jusqu'à 50 (m/m) du poids du plastique. La proportion de DEHP contenue dans le PVC dit « souple » est importante et varie de 20 à 50 % en poids selon les multiples usages (9).

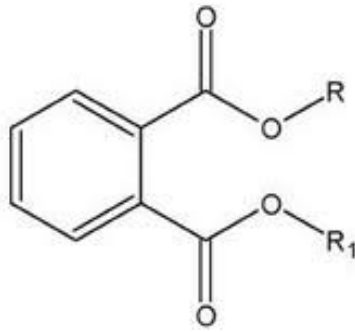
**Tableau 3:** Différents grades de flexibilité du PVC commercialisé en fonction du taux de plastifiant utilisé avec des exemples de dispositifs médicaux(10)

Types de PVC	Dispositifs médicaux	Pourcentage du plastifiant (poids/poids)
Rigide	- Seringues - Containers - Connecteurs	< 10%
Semi-rigide	- Blisters	10 – 30%
Flexible	- Sacs à urine - Poches de sang - Poches de sérum - Transfuseurs - Sondes d'intubation - Sondes d'aspiration	30 – 50%

Il existe plusieurs classes de plastifiants :

- Les phtalates (les plus couramment utilisés) : le benzyle butyl phtalate(BBP), le di-2-ethylhexyl phtalate(DEHP), le di-2-ethylhexyl téréphtalate (DEHT) et le disononyl phtalate (DINP).
- Les adipates : le di-2-ethylhexyl-adipate (DEHA)
- Les citrates : l'acétyl tributyl citrate (ATBC)
- Les cyclohexanes : le di-isononyl-1,2-cyclohexane dicarboxylate (DINCH)
- Les trimellitates : le trioctyl trimellitate (TOTM)

Le DEHP (di (2-éthylhexyl) phtalate) est un représentant des phtalates qui était très utilisé comme plastifiant jusqu'en 2010. Il s'est depuis révélé potentiellement dangereux pour la reproduction et/ou la fertilité, cancérigène et perturbateur endocrinien, tout comme d'autres phtalates tels que le DBP (dibutyl phtalate), le BBP (benzybutyl phtalate) et le DIPP (di-isopropyl phtalate). Le mécanisme à l'origine de cette toxicité est appelé désorption : le DEHP n'étant pas lié de façon covalente à la matrice plastique, il peut s'en libérer dans certaines conditions(11).



**Figure 2:** La structure chimique du DEHP

Depuis 2011, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a reclassifié le DEHP comme substance cancérogène possible pour l'homme (12), ce qui est en accord avec la classification NTP-CERHR (National Toxicology Program - Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) (13).

Dans le cadre de la réglementation européenne CE n°1272/2008, le DEHP est classé en catégorie 1B des reprotoxiques avec la mention du danger H360FD (peut nuire à la fertilité et au fœtus) (14). Ainsi par la directive 2005/84/CE, l'union européenne a limité la présence du DEHP, BBP, DINP à moins de 0,1 % en masse de matière plastifiée des dérivés phtaliques dans la fabrication des jouets pour enfants et tout article de puériculture (destinés à faciliter le sommeil, la relaxation, l'hygiène ainsi que l'alimentation et la succion des enfants) (15).

L'article I. 5214-1 de la loi n°2012-1442 a interdit le DEHP dans les dispositifs médicaux utilisés dans les services de pédiatrie, de maternité et néonatalogie. Cette interdiction est due à la difficulté de la substitution du DEHP dans certains cas (les sondes, les sets d'hémaphèrese, les tubes et raccords dans l'assistance respiratoire ...) (16) ; en 2015, un amendement a été prononcé pour modifier l'article III précisant que les établissements de soins doivent privilégier les dispositifs médicaux contenant la valeur la plus faible du DEHP(17).

L'ensemble des phtalates est classé comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), de la classe 1A ou 1B.

**Tableau 4:** Catégories de substances CMR et définitions de ces catégories au sens de la réglementation européenne en vigueur selon le règlement (CE) n°1272/2008(14)

Catégories	Définitions des catégories
1A	Substances dont le potentiel pour l'être humain est avéré
1B	Substances dont le potentiel pour l'être humain est supposé
2	Substances suspectées d'être cancérogènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction pour l'homme

En France, l'exposition des travailleurs au DEHP est régie par le décret n° 2001-97 du 1er février 2001, dit « décret CMR » (cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction) (18).

### 2.2.2.2 Polyéthylène

Le polyéthylène est un polymère très couramment utilisé, c'est un matériau thermoplastique de la famille des polyoléfines, semi-cristallin, translucide, facile à manier et résistant au froid. Le polyéthylène est obtenu par polymérisation de l'éthylène (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) sous haute pression en présence d'oxygène ou d'initiateurs de formation de radicaux libres comme catalyseur.

Il existe différents types de PE linéaires ou ramifiés qui peuvent être classés selon :

- La densité : très basse densité, basse densité, densité moyenne et haute densité.
- La masse molaire : très basse, élevée et très élevée



**Figure 3:** Les pictogrammes du polyéthylène haute densité et le polyéthylène basse densité



La densité du PE est fonction de la proportion de phase amorphe et cristalline.

Le polyéthylène haute densité est principalement utilisé pour les produits pharmaceutiques rigides (les seringues), tandis que le polyéthylène faible densité est utilisé pour les produits pharmaceutiques souples (les poches et tubulures).

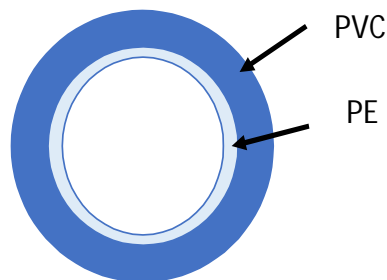
Il offre une protection forte contre l'humidité mais une faible protection contre l'oxygène et les autres gaz environnementaux. Le polyéthylène a un point de fusion de 120-150°C selon le type. Les récipients fabriqués en polyéthylène ne peuvent pas être stérilisés par la chaleur mais peuvent être facilement stérilisés par l'autoclave. Il possède une excellente résistance chimique, ce qui signifie qu'il offre une protection contre les acides et les alcalis forts d'où son utilisation dans l'alimentaire. Le polyéthylène peut contenir au maximum 3 antioxydants, 1 ou plusieurs lubrifiants ainsi que du dioxyde de titane comme agent opacifiant lorsque le matériau doit assurer une protection contre la lumière.

### **2.2.3 Le polyuréthane**

Les polyuréthanes constituent une famille de polymères très vaste. Ceux utilisés pour la conception de tubulures de perfusion appartiennent à la famille des polyuréthanes thermoplastiques (TPU) et possèdent à la fois des propriétés élastomériques et thermoplastiques. En effet, même si la composition chimique est identique, le degré de polymérisation rend le PUR thermoplastique ou thermodurcissable. Ce polymère résulte de la réaction exothermique d'addition de polyisocyanates sur des polyols auxquels on peut ajouter des catalyseurs, des tensio-actifs, des solvants, des pigments, des stabilisants, des agents d'expansion... Les polyuréthanes présentent une très bonne résistance à l'abrasion, déchirure, chimique et au froid ainsi qu'une résistance limitée aux UV. Ils possèdent de bonnes propriétés de biocompatibilité ce qui leur permet d'être utilisés dans la fabrication de cathéters. Le comportement de sorption des tubes PUR est sensiblement différent selon que le matériau est thermodurcissable ou thermoplastique(19).

#### 2.2.4 Les multicouches et co-extrudés

La co-extrusion multicouche est définie par le nombre de substances plastiques ou de polymères utilisés dans le processus d'extrusion. Les substances sont chauffées séparément, puis assemblées avant d'être moulées dans la forme appropriée. Chaque matière apporte ses propriétés propres (comme la rigidité, l'imperméabilité ou la résistance à l'environnement) au produit final. La coextrusion la plus fréquente consiste à extruder une partie rigide pour la structure avec une partie souple pour l'étanchéité.



**Figure 4:** Composition d'un polymère co-extrudé

Les avantages de ce matériau sont nombreux car il combine ceux du PE et du PVC. En effet, grâce à cette fine couche du PE, la partie au contact des solutions médicamenteuses est moins réactive ce qui permet de limiter les taux de sorption du médicament, la migration des plastifiants est encore présente mais réduite. Cette couche de polyéthylène a un effet protecteur sur la migration du TOTM, réduisant son taux de migration de plus de 2 fois(20). Tokhdaze et al. ont mis en évidence que les sets PE/PVC co-extrudés induisaient globalement moins de phénomènes de sorption que les sets PVC. En plus, la présence du PVC apporte la souplesse nécessaire aux dispositifs médicaux (21).

### 2.2.5 Elastomères (caoutchoucs)

Les fermetures en caoutchouc pour récipients (flacons et bouteilles) pour préparations parentérales aqueuses, sont obtenues par vulcanisation (réticulation) de substances organiques macromoléculaires, en utilisant des additifs appropriés (pour contrôler la vitesse de polymérisation, la couleur et la résistance) (1).

Ces fermetures peuvent être classées en 3 catégories :

- Une fermeture en caoutchouc enduite est constituée de monomères appliqués directement sur le caoutchouc, puis polymérisée et liée au cours du traitement.
- Une fermeture en caoutchouc lubrifiée est traitée par l'huile de silicone.
- Une fermeture en caoutchouc bicouche est constituée d'une première couche destinée à être en contact avec les préparations pharmaceutiques, et la deuxième couche est plus étanche et résistante.

Elles peuvent être utilisées dans les joints et les pistons pour les seringues et les cartouches, les joints d'étanchéité dans les équipements de fabrication, et les orifices sur les sacs en plastiques et les sets d'administration intraveineuse.



---

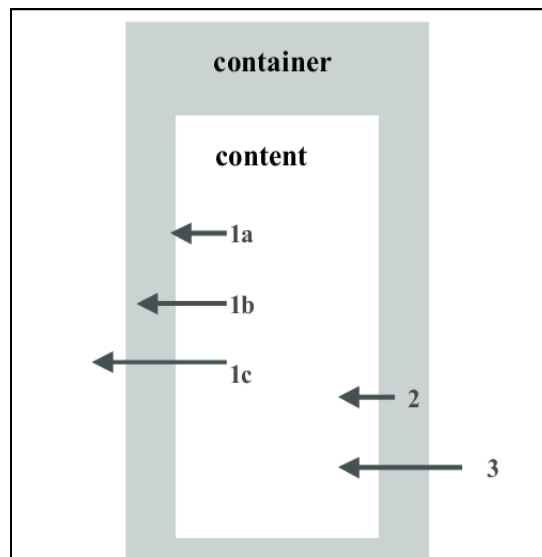
***Les types  
d'interactions  
contenu-contenant***

---



### 3 Les types d'interactions contenu-contenant

Les interactions contenu-contenant sont basées sur des phénomènes d'échanges entre les matériaux du conditionnement et les constituants (principes actifs, excipients) en contact. Chaque type d'interaction peut entraîner un risque pour le patient, en modifiant la concentration en principe actif et donc la dose administrée ou bien par l'administration de composés indésirables issus du contenant, une toxicité des produits relargués, un changement de pH de la préparation, un changement d'aspect du contenant voire une perte de son intégrité.



**Figure 5:** les différents phénomènes d'interaction contenu-contenant

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.

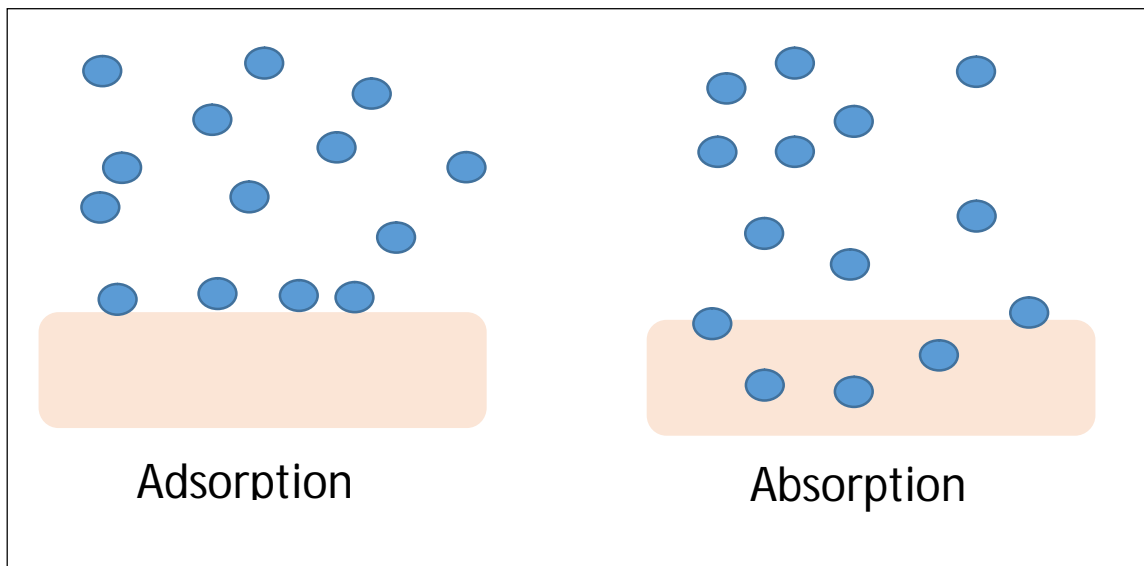
### 3.1 La sorption

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. 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...).

Les seringues en polypropylène en particulier ont été prouvées d'être un meilleur alternatif pour le stockage du furosémide pour une durée limitée de temps (22).

L'ampleur de la sorption du médicament n'est pas facile à prédire dans les dispositifs d'administration car il s'agit de systèmes dynamiques, mais elle peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment le partage, la diffusion, la migration, l'hydrophobie et d'autres propriétés du médicament.



**Figure 6:** Comparaison entre l'adsorption et l'absorption

Cette réaction peut être aussi une source de pollution dans la nature, les microplastiques et les produits pharmaceutiques sont rejetés par les systèmes d'égouts dans les eaux côtières urbaines. Plusieurs études ont montré que les microplastiques agissent en tant que concentrateurs et vecteurs non biologiques des produits pharmaceutiques dans des conditions environnementales naturelles (23–25).

La sorption est un processus complexe à plusieurs étapes : L'étape I est l'adsorption de surface (adsorption rapide), où les particules du principe actif diffusent à travers la solution jusqu'à la surface externe du polymère. Quand l'adsorption sur la surface externe atteint la saturation, l'étape II commence. L'étape II est la diffusion intraparticulaire, où le composé pénètre par les pores des particules et sont adsorbés par la surface intérieure. Lorsque le contenu diffuse dans les pores des particules, la résistance à la diffusion augmente, ce qui entraîne une diminution de la vitesse de diffusion. Puis la concentration dans la solution diminue, le taux de diffusion continue de baisser, et les processus de diffusion atteignent le stade III (stade d'équilibre final) (26,27).

En ce qui concerne la diffusion dans les polymères, l'ajout de plastifiant au PVC devrait favoriser le processus de diffusion, étant donné que le plastifiant augmente le volume libre dans le polymère et la mobilité segmentaire de la chaîne polymère en perturbant les interactions chaîne-chaîne. En outre, on peut supposer que les coefficients de partage sont également modifiés en raison des changements dans la nature lipophile de la matière avec la nature du plastifiant et l'augmentation du ratio de plastifiant (28).

### **3.1.1 L'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 dinitrate d'isorbide, tacrolimus, diazépam, amiodarone, insuline a été observée lors des perfusions via les tubulures en PVC(29,30). En milieu hospitalier, l'adsorption des médicaments anticancéreux après leur reconstitution aux 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(31).

Il existe 2 mécanismes d'adsorption : physisorption, chimisorption.

- Chimisorption implique un transfert d'électrons ou d'ions entre l'adsorbant et les molécules absorbées (type liaison covalente) ; l'adsorption chimique met en jeu des forces de plus grande intensité que l'adsorption physique, ce qui rend en général la réaction irréversible.



- Physisorption résulte de l'établissement d'un échange de forces de faible énergie entre la surface d'un solide et des molécules à proximité de cette surface ; cette réaction met en jeu les liaisons de Van Der Waals (liaisons de type électrostatique de faible intensité). L'adsorption physique est un phénomène réversible, il est impliqué dans l'adsorption entre médicaments et polymères constitutifs des dispositifs médicaux.

Le NaCl exerce un effet significatif sur l'adsorption des antibiotiques par les microplastiques dans l'environnement aquatique (32) ; quand la salinité de la solution augmente les capacités d'adsorption significativement diminue (33,34).

Le pH de la solution et le pKa d'une molécule vont déterminer l'état d'ionisation de cette molécule. La forme non ionisée d'une substance chimique est la forme la plus lipophile et donc la plus favorablement adsorbée par le plastique (35).

Dans certaines circonstances, le verre borosilicaté peut présenter une incompatibilité avec les produits biologiques à base de protéines, Cette étude rapporte que la tension superficielle du verre peut induire une altération structurelle de la protéine, provoquant une adsorption sur l'interface entre le liquide et le matériau en verre(36).

### **3.1.2 L'absorption**

L'absorption correspond à la pénétration du principe actif à l'intérieur du matériau après adsorption du médicament en surface du conditionnement. Cette interaction survient essentiellement avec les molécules lipophiles et de faible poids moléculaire(11).

D'autre part, les médicaments sont des composants chimiques et leur comportement d'absorption suit la loi de diffusion de Fick. L'ampleur de cette interaction dépend de la vitesse de diffusion du composé dans la matrice polymère et du coefficient de partage du composé chimique entre le polymère et la formulation du

médicament. Par conséquent, l'ampleur de la sorption est liée aux propriétés physicochimiques du polymère, du principe actif ainsi que du milieu de contact dans lequel le médicament est dissous (37).

$$\frac{dC}{dT} = D \frac{d^2C}{dx^2}$$

D : coefficient de diffusion  
C : concentration  
T : temps  
x : distance

**Équation 1:** Deuxième loi de Fick

Parmi ses propriétés physicochimiques, le coefficient de partage octanol-eau (log P) permet d'appréhender le caractère lipophile de la molécule, et influencer la sorption des principes actifs au contact du PVC, du PUR ou du PE (38–40). Le Log P est le rapport des concentrations du soluté étudié dans deux phases non miscibles, une phase correspond à la phase aqueuse et la deuxième correspond à la phase lipidique, comme par exemple l'octanol. Si le log P > 0, le médicament est dit lipophile, et si le log P < 0 le médicament est dit hydrophile.

**Tableau 5:** Le coefficient de partage de certaines molécules susceptibles à l'absorption

<b>La molécule</b>	<b>Le coefficient de partage</b>
Isosorbide dinitrate	0.66
Nitroglycérine	1.10
Diazépam	2.86
Thiopental sodium	2.92
Clonazépam	2.96
Nimodipine	2.98
Lorazépam	3.26
Tacrolimus	4.39
Chlorpromazine hydrochloride	4.86

En addition, l'absorption possède une cinétique lente et l'équilibre n'est atteint que lorsque la molécule occupe tout l'espace disponible dans solide. En ce 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 c'est un système dynamique, la concentration du médicament change au fil du temps. Ainsi, on distingue deux techniques d'infusion : 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(41).

Ce phénomène dépend aussi de la nature du polymère, la diffusion est plus facile dans les structures amorphes (PVC) que dans les structures cristallines (polyoléfines) (42). Dans le cas du PVC, les additifs (plastifiants, lubrifiants, antioxydants ...) peuvent fournir un environnement hydrophobe approprié pour la migration du médicament(43).

### **3.2 La perméation**

Pour les emballages, on utilise des matériaux suffisamment imperméables pour protéger le produit, préserver ses propriétés organoleptiques et leur assurer une bonne durée de conservation. Il est donc important de connaître la perméabilité des matériaux d'emballage par rapport à l'oxygène, à la vapeur d'eau, aux vapeurs organiques et aux composés aromatiques.

La perméation est une réaction au cours de laquelle le composant d'une formulation médicamenteuse passe à travers le matériau d'emballage primaire vers le milieu extérieur, ou du milieu extérieur vers la solution. Ce phénomène peut, dans des cas rares, se traduire par une évaporation de l'eau de la solution médicamenteuse, entraînant une augmentation de la concentration en principe actif. Ce problème peut être résolu par l'utilisation d'un suremballage dans l'emballage des solutions intraveineuses pour empêcher la perte d'eau pendant le stockage. Mais elle peut également concerner l'entrée de gaz (CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>) qui vont alors modifier la stabilité des principes actifs en solution et provoquer une dégradation oxydative.

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(44).

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(45).

On peut montrer que :

$$Q = S * D$$

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, 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. Cependant, d'une façon générale, la perméabilité dépend beaucoup plus des variations du coefficient de diffusion.

### **3.3 La migration**

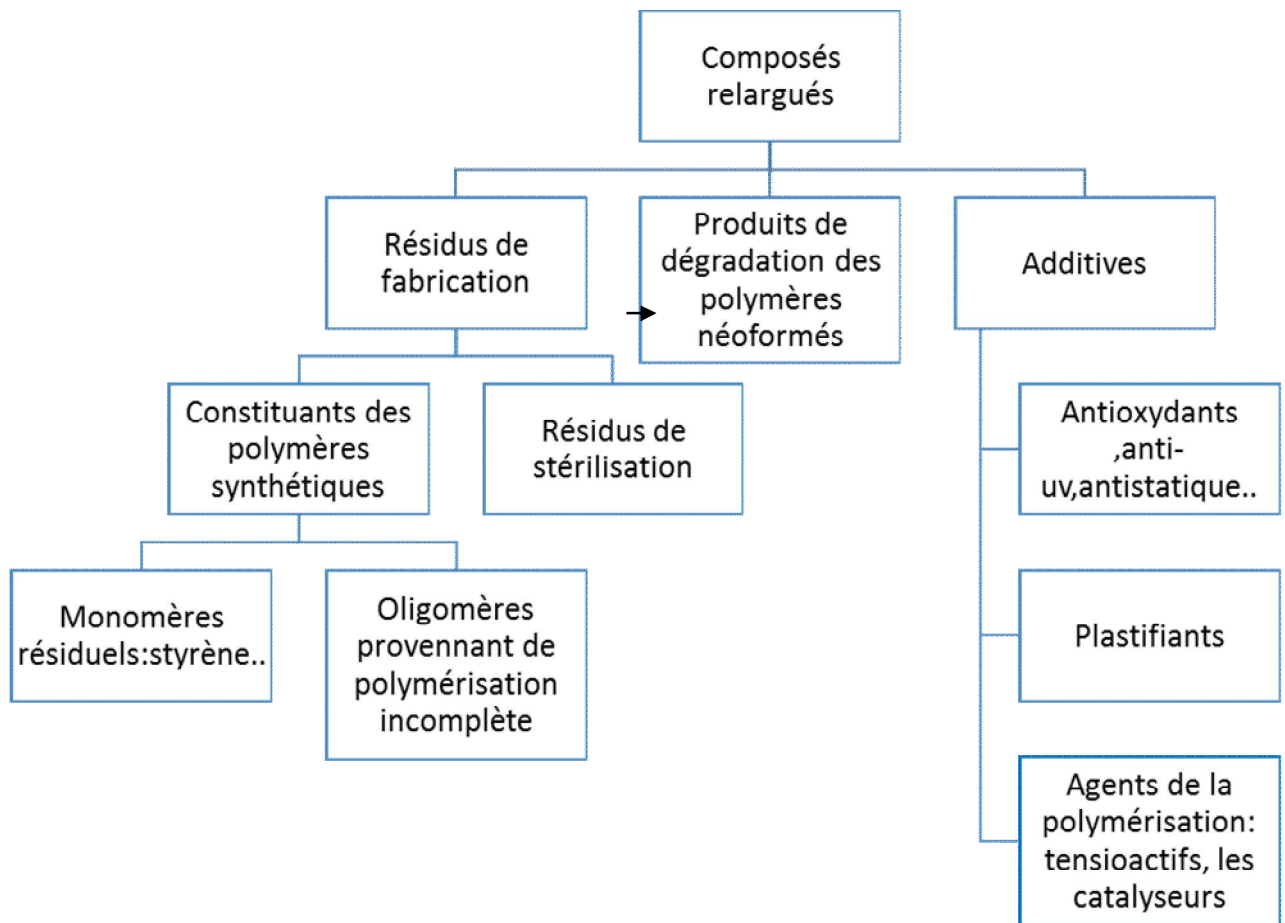
La migration est le transfert des produits constituant l'emballage thermoplastique vers le produit conditionné(46). Ces impuretés présentes dans les produits pharmaceutiques et médicaux peuvent présenter des risques potentiels pour la sécurité des patients en raison de leur toxicité liées à leurs niveaux de concentration.

La voie parentérale permet d'administrer un principe actif (PA) à faible dose avec une biodisponibilité maximale et proche de 100%. La biodisponibilité prise en compte dans la posologie du médicament doit tout aussi l'être au regard des relargables qui peuvent ainsi se retrouver en totalité, et rapidement introduits dans la

circulation générale. Il est tout à fait clair que si la voie parentérale permet un dosage très précis du médicament, elle expose cependant l'organisme à des effets toxiques de molécules telles que les relargables.

Les sources les plus courantes de matières relarguées sont : les plastiques (y compris les polymères et les additifs), les adhésifs et les agents de durcissement, les lubrifiants, les résidus de surface provenant des encres, des colorants ou des pigments et les agents de démoulage. D'autres matériaux tels que le verre ou les composants métalliques peuvent également libérer des substances relarguées, bien que d'une manière minime que les matériaux plastiques.

Ces éléments relargués peuvent être regroupés comme suit :



**Figure 7:** Les différents types des composés relargués

Bien que ces composants offrent plusieurs avantages et remplissent des fonctions nécessaires, ces composés peuvent migrer vers le produit pharmaceutique et avoir un impact négatif sur sa sécurité et/ou son efficacité.

La FDA concernant les systèmes de fermeture du contenant et la ligne directrice de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) sur les matériaux de conditionnement primaire en plastique recommandent qu'une étude des extractibles soit suivie d'une étude des relargables et également accompagnée d'une évaluation quantitative de la toxicité et des risques(47,48).

Les extractibles désignent les composés qui peuvent être extraits des matières plastiques ou élastomériques dans des solvants de propriétés physico-chimiques différentes et ce, dans des conditions agressives, tandis que les relargables font référence aux composés qui peuvent être libérés par les matières plastiques et élastomériques dans le produit pharmaceutique lui-même, dans des conditions normales d'utilisation(49).

Les relargables peuvent être considérés comme un sous-ensemble des extractibles, il est donc nécessaire de réaliser en premier lieu des études d'extractibles.

En outre, ces composés peuvent se dégrader en composés secondaires au fil du temps, ce qui ajoute une autre couche de complexité aux études de relargables.

Les migrants chimiques provenant des emballages plastiques et des composants de fabrication présentent un intérêt particulier pour les industries pharmaceutiques, alimentaires et environnementales, car leur présence constitue un risque pour la santé humaine.

La migration est mesurée par la migration globale qui évalue la masse globale de migrants perdue par l'emballage ; et par la migration spécifique qui qualifie et identifie chacun des composants qui migrent.

En Europe, les spécifications pour les substances relarguées sont basées sur une liste positive d'additifs, dans des conditions d'utilisation définies. Les règles générales stipulent que les matériaux ne peuvent pas libérer plus de 10 mg/dm<sup>2</sup> ou 60 mg/kg si la capacité nominale du récipient est comprise entre 500 ml et 10 L et que la surface en contact avec le produit ne peut être estimée. Certains milieux simulateurs peuvent être utilisés afin d'évaluer la migration (eau purifiée, solution aqueuse acide, éthanol en solution aqueuse, solution d'huile d'olive).

Selon l'institut de recherche sur la qualité des produits(PQRI) il existe un seuil d'évaluation analytique(AET) considéré comme un point de déclenchement pour l'identification et évaluation toxicologique potentielle (50).

$$AET = (1.5\mu g/day) \times \frac{\text{doses per container}}{\text{container volume (ml)} \times \text{doses per day}} \times UF$$

UF : incertitude analytique

Seuil de sécurité (SCT=1.5µg/jour pour la forme injectable) seuil en dessous duquel une substance relarguée aurait une dose si faible qu'elle présenterait des problèmes de sécurité négligeables dus à des effets toxiques mutagènes et non mutagènes.

Comme évoqué précédemment, le PVC serait trop rigide et son utilisation en clinique ne serait pas possible sans l'ajout de plastifiants. Toutefois, ces plastifiants posent des questions en termes de sécurité. Plusieurs études ont principalement ciblé la migration du DEHP.

Le comportement migratoire des plastifiants hors du PVC varie d'un plastifiant à l'autre. Faessler et al et Bernard et al ont comparé la migration de DEHP, di-(ethylhexyl)-terephthalate(DEHT),di-isononyl-1,2-cyclohexane-dicarboxylate



(DINCH), et trioctyl trimellitate (TOTM) dans différentes conditions. En effet, Bernard et al ont utilisé un mélange in vitro composé d'éthanol et eau (50/50) ce qui reflète le caractère lipidique des composés. Alors que Faessler et al ont perfusé des émulsions lipidiques pendant 24 heures. Les deux études ont cependant montré que le DEHP migre le plus suivi du DINCH, du DEHT, et puis TOTM(51,52).

Cette différence de comportement dépend de plusieurs facteurs : les propriétés physico-chimiques des plastifiants, les propriétés des matériaux utilisés, les propriétés physico-chimiques de la solution médicamenteuse ou du sang, le débit de la perfusion, la température, temps de contact....

**Tableau 6:** Caractéristiques physicochimiques des plastifiants

<b>Plastifiants</b>	<b>Solubilité(mg/L) dans l'eau</b>	<b>Poids moléculaire (g/mol)</b>	<b>Coefficient de partage du plastifiant</b>
<b>ATBC</b>	20*	402,5	4,3
<b>DEHP</b>	0,003*	390,6	7,5
<b>DEHA</b>	0,78 (22°C)	370,6	> 6,11 – 8,0
<b>DEHT</b>	0,4 µg/L (eau de pluie)* 0,35\1,5 mg/L (eau de mer)*	390,6	5,72 (eau de pluie) 5,26 (eau de mer)
<b>DINP</b>	0,6 µg/L*	420,6	8,8
<b>DINCH</b>	<0,02 (25°C)	424,6	10
<b>TOTM</b>	0,13 (25°C)	546,8	5,94

En ce qui concerne la toxicité, ces quatre plastifiants examinés, à l'exception du DINCH, peuvent provoquer une toxicité pour la reproduction, bien que cela se produise à des doses supérieures à celles du DEHP. Le DINCH a un certain potentiel cancérigène. La toxicité maternelle était similaire ou supérieure à celle du DEHP pour le DEHT, cependant TOTM n'a pas pu être évalué en raison du manque de données, notamment pour l'application parentérale(53).

De nombreuses études ont été publiées sur le relargage du DEHP depuis plusieurs années (54–57). Dû à l'effet cancérigène, toxique pour la reproduction et perturbateur endocrinien ; une réglementation a été mise en place pour contrôler son utilisation dans le domaine des dispositifs médicaux, sans l'interdire complètement, avec l'application en mars 2010 de la Directive 2007/47/CE.

Il apparaît que la population générale est principalement exposée au DEHP par une variété de voies, les aliments étant la principale source de fuite de DEHP des emballages.

Les patients qui sont exposés à des dispositifs médicaux contenant du PVC peuvent, cependant, avoir une exposition au DEHP plus élevée que le grand public, certains cas et procédures en particulier peuvent exposer les patients à des niveaux de DEHP significativement plus élevés comme la transfusion sanguine, chez le nouveau-né, l'hémodialyse surtout pour la femme enceinte ou allaitante, la nutrition parentérale, perfusions multiples dans les unités de soins intensifs (USI). L'hémodialyse à long terme est la procédure répétée qui peut entraîner une dose cumulative la plus élevée de DEHP (jusqu'à 2200 µg/kg/d). Les transfusions sanguines aux patients traumatisés ou l'oxygénation extracorporelle peuvent être la procédure à court terme qui donne la plus forte exposition aiguë au DEHP chez les adultes (jusqu'à 10 mg/kg/d).

La migration du DEHP dans les perfusions lipidiques (nutrition parentérale) est alarmante, en particulier pour les prématurés, les nouveau-nés et les enfants de faible poids corporel, qui peuvent être exposés à des niveaux de deux à trois fois supérieurs à ceux d'un adulte.

Selon le comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (CSRSEN) pour la toxicité reproductive la dose journalière tolérable (DJT) de DEHP a été fixée à 48 mg/kg/jour, sur la base d'une NOAEL de 4,8 mg/kg/j chez les rats et en appliquant un facteur de sécurité de 100(58).

La migration des composants du caoutchouc vers le produit pharmaceutique est possible. Le 2-mercaptobenzothiazole ; l'aluminium, les nitrosamines et le zinc sont des relargables courants du caoutchouc.

En 2004, des migrants retrouvés dans les seringues pré-remplies de l'érythropoétine (Eprex®) ont été rapportés(59,60). 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(61).

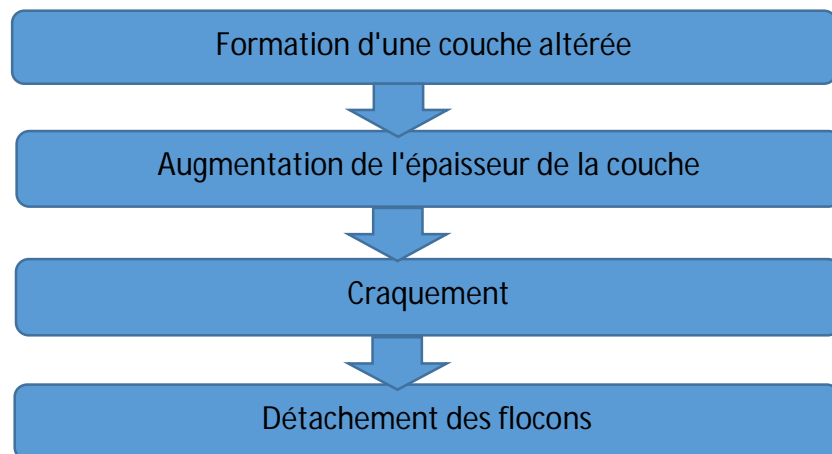
En plus du plastique, tous les types de verre ont le potentiel de relarguer des éléments dans le produit. Ce phénomène concerne l'interaction des ions métalliques dont l'Aluminium, l'Arsenic, le Barium, le Fer et le silicate avec le contenu. Quelques études rapportent la présence d'Al dans la nutrition parentérale en raison de son stockage dans de le verre. La teneur en Al augmente avec le temps de stockage et dépend également de la nature de la substance en contact comme les acides aminés, l'héparine et l'albumine(62,63). Les valeurs extrêmes du pH ont également un effet sur la libération de l'Al ; et la présence d'un tampon phosphate favorise cette interaction(64). La contamination par Al peut être toxique selon la dose surtout chez l'insuffisant rénale et le nouveau-né.

Le fer et l'arsenic sont utilisés pour obtenir un verre coloré ou transparent, As est toxique lors de l'administration intraveineuse, il peut induire l'ulcération, le cancer de la peau, les lésions des muqueuses, la kératose...La migration du fer retrouvé dans le verre pour médicament thermolabile contribue à la dégradation par oxydation du principe actif.

### 3.4 La délamination

Le verre est une matière inerte, chimiquement stable et non poreuse. De plus, il résiste aux températures extrêmes rencontrées dans de nombreux processus de fabrication de médicaments. Cependant, dans certaines conditions : solutions à pH élevé, solutions contenant des agents chélateurs ou des systèmes tampons ; le verre type I peut perdre des fragments.

Une délamination représente la séparation de la surface interne du verre en fines couches appelées lamelles ou flocons. La délamination du verre peut être le résultat d'une attaque chimique qui se produit selon les mécanismes de corrosion du verre, tels que la dissolution par hydrolyse et l'échange d'ions en fonction du PH : à pH acide la diffusion de l'eau dans le verre et l'échange des d'ions hydrogène avec les ions alcalins (sodium, potassium...), à pH basique la dissolution du squelette silicaté du verre (les liaisons silicium-oxygène) par les ions hydroxyde. Cette interaction possède une cinétique lente et les flocons peuvent apparaitre apr ès plusieurs mois de stockage.



**Figure 8:** Les étapes de délamination

Des rappels de lots ont été effectués en raison de flocons de verre et/ou de particules observés dans des formulations commercialisées, telles que l'injection d'époétine alpha, l'injection de sulfate d'amikacine, l'injection de bromure de vécuronium et l'injection d'ampicilline et sulbactame(65–68). En outre, chaque rappel de produit génère des pertes importantes pour l'industrie pharmaceutique, notamment dans le secteur des produits biologiques, dont le coût est élevé. Les flocons 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.

D'autres problèmes courants observés dans les récipients en verre sont la rupture, les fissures, l'écaillage, l'abrasion et la génération de particules en raison des contraintes rencontrées lors de la fabrication des produits pharmaceutiques (par exemple, le remplissage, le sertissage et le bouchage), du transport ou de l'administration.

Le design d'expérience (DOE) de Gerresheimer a classé la délamination en deux catégories :

- la micro-délamination (visible uniquement au microscope) supposée être causée par une attaque chimique à n'importe quel endroit de la surface interne.
- la macro-délamination (visible) supposée être le résultat du processus de conversion de tube en ampoules, flacons, cartouches et seringues pré-remplies (69).



**Figure 9:** Photos d'écaillés de verre

La délamination du verre dans les flacons pour produits parentéraux dépend d'une part de la composition du verre et des procédés de fabrication du verre (méthode tubulaire présente plus de risque de délamination) et des flacons et le traitement de surface (présence d'un revêtement de sulfate d'ammonium sur la surface intérieure des flacons de verre augmente les risques de délamination) (70). D'autre part, les conditions de traitement au cours de la fabrication des produits pharmaceutiques telles que la stérilisation terminale et éventuellement la dépyrogénéisation après le lavage des flacons(71).

Un groupe de travail a été mis en place entre l'ANSM et les industriels pharmaceutiques en 2007, afin de déterminer un certain nombre de mesures préventives afin d'éviter d'introduire ou générer des particules de verre, et de les détecter. Concernant plusieurs points critiques : Partenariat fournisseur et verriers, contrôle de l'absence de particules de verre lors de la réception, stockage, manutention et déconditionnement, lavage, four tunnel, remplisseuse et lyophilisateur.

En outre, la forme posologique et la formulation : la nature de la formulation stockée, pH, force ionique(72), et la présence du tampon tels que les citrates et les tartrates peut interagir avec les flacons en verre en favorisant la délamination, aussi les conditions de stockage (température et durée) ont un impact sur le risque et la probabilité de délamination du verre (73).



---

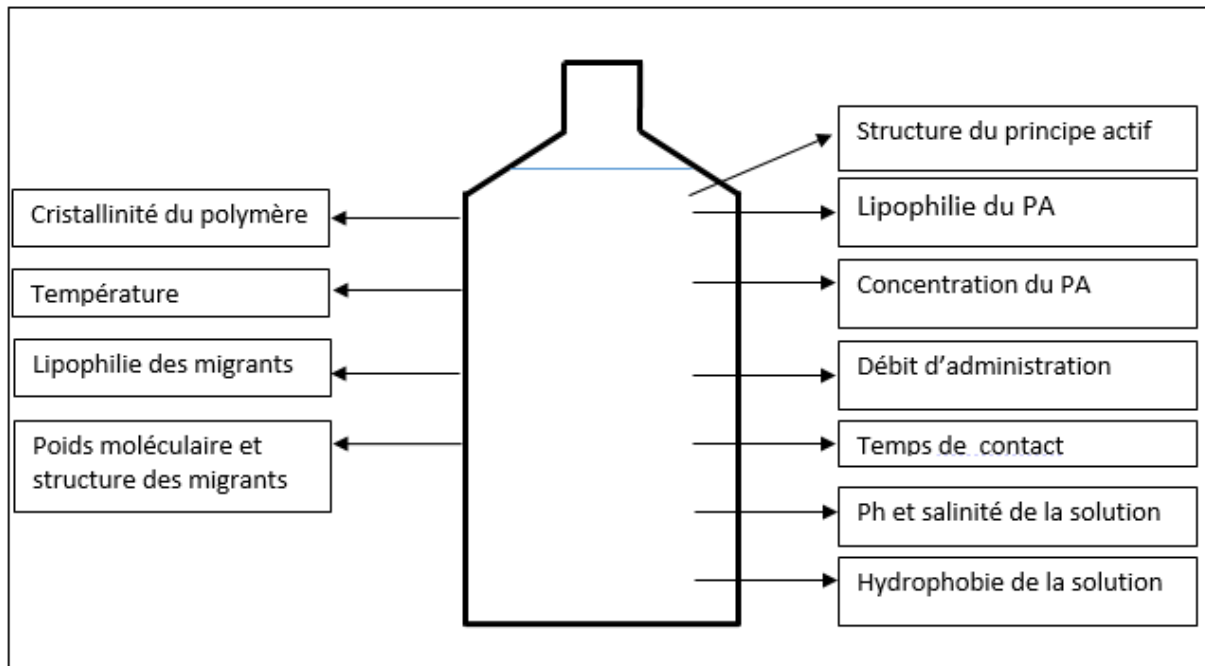
***Les facteurs influençant  
les interactions  
contenu-plastiques***

---



## 4 Les facteurs influençant les interactions contenu-plastiques

Plusieurs types d'interactions existent entre l'emballage et le médicament, car l'inertie est rarement totale. Ces interactions sont basées sur des phénomènes d'échange entre ces deux, alors les facteurs liés au contenant, ceux liés au contenu et les conditions de stockage et/ou l'administration.



**Figure 10:** les facteurs influençant les interactions contenu-contenant





---

***Les conséquences des interactions  
contenu-contenant  
sur le contenant plastique***

---



## 5 Les conséquences des interactions contenu-contenant sur le contenant plastique

Le vieillissement physique des polymères d'emballage provient des phénomènes de sorption et de migration, ces réactions suscitent une altération lente et irréversible des propriétés du polymère : la structure chimique de ses molécules, sa composition et son état physique (74). Le vieillissement physique peut se présenter par plusieurs manières .

### 5.1 La plastification

La plastification apparaît lorsque les molécules du solvant s'introduisent dans le réseau macromoléculaire et provoque des désordres, qui affaiblissent ou détruisent les liaisons secondaires entre les chaînes responsables de l'intégrité du matériau. Ainsi, cette réaction induit des réarrangements internes, et peut aussi faciliter la relaxation des contraintes internes et provoque une modification des propriétés mécaniques du matériau.

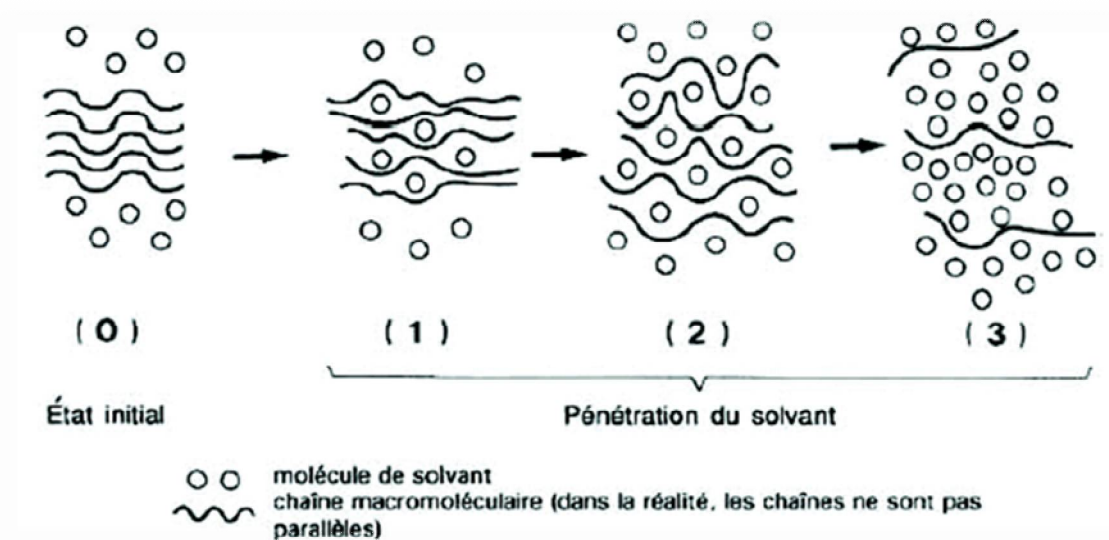


Figure 11: Schéma de la pénétration d'un solvant dans un polymère

## **5.2 Le gonflement**

Ce phénomène est provoqué par la pénétration des molécules diffusantes du solvant au sein du polymère, induisant un gonflement susceptible de provoquer des modifications de structure interne. Le gonflement peut également intervenir lorsque la cinétique de diffusion de la molécule crée des gradients de concentration.

## **5.3 L'endommagement**

La diffusion sous contraintes peut produire des craquelures ou des fissures dans le matériau. Les craquelures sont localisées dans les zones constituées de vide et de fibrilles très orientées dans le polymère. Ces craquelures peuvent conduire à la formation de microfissures puis de fissures (stress cracking).



---

***Les méthodes physico-chimiques  
d'analyse des interactions contenu-  
contenant***

---



## 6 Les méthodes physico-chimiques d'analyse des interactions contenu- contenant

### 6.1 Spectrométrie

#### 6.1.1 Spectroscopie infrarouge ATR-FTIR

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en mode réflectance totale atténuée (ATR-FTIR) fournit des informations sur la présence ou l'absence de groupes fonctionnels spécifiques, ainsi que sur la structure chimique des matériaux polymères. Les variations de la fréquence des bandes d'absorption et les modifications de l'intensité relative des bandes indiquent des changements dans la structure chimique ou dans l'environnement de l'échantillon(75). Ainsi, la spectroscopie ATR-FTIR peut être utilisée pour détecter toute interaction entre médicament et la matrice polymère.

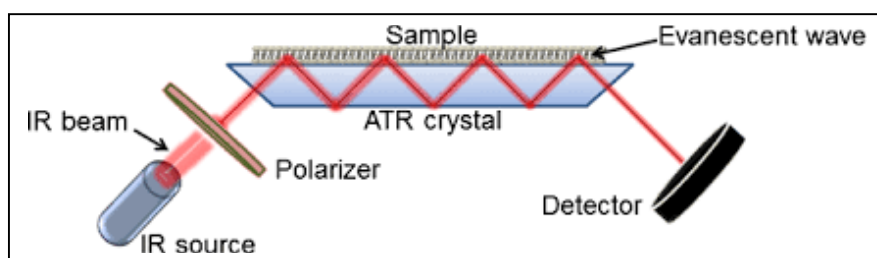


Figure 12: Représentation schématique de l'ATR-FTIR

Un accessoire de réflexion totale atténuée (ATR) fonctionne en mesurant les changements qui se produisent dans un faisceau infrarouge à réflexion interne, lorsqu'il entre en contact avec l'échantillon. Selon un angle déterminé, le faisceau infrarouge entre en contact avec le cristal ATR à indice de réfraction élevé, et puis produit des réflexions internes, ce qui crée ensuite une onde évanescente qui s'étend au-delà de la surface du cristal. L'échantillon en contact avec l'onde évanescente absorbe l'énergie de l'onde et par conséquent l'onde évanescente est atténuée. Le faisceau atténué sera réfléchi vers le cristal, puis vers le détecteur du spectromètre infrarouge (76).

### **6.1.2 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif**

La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) est une technique d'analyse multiélémentaire qui peut être utilisée pour mesurer des éléments à l'état de traces. Cette méthode quantifie la migration des éléments (Si, Ba, Al) de la surface du verre dans la solution. Les échantillons liquides sont d'abord nébulisés, créant un aérosol fin qui est ensuite transféré dans le plasma d'argon. Le plasma à haute température atomise et ionise l'échantillon, générant des ions qui sont ensuite transférés vers le spectromètre de masse qui détecte et quantifie les ions après les avoir sélectionnés en fonction de leur rapport masse/charge grâce à l'analyseur(77,78).

## **6.2 Chromatographie**

### **6.2.1 Chromatographie liquide à haute pression (HPLC)**

Le principe de séparation de la HPLC est basé sur la distribution de l'analyte (échantillon) entre une phase mobile et une phase stationnaire. Selon la structure chimique de l'analyte, les molécules sont retardées lors de leur passage sur la phase stationnaire. Les interactions intermoléculaires spécifiques entre les molécules d'un échantillon et la phase stationnaire définissent leur temps de rétention sur la colonne.

Par conséquent, les différents constituants d'un échantillon sont élués à des moments différents. Ainsi, la séparation et le dosage des plastifiants sont réalisés en fonction de leur temps de rétention.

L' HPLC en phase inversée (RP-HPLC) est l'une des techniques les plus importantes pour la séparation des protéines et peptides. Par conséquent, elle permet d'analyser l'adsorption de l'insuline aux polymères plastiques. La RP-HPLC implique la séparation des molécules sur la base de leur hydrophobie. La séparation dépend de la liaison hydrophobe de la molécule de soluté de la phase mobile aux ligands hydrophobes immobilisés fixés sur la phase stationnaire (79).

**Tableau 7:** Comparaison entre RP-HPLC et HPLC

	<b>RP-HPLC</b>	<b>HPLC</b>
<b>La phase mobile</b>	Polaire, mélange aqueux	Non polaire, solvant organique (chloroforme...)
<b>La phase stationnaire</b>	Non polaire, hydrophobe (silica modifié par exemple C18)	Polaire, hydrophile (silica...)

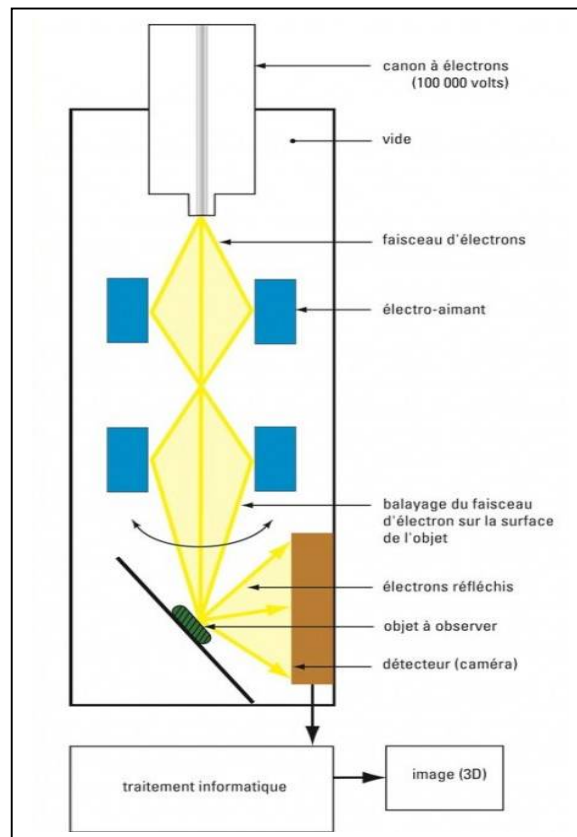
### **6.2.2 Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID)**

La chromatographie en phase gazeuse (CG) est utilisée pour séparer les composés ou substances volatilisées. Les composants de l'échantillon sont dissous dans un solvant et vaporisés afin de séparer les analytes en répartissant l'échantillon entre deux phases, dont l'une est une phase stationnaire présente dans la colonne, et l'autre est un gaz inerte de phase mobile, ou gaz porteur (l'hydrogène, l'hélium ou l'azote), qui transporte le mélange à travers la phase stationnaire. La GC-FID est une approche efficace pour séparer et quantifier les plastifiants surtout les phtalates(80).

A la sortie de la colonne, les effluents sont brûlés dans une flamme alimentée par un mélange hydrogène-air. Cette combustion crée des ions qui sont collectés et mesurés au niveau de l'électrode du détecteur. Le courant est produit lorsque le détecteur recueille les ions chargés. Le courant est ensuite converti en un signal électrique.

### 6.3 Microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) utilise un faisceau d'électrons focalisé sur une surface pour créer une image point par point. Les électrons fortement accélérés interagissent avec l'échantillon, produisant divers signaux qui peuvent être utilisés pour analyser la topographie et la composition de la surface des flacons en verre(81). Avec un excellent pouvoir séparateur, souvent inférieur à 5 nm, et une grande profondeur de champ, la MEB permet d'observer finement si la sorption de composé altère les matériaux polymères.



**Figure 13:** Shéma représentatif d'un microscope électronique à balayage





---

***Des cas d'interactions  
contenu-contenant  
dans la littérature***

---



## 7 Des cas d'interactions contenu-contenant dans la littérature

### 7.1 L'adsorption de l'insuline

L'adsorption des protéines est un phénomène compliqué, les peptides et les protéines sont de nature amphiphatique et s'adsorbent facilement sur la plupart des surfaces. En solution, les protéines tournent librement, alors que sur une surface, chaque protéine adopte une certaine orientation qui détermine la partie de la molécule qui interagit avec la surface et celle qui est exposée à la solution globale. En plus, l'agrégation des protéines peut favoriser l'adsorption des protéines aux interfaces solides et influencer la cinétique d'adsorption ainsi que la structure de la couche résultante(82). L'insuline est une protéine, chargée positivement au pH des formes injectables ; la présence d'une charge positive pourrait expliquer que l'insuline a une tendance à s'adsorber à la surface du matériau. Ainsi, la combinaison de la charge et l'encombrement stérique important n'est pas en faveur de sa diffusion à l'intérieur du matériau polymère.

L'insuline est un élément clé dans le contrôle de la glycémie, il est généralement administré par voie intraveineuse en soins intensifs à l'aide d'un ensemble d'appareils et de lignes de perfusion différentes. L'adsorption de l'insuline sur les tubulures de perfusion des unités de soins intensifs, au cours des premières heures d'administration est un phénomène qui n'est pas explicitement pris en compte dans la plupart des protocoles de contrôle de la glycémie, ce qui peut entraîner une hyperglycémie. L'adsorption de l'insuline semble être un problème particulier dans le contexte des soins intensifs néonataux, où les concentrations et les débits sont faibles, elles exacerbent la perte globale l'insuline.

Sürmelioglu et al, ont évalué le taux l'adsorption de l'insuline régulière sur une poche en polypropylène et un set de perfusion en chlorure de polyvinyle pendant la perfusion.

Des solutions de l'insuline humaine contenant une concentration de 1 UI/ml (n = 6) sont préparées par ajout d'une solution de NaCl à 0,9 %, le débit de perfusion des solutions a été déterminé comme étant de 2 UI/heure par la pompe à perfusion et des échantillons sont prélevés à la 1ère, 2ème, 4ème, 12ème et 24ème heure. Puis, une quantification de l'insuline a été effectuée par chromatographie liquide haute performance en phase inverse (RP-HPLC). Ensuite, l'évaluation de la stabilité des solutions d'insuline à température ambiante pendant la perfusion, est effectuée par comparaison des résultats d'analyse des échantillons prélevés sur des solutions d'insuline conservées dans des poches de polypropylène à température ambiante (+25°C) et au réfrigérateur (+4°C) à 0, 4ème, 12ème et 24 heures.

**Tableau 8:** Pourcentage de la concentration d'insuline détectée dans la poche en polypropylène et le set de perfusion en chlorure de vinyle(84) ; SD : écart type

Temps(hr)	PP poche		PVC set	
	Moyenne d'insuline délivrée	±SD	Moyenne d'insuline délivrée	±SD
<b>0</b>	100	0.000	-	-
<b>1</b>	95	±4.203	43	±0.000
<b>2</b>	98	±1.049	40	±4.203
<b>4</b>	98	±2.270	30	±1.049
<b>12</b>	95	±3.606	21	±2.270
<b>24</b>	100	±3.311	35	±3.606

Cette étude a démontré que le taux d'adsorption de l'insuline sur les poches en PP est au maximum de 5%, et que ce taux diminue après la première heure de perfusion. Ainsi, La perte maximale d'insuline s'est produite au début de la perfusion(83). L'étude de Jakobson et al, a montré que l'insuline s'adsorbe à 10% sur la poche PP à la première heure de perfusion, puis ce taux diminue lorsque l'insuline est administrée à un débit de 1 ml/h. Par contre, le taux d'adsorption de l'insuline sur le PVC était 5 fois supérieur à celui du polypropylène et ce taux continue à augmenter durant les 24heures (84). L'étude menée par Zahid et al, a montré que le taux d'adsorption de l'insuline sur les tubes en PVC était d'environ 55 % après 3 heures et de 15 % après 24 heures(85), cette variation peut être expliquée par la différence de surface des tubes utilisés dans les deux études. Le débit de la perfusion, la nature du contenant et le rapport surface/volume ont un effet considérable sur la perte d'insuline.

Selon Ley et al, La perfusion d'insuline à l'aide de tubulures en polyéthylène et polyuréthane entraîne une adsorption du médicament dans les deux matériaux. L'adsorption sur le PE est significativement plus élevée que sur le PUR. Par conséquent, il faut perfuser moins de solution d'insuline aux patients pour un contrôle efficace de la glycémie(86). Ainsi, une grande variation dans l'administration d'insuline au patient est possible si différents matériaux de tubulure sont utilisés.

D'autres stratégies ont été proposées pour minimiser l'adsorption de l'insuline. L'utilisation de protéines sacrificielles en co-développant l'insuline avec d'autres protéines par ajout de l'albumine ou du sang total avant d'initier une perfusion d'insuline diminue l'adsorption(29,87) ; cependant, cette méthode expose inutilement les patients aux produits sanguins et au risque d'infection. L'adsorption de l'insuline peut également être diminuée en perfusant des solutions d'insuline à une concentration plus élevée ou à des débits plus élevés. Ces méthodes peuvent ne pas être possibles chez les patients nécessitant de petits volumes, comme les nourrissons et les jeunes enfants, ou chez ceux qui ne peuvent pas tolérer de grands volumes de liquide.

Le changement des sets de perfusion toutes les 24 heures est plus approprié en termes de prévention de la perte d'insuline. En plus, le rinçage ou le trempage pour un certain temps défini de la tubulure intraveineuse avec de l'insuline avant le début du traitement diminue également les pertes par adsorption en saturant les sites de liaison dans la tubulure(88).

Les équations isothermes analytiques telles que les isothermes de Langmuir et de Freundlich sont largement utilisées pour modéliser les données d'adsorption. Ces modèles cinétiques sont limités par l'hypothèse de l'adsorption/désorption non applicable aux protéines.

Knopp et al, ont modélisé l'adsorption de l'insuline dans les dispositifs de perfusion intraveineuse en unité de soins intensifs, afin de quantifier et de prédire cette perte dans une gamme plus large de concentrations et de débits d'insuline. Un modèle d'adsorption de l'insuline à deux compartiments (l'insuline "libre" (F) et l'insuline "liée" (B)) est développé sur la base de la conservation de la masse(89).

## **7.2 L'absorption du diazépam**

Le diazépam est un anticonvulsivant généralement administré par voie orale, en revanche, il devrait être administré en perfusion intraveineuse (IV) dans le cas de conditions graves et urgentes, comme l'état de mal épileptique. Le diazépam est une molécule de petite taille hautement lipophile, elle est fortement absorbée par les matériaux plastiques des sets d'administration pour la perfusion intraveineuse. Ceci peut être défavorable car il doit être administré au patient à la quantité efficace.

Tokhdazé et al, ont évalué la perte critique de médicament induite par des cathéters implantables en silicone et en polyuréthane dans une configuration de perfusion simulée avec un système de perfusion.

- Le premier test : quatre cathéters sont évalués trois types polyuréthane et un cathéter de silicone.

- Le deuxième test : deux sets de transfusion composé d'une seringue, un set d'extension et le cathéter. Le premier set est en PVC et le deuxième est en PE /PVC.

Deux débits (1ml/hr et 10ml/hr) sont appliqués pour les deux tests, les échantillons ont été prélevés à l'extrémité du cathéter sans arrêter la perfusion, après 1, 2, 4 et 8 heures.

Différentes méthodes d'analyses sont utilisées, la chromatographie liquide à haute pression pour quantifier le principe actif, la spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier en mode réflectance totale atténuée (ATR-FTIR) permet l'analyse de la couche de surface du cathéter, le potentiel zéta représente la charge de la surface des matériaux au contact d'une solution aqueuse, et en fonction du pH de la solution.

Parmi tous les cathéters testés, le cathéter en silicone semble avoir la plus grande tendance à induire une perte. Tous les cathéters en PUR testés induisent des pertes significatives de diazépam, le cathéter ayant la plus faible surface a causé la plus grande perte. En plus, le potentiel zéta le plus proche de zéro était responsable de l'absorption la plus importante parmi les cathéters en PUR. L'étude a démontré qu'il ne suffit pas de modifier la ligne d'extension, mais il sera également nécessaire d'améliorer le cathéter.

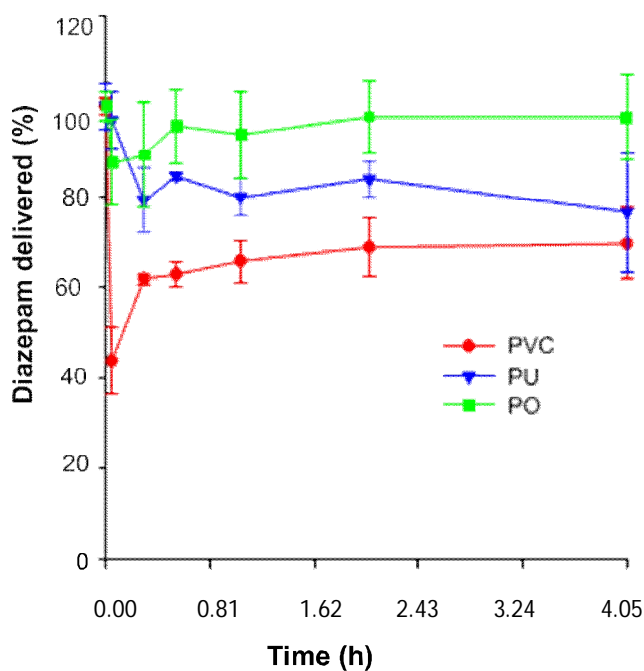
Lorsqu'une forte absorption de diazépam se produisait avant le cathéter, ce dernier n'induisait qu'une faible perte supplémentaire. En revanche, lorsque l'absorption avant le cathéter était faible, le cathéter avait un rôle important et était principalement responsable de l'absorption(90). L'absorption totale du médicament en additionnant l'effet causé par les dispositifs médicaux individuels serait plus élevée que l'impact réel dans une installation clinique complète. Il est également important de considérer la position d'un dispositif médical dans l'installation pour évaluer son rôle dans l'absorption.

La condition statique est considérée comme le "pire cas", dans laquelle le contact entre les médicaments et la surface sera à son maximum. Au contraire, les conditions dynamiques à 1 ml/hr et 10 ml/hr simulent la situation d'utilisation clinique. Ainsi le débit élevé présente moins d'absorption.

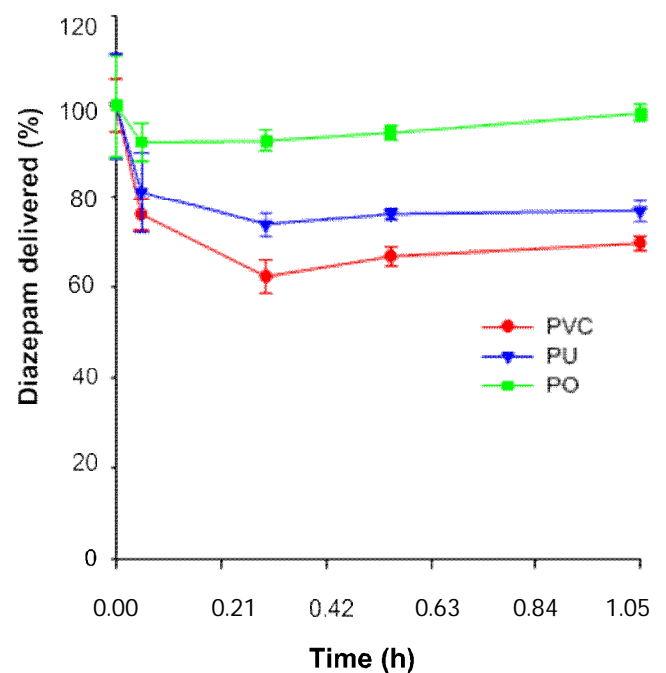
Dans une autre étude de Jin et al, la sorption du diazépam est testée par trois sets de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyuréthane (PU), polyoléfine (PO).

L'analyse est faite par la chromatographie liquide à haute pression pour :

1. Solution de diazépam de 20 mg/500 ml prélevée à 0.05, 0.30, 0.55, 1.05, 2.05, et 4.05 hr.
2. Solution de diazépam de 10 mg/100 ml prélevée à 0.05, 0.30, 0.55, et 1.05 hr.



**Figure 15:** Profil de sorption du diazépam (20mg/500ml) dans des tubes en PVC et non PVC



**Figure 14:** Profil de sorption du diazépam (10mg/100ml) dans des tubes en PVC et non PVC

L'absorption du diazépam est prédominante dans le processus de sorption. La perte du diazépam était la plus élevée dans tubes à base de PVC, suivie des tubes à base de PU et plus faible dans les tubes à base de PO. Les tubes à base de PO ont délivré plus de 90% du principe actif dans les deux solutions tests. Il convient de noter que la concentration des solutions de médicaments n'influence pas le comportement de sorption des médicaments. Cependant, dans la première heure le niveau de l'absorption sur les tubes à base de PU et PVC est réduit à forte concentration(91).

Les résultats de ces deux études montrent que le type du plastique est important dans l'absorption, en plus la quantité de sorption varie au cours du temps, ainsi la concentration du composé pharmaceutique actif dans la solution après le passage du dispositif d'administration de la perfusion n'est pas constante. Cela rend très difficile l'application d'une concentration constante d'un certain principe actif au patient.

En outre, le choix du polymère implique aussi la présence du plastifiant, la quantité et le type de ce dernier influencent le comportement de sorption. En allant des concentrations plus élevées du plastifiant et donc une dureté plus faible, la sorption du diazépam est beaucoup plus élevée pendant la perfusion. Concernant le PVC plastifié par le di-isononyl-1,2-cyclohexane-dicarboxylate (DINCH) ou l'adipate de bis (2-éthylhexyle) (DEHA), ces derniers favorisent la sorption du diazépam contrairement au polyadipate.

### **7.3 La migration des plastifiants du PVC**

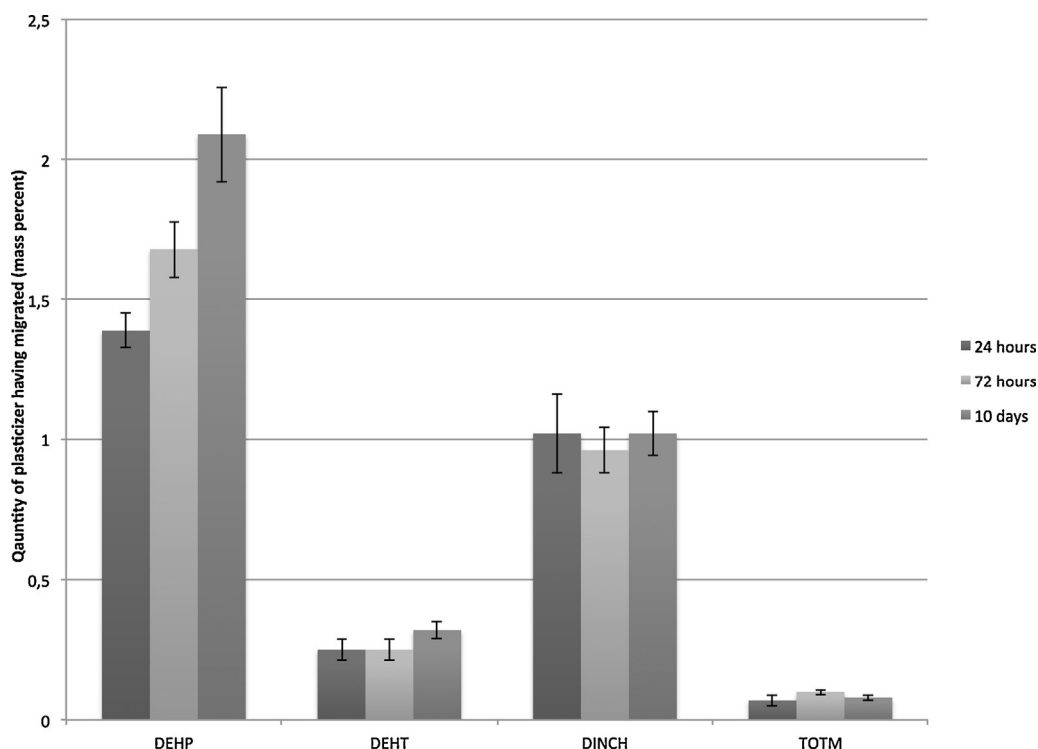
Dans le domaine de la perfusion, de nombreux dispositifs médicaux, tels que les sets de perfusion et les lignes d'extension, sont utilisés dans divers assemblages simples ou complexes. La plupart de ces appareils sont fabriqués en PVC plastifié avec divers plastifiants, tels que le di-(éthylhexyl)-phtalate (DEHP), le di-(éthyl-hexyl)-téréphtalate (DEHT), le di-isononyl-1,2-cyclohexane-dicarboxylate (DINCH) ou le trioctyltrimellitate (TOTM) et le diisononylphtalate (DINP). Le DEHP est connu pour



être le plus toxique des plastifiants. Ainsi, il ne doit plus dépasser 0,1% de la masse de la matière plastifiée, tel que défini par le règlement européen concernant l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des substances chimiques (REACH) (92).

Bernard et al ont étudié la migration de ces plastifiants PVC des dispositifs médicaux dans un simulant de solutions perfusées, quatre échantillons sont évalués dans cette étude chacun comporte un des plastifiants (DEHP, DEHT, DINCH, TOTM). Chaque échantillon de PVC de 30 cm a été pesé et immergé dans un bocal en verre contenant 125 ml de simulant (éthanol absolu/eau déionisée 50v/50 v). Les tests de migration ont été effectués à 40°C (la température utilisée pour la prise en charge thérapeutique des nouveau-nés en couveuse) dans une chambre à température contrôlée pendant 24 h, 72 h et 10 jours.

La migration globale a été obtenue en mesurant la différence de poids entre les échantillons de PVC et les échantillons de contrôle après le contact avec la solution éthanolique et son évaporation. Par contre la migration spécifique est évaluée par chromatographie gazeuse.



**Figure 16:** La migration spécifique des plastifiants dans le simulant éthanolique après différents temps de contact.

Les taux de migration des plastifiants alternatifs varient considérablement du DEHP.

Le TOTM semble être une alternative très intéressante au DEHP, car il a la plus faible capacité de migration, il représente le 1/180ème de la quantité initiale de TOTM présente dans la matrice PVC. La quantité de DEHT qui a migré du dispositif médical était trois fois plus faible que celle de son isomère. En ce qui concerne le DINCH, les résultats mettent en évidence une capacité de migration similaire à celle du DEHP pendant les premières 24 heures, environ 1/8ème des quantités initiales dans les tubes en PVC. Cependant, la libération du DINCH stagne par rapport au DEHP(52).

Comme évoqué précédemment cette différence de migration peut être due à leurs propriétés physicochimiques (coefficient de partage), le poids moléculaire élevé, la polarité, l'encombrement stérique associé à moins de ramification et/ou à une solubilité dans l'eau contribue à minimiser la migration du TOTM, DEHT, DINCH (93). D'autre part le diamètre du tube de perfusion et le débit de perfusion influencent la migration, une réduction de 30% de l'exposition au plastifiant dans l'application clinique pour les nouveau-nés et les enfants en utilisant des perfuseurs dont le diamètre interne est doublé(51).

Les plus grandes quantités d'additifs libérés dans le milieu sont observées avec les plus grands volumes de simulant perfusés, alors que la migration est plus importante avec les débits les plus faibles pour un même volume perfusé(20). L'utilisation d'alternatives co-extrudées à base de PVC a également diminué la capacité du plastifiant à migrer de la matrice de PVC, en particulier pour le PVC co-extrudé avec le PE (94).

Le DEHP est impliqué dans l'immunotoxicité, l'atteinte hépatique, le développement du fœtus, les troubles respiratoire, la diminution de la distance ano-génitale, le développement pubertaire, l'endométriose, le cancer du testicule, l'infertilité et la qualité du sperme. Cependant, seules des données très limitées sont disponibles en ce qui concerne le risque associé à la migration des plastifiants alternatifs à partir des dispositifs médicaux. La toxicité de ces plastifiants est différente du DEHP ; les effets sur la reproduction bien que présents se produisent à des doses plus élevées par rapport à celles du DEHP.

**Tableau 9:** Comparaison du NOEL des plastifiants alternatives avec le DEHP(54)

Plastifiant	NOAEL mg/kg (ratio avec DEHP)	Reprotoxicité	Toxicité spécifique
DEHP	4.8 (1)	oui	Reproduction
DINCH	107 (20) 40 (8)	Non/oui (altération statistiquement significative de la distance ano-génitale dont la signification biologique est incertaine)	Reins* Thyroïde (hyperplasie des cellules folliculaires et adénomes)
DEHT	500-700 (104) 142 (30)	non	Développement Hyperplasie de la vessie /adénomes dans l'utérus
TOTM	100 (20)	oui	Foie, Reproduction

\*Effets rénaux chez les rats mâles dus à l'alpha-2- $\mu$  macroglobuline, un mécanisme non spécifique à l'homme

L'évaluation du risque de la migration de ces plastifiants est corrélée avec l'exposition des patients par voie intraveineuse à des doses variables de plastifiants qui devraient normalement rester sous la limite tolérable de la toxicité, c'est-à-dire NOAEL (no adverse effect level) qui représente la limite de dose théorique la plus élevée. Des différences significatives peuvent être observées entre les nouveau-nés et les adultes, notamment en raison de l'immaturité enzymatique et métabolique.

## 7.4 La délamination de différents types de verre

Dominique et al, ont investigué le risque de délamination dans les flacons de 10ml/10R, cinq types de flacons de verre classe I (exp33, exp51, siliconisé, toplyo, type 1 plus) de 3 fournisseurs sont utilisés, ils diffèrent par leur composition chimique, leur propriété de surface et la présence ou absence d'un revêtement. Après lavage et dépyrogénéisation trois protocoles sont appliqués.

1. Les flacons sont rincés puis remplis par une solution NaCl 0.9 % à pH 8 ensuite exposés à 121°C pendant 60 minutes à l'autoclave.
2. Les flacons sont rincés puis remplis par l'eau pour préparation injectable ensuite exposés à 121°C pendant 120 minutes à l'autoclave.
3. Les flacons sont rincés puis remplis par une solution aqueuse de glycine à PH 10 ensuite exposés à 50°C pendant 24 heures au four.

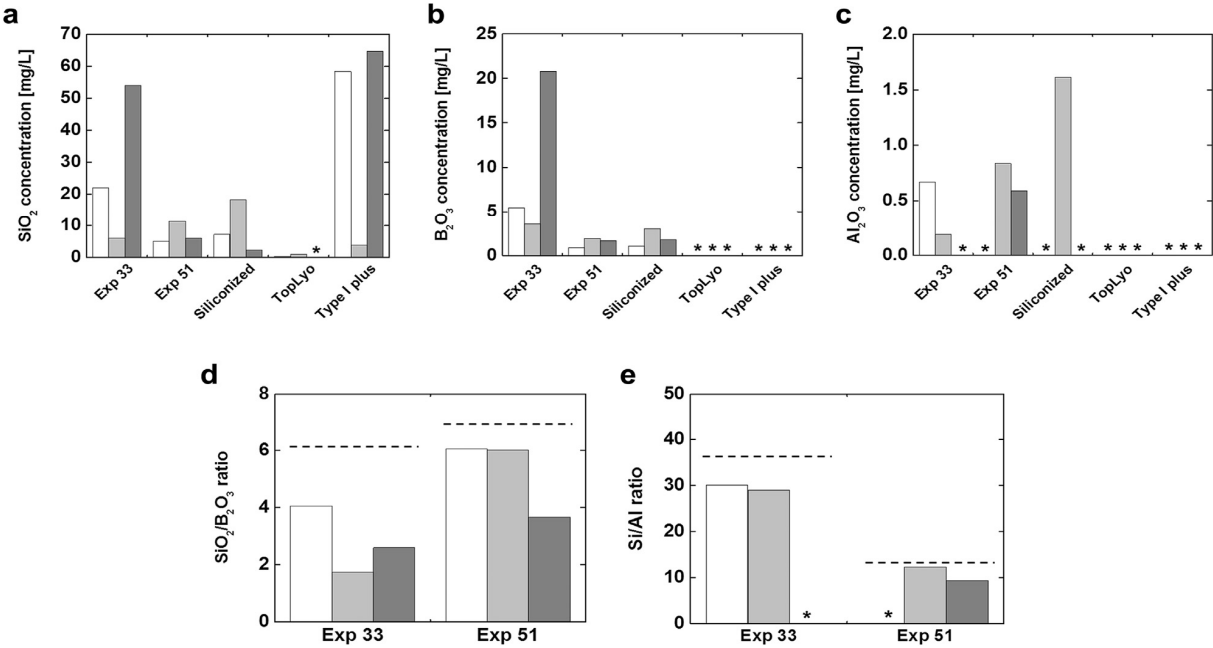
Un large éventail de techniques analytiques conventionnelles et avancées a été utilisé pour tester les particules de l'échantillon. D'une part, ils ont surveillé les particules de verre par l'inspection visuelle, l'obscuration de la lumière pour quantifier les particules non visible, imagerie par micro-écoulement (MFI) pour évaluer la taille et la morphologie des particules et l'isolation des particules en utilisant la microscopie électronique à balayage avec spectrométrie de rayons X à dispersion d'énergie (SEM-DS). D'autres part, pour l'analyse de la solution ils ont utilisé la spectrométrie à plasma à couplage inductif (ICP), la mesure du PH, la coloration de surface par le bleu de méthylène afin de caractériser la surface du verre, microscopie électronique à balayage afin d'analyser la surface de verre, spectrométrie de masse dynamique à ions secondaires (D-SIMS)(95).

L'interaction entre la solution et le verre peut être expliquée par différents mécanismes selon le pH, à pH basique comme pour les solutions d'essai 1 et 3 la dégradation est causée par la dissolution du réseau silicaté par les ions hydroxyles

[équation 1], à un moment donné, la limite de solubilité est dépassée et des particules invisibles se forment, si la solution n'est pas tamponnée, une diminution du pH de la solution aura lieu.



Par contre l'eau pour les préparations injectables dans la solution d'essai 2 hydrate la surface du verre et participe au relargage d'éléments alcalins à partir de la surface du verre ce qui mène à l'hydrolyse la liaison Si-O [équation 2] et la formation d'une couche de silice-gel (2). Cette attaque sur le verre commence aux endroits les plus affaiblies ou vulnérables, ces zones de surface représentent où la chaleur a été appliquée pendant la formation du flacon. On peut souvent l'observer près du fond et parfois à l'épaule du flacon(96).



**Figure 17:** L'analyse des éléments relargués par ICP après la délamination avec les solutions 1-2-3.(a) SiO<sub>2</sub>,(b) B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,(c) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (d) SiO<sub>2</sub>/B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, et Si/Al. Le blanc représente la solution 1, le gris clair la solution 2, le gris foncé la solution 3. La ligne pointillée indique le rapport nominal de masse du verre.

La migration des éléments de la surface du verre dans la solution de test après l'essai de délamination a été étudiée par analyse spectrométrie à plasma à couplage inductif (ICP) et indirectement par la mesure du pH des solutions d'essai. Le pH de la solution a été étudié afin de fournir des informations sur le mécanisme de corrosion sous-jacent. Au fil du temps, les ions sodium migrent dans la solution du récipient et produisent des ions hydroxyde, ce qui entraîne un pH élevé dans les solutions non tamponnées(97).

Tandis que les concentrations des éléments du verre tels que Si, Ba et Al dans la solution, fournissent des informations sur l'étendue de la dissolution du verre. Cependant, l'étude a démontré que le calcul des ratios de bore uniquement est préférable, et pas les ratios d'aluminium, en raison des faibles concentrations de ce dernier en verre.

L'étude a montré que la couche liée de manière covalente (TopLyO) était la plus protectrice contre la délamination par rapport au type I (couche de SiO<sub>2</sub>) et aux flacons siliconés cuits au four. Les flacons non revêtus (exp33, exp51), au contraire, sont considérés les plus vulnérables. D'après les différentes méthodes d'analyse utilisées on peut les classer comme suit : flacon TopLyO > flacon Type I plus > flacon siliconisé > flacon exp 33 > flacon exp 51.

Bien que les flacons de Type I plus® sont recommandés en particulier pour les produits liquides, alors que les flacons TopLyO™ sont recommandés pour les produits lyophilisés.



---

# *Conclusion*

---





## 8 Conclusion

Les incompatibilités contenu-contenant est un souci qui concerne particulièrement les différents contenants de la forme injectable du médicament, il peut toutefois diminuer grâce à l'optimisation des paramètres d'administration et du stockage du médicament.

A travers ce travail, nous avons pu déterminer les différents types d'interactions possibles avec les matériaux utilisés pour le conditionnement primaire. Les deux types d'interactions majeures rencontrées avec le plastique sont la sorption de l'insuline, du diazépam, de la nitroglycérine, des anticancéreux...et la migration des réactifs résiduels, des produits de dégradation du plastique et des additifs utilisés dans des emballages en plastique commercialisés.

La sorption des médicaments par absorption et/ou adsorption dépend de la nature de la molécule sorbée, les grandes molécules (les protéines) ont tendance à plus être adsorbée, par contre, les petites molécules pénètrent plus dans le polymère. L'étude bibliographique a montré que le PVC semble être le plus concerné en termes de sorption en comparaison avec d'autres alternatifs PP, PUR et PO. Suivant le choix du polymère, le débit en cas de perfusion est le facteur qui a un impact considérable sur la réaction de sorption.

Le phénomène de migration est d'autant plus problématique pour les patients, car certains des plastifiants utilisés sont désormais classés comme CMR. La comparaison entre ces plastifiants a mis en évidence que le taux de migration diffère d'un plastifiant un à autre, parmi les plastifiants, le DEHP possède le taux de migration le plus haut. En plus, il s'avère le plus toxique des phtalates et des autres familles des plastifiants. Ce dernier a fait l'objet de plusieurs textes réglementaires pour limiter son utilisation surtout chez l'enfant et le nouveau-né.

En ce qui concerne le verre, c'est un matériel moins problématique et plus inerte que le plastique. Cependant, c'est un conditionnement lourd, cassant et moins polyvalent, il peut aussi présenter une migration des ions métallique constituant du réseau. A noter que, la délamination du verre au contact de la solution médicamenteuse reste l'interaction majeure, elle menace l'intégrité du conditionnement et pose un risque de contamination particulière de la solution.



---

## ***Résumés***

---



## Résumé

**Titre** : Les incompatibilités contenu-contenant des médicaments injectables.

**Auteur** : ABOUFARAJ Najwa

**Encadrant** : Pr. BOUATIA Mustapha

**Mots-clés** : Interactions contenu-contenant ; PVC ; Sorption ; Migration ; Verre.

En milieu hospitalier, l'utilisation de la voie parentérale est très courante pour les différentes formes de médicament injectable, avec cette évolution on a eu un passage progressif du conditionnement en verre vers le conditionnement en plastique. En effet, l'administration des médicaments par cette voie fait souvent recours aux dispositifs médicaux en plastique tels que les prolongateurs et les tubulures de perfusion.

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. 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 matières plastiques et les élastomères sont les plus incriminés dans ces interactions. Parmi ces derniers, 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 PUR...semble bénéfique pour la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament.

## Abstract

**Title :** Incompatibility between contents and containers of injectable drugs.

**Author :** ABOUFARAJ Najwa

**Supervisor :** Pr.BOUATIA Mustapha

**Keywords :** Content-container interactions ; PVC ; Sorption ; Migration ; Glass.

In the hospital setting, the use of the parenteral route is very common for the various forms of injectable medicines, with this evolution there has been a gradual shift from glass to plastic packaging. Indeed, the administration of drugs by this route often involves the use of plastic medical devices such as extension tubes and infusion sets.

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 drugs, release of additives such as plasticisers or others, permeation of gases or water vapour and delamination of glass in contact with drug solutions. These container interactions are a major source of risk for toxicity, ineffectiveness and instability of the active pharmaceutical ingredient. 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 active pharmaceutical ingredient and its physicochemical properties. Plastics and elastomers are the most incriminated in these interactions. Among the latter, PVC is 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, PUR, etc. seems beneficial for the safety, quality and efficacy of the drug.

## ملخص

**العنوان:** عدم توافق المحتوى والمحتوي عند الأدوية المحقونة

**من طرف:** أبو فراج نجوى

**المشرف:** الأستاذ مصطفى بوعطية

**الكلمات الأساسية:** تفاعلات المحتوى والمحتوي; كلوريد البوليفينيل; الامتزاز; الهجرة; الزجاج

في المستشفيات، يعد استخدام طريق الحقن شائعاً جداً لأشكال مختلفة للأدوية المحقونة، مع هذا التطور كان هناك تحول تدريجي من العبوات الزجاجية إلى العبوات البلاستيكية. وذلك لأن إعطاء الدواء من خلال هذا المسار غالباً ما يتضمن أجهزة طبية بلاستيكية مثل خطوط التمديد وخطوط التسريب.

تلعب تعبئة الأدوية دوراً مهماً في استخدامها بشكل صحيح، وأيضاً في حماية المحتوى. ومن ناحية أخرى، يمكن أن يخضع المحتوى لعدد معين من التفاعلات: امتصاص الأدوية، وتحرير مواد مضافة مثل الملدنات أو غيرها، ونفاذ الغاز أو بخار الماء، وتحرير رقائق الزجاج عند ملامسته لمحاليل الدواء. تشكل هذه التفاعلات حاوية-المحتوى مصدرًا رئيسيًا لخطر السمية وعدم فعالية وعدم استقرار المادة النشطة. يعتمد تقييم هذه التفاعلات على معرفة جيدة بنوع المادة المستعملة للتعبئة وعملية تصنيعها مقترنة بدراسة الدواء وخصائصه الفيزيائية والكيميائية. المواد البلاستيكية واللدائن هي الأكثر تورطاً في هذه التفاعلات. من بين هؤلاء، يعتبر كلوريد البوليفينيل هو الأكثر دراسة فيما يتعلق بعدم التوافق بسبب استخدامه الكبير وضعف الحياض الكيميائي. يبدو أن استبداله بمواد أخرى مثل البولي إيثيلين والبولي يوريثين .... مفيد لسلامة الدواء وجودته وفعالته.



---

# ***Bibliographie***

---



- [1] La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament. Disponible sur : [https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopee\\_Europeenne\\_10e\\_Edition](https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopee_Europeenne_10e_Edition).
- [2] 1660) Evaluation of the Inner Surface Durability of Glass Containers. Disponible sur : [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M7125\\_01\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M7125_01_01.html).
- [3] C.Wagner, « Le verre à usage pharmaceutique », févr. 2014. Disponible sur : <https://www.glasssurfacetechology.com/uploads/2/1/0/9/21095362/th743-34-emballages-wagner.pdf>.
- [4] D. Haines, V. Scheumann, U. Rothhaar, « Glass Flakes pre-testing stops a big problem before it even starts ». CONTRACT PHARMA, p.92, juin. 2013.
- [5] R.Farhi, C.Morel, J.Chéron, « Matières plastiques et adjuvants », *Brochure INRS*, ed.638, p.11-13, oct. 2006. Disponible sur : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20638>
- [6] Plastic Europe, Association of Plastic Manufactures, « Plastics the facts », 2018. Disponible sur : [https://www.plasticseurope.org/application/files/6315/4510/9658/Plastics\\_the\\_facts\\_2018\\_AF\\_web.pdf](https://www.plasticseurope.org/application/files/6315/4510/9658/Plastics_the_facts_2018_AF_web.pdf).
- [7] Medical devices – PVC Med Alliance. Disponible sur : <https://pvcmed.org/healthcare/medical-devices/>.
- [8] A. Chabrol, S.Girois, « Stabilisation du PVC » Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur, juil.2013, doi : 10.51257/a-v2-am3233.
- [9] R.Gaudin, P.Marsan, S.Ndaw, A.Robert, « Surveillance biologique de l'exposition au phtalate de di-(2-éthylhexyle) (DEHP) dans six entreprises françaises », *Revue Références en santé au travail*, INRS, n°133, p.29-30, mars.2013.



- [10] S.Derfoufi, A.Benmoussa, AAH Said, Z Alami, «Dispositifs médicaux à base de PVC : Considérations sur le DEHP et ses risques pour la santé humaine». *J. Maroc Sci. Médicales*, vol.19, n°4, p.7, 2014, doi : 10.48401/IMIST.PRSM/jmsm-v19i4.2829.
- [11] 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.
- [12] Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence chronique par ingestion pour le phtalate de bis (2-éthylhexyle) (DEHP) (Cas 117-81-7), p.6, nov.2012.Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2012sa0180.pdf>.
- [13] NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP), p.45-50, nov.2006. Disponible sur : <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dehp/dehp-monograph.pdf>.
- [14] RÈGLEMENT (CE) N o 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL, du 16 décembre 2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006, Journal officiel de l'Union européenne. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32008R1272>.

- [15] Directive Européenne n°2005-84 du 14 décembre 2005 du Parlement européen et du Conseil modifiant pour la vingt-deuxième fois la directive 76/769/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (phtalates dans les jouets et les articles de puériculture), Légifrance . Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000705968>.
- [16] LOI n°2012-1442 du 24 décembre 2012 - Article L5214-1 du Code de la santé publique, Légifrance. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006072665/>
- [17] Instruction DGS/PP3/DGOS/PF2 n° 2015-224 du 17 juillet 2015 relative à l'interdiction de l'utilisation des tubulures comportant du DEHP dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-08/ste\\_20150008\\_0000\\_0115.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-08/ste_20150008_0000_0115.pdf).
- [18] Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail, Légifrance. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000220917>.
- [19] A.Maiguy-Foinard, N.Blanchemain, C.Barthélémy, B.Décaudin, P. Odou, « Influence of a Double-Lumen Extension Tube on Drug Delivery : Examples of Isosorbide Dinitrate and Diazepam », *PLoS ONE*, vol.11, e0154917, mai 2016, doi : 10.1371/journal.pone.0154917.

- [20] L.Bernard, T.Eljezi, H.Clauson, C.Lambert, Y.Bouattour, P.Chennell *et al.* « Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices», *PLoS ONE*, vol.13. e.0192369, févr. 2018, doi : 10.1371/journal.pone.0192369.
- [21] N.Tokhadze, P. Chennell, L.Bernard, C.Lambert, B.Pereira, B.Mailhot-Jensen *et al.*, « Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release», *Sci. Rep* , vol. 9, p. 18917, 2019, doi : 10.1038/s41598-019-55113-x.
- [22] M.A.Chentoufi, S.Bennis, M.Benabbes, A.Cheikh, H.Meftah, A.Zahidi, *et al.*, «Physicochemical stability of intravenous injection of a generic product of furosemide prepared in polypropylene syringes», *Eur. J. Hosp. Pharm.*, vol.25, p.27-8, mars 2018, doi : 10.1136/ejhpharm-2018-eahpconf.61.
- [23] D.L.Magadini, J.I.Goes, S.Ortiz, J.Lipscomb, M.Pitiranggon, B.Yan, «Assessing the sorption of pharmaceuticals to microplastics through in-situ experiments in New York City waterways», *Science of The Total Environment*, vol. 729, p.138766, Août. 2020, doi : 10.1016/j.scitotenv.2020.138766.
- [24] X. Guo, J. Wang, «Sorption of antibiotics onto aged microplastics in freshwater and seawater», *Mar. Pollut Bull*, vol. 149, p. 110511, déc. 2019, doi : 10.1016/j.marpolbul.
- [25] A. Elizalde-Velázquez, S. Subbiah, T. A. Anderson, M. J. Green, X. Zhao, J. E. Cañas-Carrell, «Sorption of three common nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to microplastics», *Sci. Total Environ*, vol. 715, p. 136974, mai. 2020, doi : 10.1016/j.scitotenv.2020.136974.

- [26] X. Fan, R. Gan, J.Liu, Y. Xie, D. Xu, Y. Xiang *et al.* , «Adsorption and desorption behaviors of antibiotics by tire wear particles and polyethylene microplastics with or without aging processes», *Sci. Total Environ.*, vol. 771, p. 145451, juin 2021, doi : 10.1016/j.scitotenv.2021.145451.
- [27] W. Wang, J.Wang, « Comparative evaluation of sorption kinetics and isotherms of pyrene onto microplastics», *Chemosphere*, vol, 193, p.567-573, févr.2018, doi : 10.1016/j.chemosphere.2017.11.078.
- [28] H. Al. Salloum, J. Saunier, C.Aymes-Chodur, H.Barakat, N.Yagoubi, « Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug», *Int. J. Pharm.* vol. 496, p.664-675, déc. 2015, doi : 10.1016/j.ijpharm.2015.11.004.
- [29] S.E. Jin, S.You, S.Jeon, H.J.Byon, S.J.Hwang, «Evaluation of Drug Sorption to PVC- and Non-PVC-based Tubes in Administration Sets Using a Pump», *J. Vis. Exp. Jo.VE.*, vol.121, p.55086, mars. 2017, doi : 10.3791/55086.
- [30] M. Hewson, V.Nawadra, J.Oliver, C.Odgers, J.Plummer, K. Simmer, « Insulin infusions in the neonatal unit : delivery variation due to adsorption», *J. Paediatr. Child Health*, vol.36, p. 216-20, juin 2000, doi: 10.1046/j.1440-1754.2000.00488.x .
- [31] B.Baye Fall Diop, A.Cheikh, H.Mefetah, *et al*, « Interactions between injectable anticancer drugs and polyvinyl chloride bags: Evaluation of the adsorption phenomenon after reconstitution», *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol.25, n°5, p.1119-1124, 2019. Doi : 10.1177/1078155218778888.

- [32] J . Ma, J .Zhao, Z. Zhu, L. Li, F.Yu, « Effect of microplastic size on the adsorption behavior and mechanism of triclosan on polyvinyl chloride», *Environ. Pollut.*, vol. 254, p.113104, nov. 2019, doi : 10.1016/j.envpol.2019.113104.
- [33] F. Yu, Y. Li, G. Huang, C. Yang, C.Chen, T. Zhou, Y. Zhao, J.Ma, «Adsorption behavior of the antibiotic levofloxacin on microplastics in the presence of different heavy metals in an aqueous solution», *Chemosphere*, vol.260, p.127650, déc. 2020, doi:10.1016/j.chemosphere.2020.127650.
- [34] J. Li, K.Zhang, H.Zhang, «Adsorption of antibiotics on microplastics», *Environ. Pollut.*, vol.237, p.460-467, juin. 2018, doi : 10.1016/j.envpol.2018.02.050. .
- [35] L. Illum, H. Bundgaard, «Sorption of drugs by plastic infusion bags», *Int. J. Pharm.*, vol. 10, n°4, p.339-351, avr. 1982, doi : 10.1016/0378-5173(82)90168-5.
- [36] L. Ruiz, N.Reyes, K.Aroche, V.Tolosa, V.Simanca, T.Rodríguez et al. , « Influence of packaging material on the liquid stability of interferon- $\alpha$ 2b», *J Pharm. Pharmaceut. Sci.* , vol.8, n°2, p.207-216, 2005.
- [37] A. Treleano, G.Wolz, R.Brandsch, F.Welle, «Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application», *Int. J. Pharm.*,vol.369, p.30-37 ,mars. 2009, doi : 10.1016/j.ijpharm.2008.10.024.
- [38] L.M. Ziccardi, A.Edgington, K.Hentz, K.J.Kulacki, S.K.Driscoll, « Microplastics as vectors for bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in the marine environment : A state-of-the-science review», *Environ. Toxicol. Chem.*, vol.35, n° 7, p.1667-1676,2016, doi : 10.1002/etc.3461.

- [39] M.S. Roberts, P.A.Cossum, E.A.Kowaluk, A.E.Polack, « Factors affecting the availability of organic nitrates from plastic infusion systems : structure of organic nitrate, nature of plastic and effect of temperature», *Int. J. Pharm.*, vol.17, n°2, p.145-159, déc. 1983, doi : 10.1016/0378-5173(83)90028-5.
- [40] M.S. Roberts, «Modeling Solute Sorption into Plastic Tubing during Organ Perfusion and Intravenous Infusions», *J. Pharm. Sci.*, vol.85, n°6, p.655-665, juin. 1996, doi : 10.1021/js9500621.
- [41] S.E. Jin, S.Jeon, H.J.Byon, S.JHwang, «Evaluation of tacrolimus sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets : Pump method vs. drip method», *Int. J. Pharm.*, vol.528, n°1, p.172-179, août. 2017 ,doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.040.
- [42] X. Guo, X.Wang, X.Zhou, X.Kong, S.Tao, B.Xing, «Sorption of Four Hydrophobic Organic Compounds by Three Chemically Distinct Polymers : Role of Chemical and Physical Composition», *Environ. Sci. Technol.*, vol.46, n°13, p.7252-7259, juill. 2012, doi : 10.1021/es301386z.
- [43] J.P. Griffin, P.F.D'Arcy, « Drug Interactions with Medicinal Plastics», *A Manual of Adverse Drug Interactions*, p. 549-561,1997, doi:10.1016/B978-044482406-6/50019-8.
- [44] K.Tokatli, M.Ozilgen, « 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, janv. 1993, doi : 10.1002/pi.4990300116.
- [45] R.Brown, « Permeability in : Physical Testing of Rubber », *Springer US*, Boston, MA, p. 349-361, 2006, doi : 10.1007/0-387-29012-5\_17.

- [46] T.D. Lickly, K.M. Lehr, G.C. Welsh, « Migration of styrene from polystyrene foam food-contact articles », *Food and Chemical Toxicology*, vol.33, n°6, p.475-481, 1995, doi.org/10.1016/0278-6915(95)00009-Q.
- [47] Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics | FDA. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>
- [48] Guideline on plastic immediate packaging materials, EMEA, 2005. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plastic-immediate-packaging-materials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plastic-immediate-packaging-materials_en.pdf)
- [49] C. Bizet, A. Rigoulout, « Extractibles et relargables : Evolution ou retour au Statu Quo», *La Vague*, n°36, 2013.
- [50] Safety Thresholds and Best Demonstrated Practices for Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products (Intravenous, Subcutaneous, and Intramuscular), PQRI PODP Extractables and Leachables Update, sept.2020. Disponible sur: [https://pqri.org/wp-content/uploads/2020/10/PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update\\_9Sept2020\\_FINAL.pdf](https://pqri.org/wp-content/uploads/2020/10/PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update_9Sept2020_FINAL.pdf)
- [51] D. Faessler, G.McCombie, M.Biedermann, F.Felder, U.Subotic, «Leaching of plasticizers from polyvinylchloride perfusion lines by different lipid emulsions for premature infants under clinical conditions», *Int. J. Pharm.*, vol.520, n°1, p.119-125, mars. 2017, doi : 10.1016/j.ijpharm.2017.01.046.
- [52] L. Bernard, R.Cueff, C.Breyse, B.Décaudin, V.Sautou. , «Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions», *Int. J. Pharm.*, vol. 485, n°1, p. 341-347, mai. 2015, doi : 10.1016/j.ijpharm.2015.03.030.

- [53] The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update), Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks.
- [54] D. Jenke, « Extractable/leachable substances from plastic materials used as pharmaceutical product containers/devices», *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, vol.56, n°6, p.332-371, déc. 2002.
- [55] M.E.A. Faouzi, T. Dine, M. Luyckx, C. Brunet, M.L.Mallevais, F.Goudaliez et al. , «Stability, compatibility and plasticizer extraction of miconazole injection added to infusion solutions and stored in PVC containers», *J. Pharm. Biomed. Anal.* , vol. 13, n°11, p.1363-1372, oct. 1995, doi : 10.1016/0731-7085(95)01553-w.
- [56] T. Hanawa, E.Naoko, S.Masahiko, T.Katsuhide, O.Moriyuki, S.Keizoh et al. , « Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane», *Int. J. Pharm.*, vol. 297, p.30-37, juill. 2005, doi : 10.1016/j.ijpharm.2005.02.015.
- [57] K. Kambia, T. Dine, R.Azar, B.Gressier, M.Luyckx, C.Brunet, «Comparative study of the leachability of di (2-ethylhexyl) phthalate and tri (2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing», *Int. J. Pharm.*, vol.229, n°1, p.139-146, oct. 2001, doi : 10.1016/s0378-5173(01)00840-7.
- [58] PRELIMINARY REPORT ON THE SAFETY OF MEDICAL DEVICES CONTAINING DEHP-PLASTICIZED PVC OR OTHER PLASTICIZERS ON NEONATES AND OTHER GROUPS POSSIBLY AT RISK, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, 2007.



- [59] K.Boven, S.Stryker, J.Knight, A. Thomas, M. Van Regenmortel, D.M.Kemeny 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.
- [60] B.Sharma , F.Bader , T.Templeman , P.Lisi , M.Ryan , G.Heavner , «Technical investigation into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with EPREX®», *Eur. J. Hosp. Pharm.*, vol.5, p.86-91, janv. 2004.
- [61] G.A. Sacha, W.Saffell-Clemmer, K.Abram, M.J.Akers, «Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems», *Pharm. Dev. Technol.*, vol.15, n°1, p.6-34, févr. 2010, doi : 10.3109/10837450903511178.
- [62] D. Bohrer, P.C. do Nascimento, R. Binotto, S.C.Pomblum, « Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part I : salts, glucose, heparin and albumin», *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol.15, p.95-101, 2001, doi : 10.1016/S0946-672X(01)80050-X.
- [63] D. Bohrer, P.C. do Nascimento, R. Binotto, E.Becker, « Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part III : Interaction container-chemicals during the heating for sterilisation», *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol.17, n°2, p.107-115, janv. 2003, doi : 10.1016/S0946-672X(03)80006-8.
- [64] T. Ogawa, M.Miyajima, N.Wakiyama, K.Terada, «Effects of Phosphate Buffer in Parenteral Drugs on Particle Formation from Glass Vials», *Chem. Pharm. Bull.*, vol.61, n°5, p. 539-545,2013, doi : 10.1248/cpb.c12-01025.

- [65] 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. Disponible sur : <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>
- [66] FDA recalls lots of epoetin alfa due to glass in vials. Disponible sur : <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20120331/fda-recalls-lots-of-epoetin-alfa-due-to-glass-in-vials>
- [67] 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, FDA, 2019. Disponible sur : <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sun-pharmaceutical-industries-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-vecuronium-bromide-injection>
- [68] Auromedics Pharma LLC Issues Voluntary Nationwide Recall of Product Ampicillin and Sulbactam for Injection USP 1.5 g/ Vial, Due to Presence of Glass Particles in the Vial. U.S. Food and Drug Administration, FDA, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/auromedics-pharma-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-product-ampicillin-and-sulbactam-injection>
- [69] C.R. Flynn, D. Kraus, M. McMaster, D. McNerney, P. Shah, «Conteneurs pharmaceutiques en verre : une solution pour l'emballage primaire des parentéraux qui a fait ses preuves », *la vague*, n°34, juin. 2012.

- [70] R.D. Ennis, R.Pritchard, C.Nakamura, M.Coulon, T. Yang, G.C.Visor *et al.* , « Glass Vials for Small Volume Parenterals : Influence of Drug and Manufacturing Processes on Glass Delamination », *Pharm. Dev. Technol.*, vol.6, n° 3, p.393-405, janv. 2001, doi : 10.1081/pdt-100002248.
- [71] R. Iacocca, N.Totl, M.Allgeier, B.Bustard, X.Dong, M.Foubert *et al.* , « Factors Affecting the Chemical Durability of Glass Used in the Pharmaceutical Industry », *AAPS PharmSciTech*, vol.11, p.1340-1349, sept. 2010, doi : 10.1208/s12249-010-9506-9.
- [72] Srinivasan, Y. Ma, Y. Liu, Y. Wang, L.Hengst, X. Liu *et al.* , « Quality attributes and evaluation of pharmaceutical glass containers for parenterals », *Int. J. Pharm.*, vol.568, p.118510, sept. 2019,doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118510.
- [73] Y. Ma, M. Ashraf, C.Srinivasan, « Microscopic evaluation of pharmaceutical glass container-formulation interactions under stressed conditions », *Int. J. Pharm.*, vol.596, p. 120248, mars. 2021, doi : 10.1016/j.ijpharm.2021.
- [74] J. Verdu, « Vieillissement chimique des plastiques : aspects généraux», Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur, janv. 2002. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-plastiques-et-composites-tiaam/archive-1/vieillissement-chimique-des-plastiques-aspects-generaux-am3151/>.
- [75] Anderson, J.M. & Voskerician, « The challenge of biocompatibility evaluation of biocomposites», *Biomedical Composites*, p.325-353, 2010, doi : 10.1533/9781845697372.3.325.

- [76] M.A. Mohamed, J. Jaafar, A.F. Ismail, M.H.D. Othman, M.A. Rahman, «Chapter 1 - Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy in Membrane Characterization», *elsevier*, p.3-29, 2017, doi : 10.1016/B978-0-444-63776-5.00001-2.
- [77] S.C. Wilschefski, M.R.Baxter, «Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry : Introduction to Analytical Aspects», *Clin Biochem Rev*, vol.40, n°3, p.115-33, août 2019, doi : 10.33176/AACB-19-00024.
- [78] J. Darrouzes, «Spectromètre de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) à cellule de collision/réaction (CC/R) pour l'analyse clinique. Performances et applications à l'analyse élémentaire et à la spéciation», *Ann. Toxicol. Anal.*, vol.19, n°1, p.103-11,2007, doi : 10.1051/ata : 2007015.
- [79] M.I.Aguilar, «Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography in HPLC of Peptides and Proteins», *Springer*, vol 251, p9-22, 2004, doi : 10.1385/1-59259-742-4 :9.
- [80] L.Bernard, R.Cueff, D.Bourdeaux, C.Breysse, V.Sautou, Armed Study Group , «Analysis of plasticizers in poly (vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition : comparison and optimization of the extraction procedures, a pre-migration test step», *Anal. Bioanal. Chem.*, vol 407, n°6, p.1651-9, févr 2015, doi : 10.1007/s00216-014-8426-z.
- [81] Techniques d'analyse par imagerie, Techniques de l'Ingénieur. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/techniques-d-analyse-par-imagerie-42387210/>.
- [82] M. Rabe, D.Verdes, S.Seeger, « Understanding protein adsorption phenomena at solid surfaces », *Adv. Colloid. Interface Sci.*, vol.162, n°1, p.87-106, févr. 2011, doi:10.1016/j.cis.2010.12.007.

- [83] N. Sürmelioglu, M. Nenni, A.Firat, K.Demirkan, D.Özcengiz, « Evaluation of regular insulin adsorption to polypropylene bag and polyvinyl chloride infusion set », *Int. J. Clin. Pract.* avr. 2021, vol.75, e13895, avr. 2021, doi : 10.1111/ijcp.13895.
- [84] T. Jakobsson, R. Shulman, H.Gill, K. Taylor, «The Impact of Insulin Adsorption onto the Infusion Sets in the Adult Intensive Care Unit», *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol.3, n° 1, p.213-214, 2009, doi : 10.1177/193229680900300126
- [85] N. Zahid , K.M.G.Taylor , H.Gill , F.Maguire , R.Shulman , « Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol.80, n° 3, e11-3, juin. 2008, doi : 10.1016/j.diabres.2008.02.013.
- [86] S.C. Ley, J.Ammann, C.Herder, T.Dickhaus, M.Hartmann, D.Kindgen-Milles, « Insulin Adsorption to Catheter Materials Used for Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients : Polyethylene Versus Polyurethane—Possible Cause of Variation in Glucose Control ? », *Open Crit. Care Med. J.*, vol.7, n°1, p.1-6, mars. 2014, doi : 10.2174/1874828701407010001.
- [87] H. Böhrer, C.Krier, F.Fleischer, G.Jüers, C.Schneider, « Adsorption of insulin to the Perfusor systems », *Anasth. Intensivther Notf. Med.* vol.23, n°1, p.32-35, févr .1988.
- [88] P.A.Goldberg, A.Kedves, K.Walter, A.Groszmann, A. Belous, S.E.Inzucchi, « Waste Not, Want Not : Determining the Optimal Priming Volume for Intravenous Insulin Infusions», *Diabetes Technol. Ther.*, vol.8, n°5, p.598-601, oct. 2006 doi : 10.1089/dia.2006.8.598.

- [89] J.L. Knopp , A.R.Hardy , S.Vergeer , J.G.Chase , « Modelling insulin adsorption in intravenous infusion sets in the intensive care unit », *IFAC J. Syst. Control*, vol.8, p.100042, juin. 2019, doi : 10.1016/j.ifacsc.2019.100042.
- [90] N. Tokhadzé , P.Chennell , B.Pereira , B.Mailhot-Jensen , V.Sautou , «Critical Drug Loss Induced by Silicone and Polyurethane Implantable Catheters in a Simulated Infusion Setup with Three Model Drugs », *Pharmaceutics*, vol.13, n°10,p.1709, oct. 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics 13101709.
- [91] S.E. Jin, S.You, S.Jeon, S.J.Hwang, « Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method », *Int. J. Pharm.*, vol.506, n°1, p.414-419, juin. 2016, doi : 10.1016/j.ijpharm.2016.04.040.
- [92] E. Testai, P.Hartemann, S.C.Rastogi, U.Bernauer, A.Piersma, W.De Jong W *et al.* , « The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update) », *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol.76, p. 209-210, avr. 2016, doi : 10.1016/j.yrtph.2016.01.013.
- [93] C.E. Wilkes, J.W.Summers, C.A.Daniels, M.T.Berard, « PVC handbook», Hanser, 2005.
- [94] N. Tokhadze N, P.Chennell, L.Bernard, C.Lambert, B.Pereira, B.Mailhot-Jensen *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.

- [95] D. Ditter, A.Nieto, H.C.Mahler, H.Roehl, M. Wahl, J.Huwyler, A.Allmendinger, «Evaluation of Glass Delamination Risk in Pharmaceutical 10 ml/10R Viaux», *J. Pharm. SCI.* , vol.107, n°2, p. 624-637, févr.2018, doi : 10.1016/j.xphs.2017.09.016.
- [96] V. Rupertus, B.Hladik, U.Rothhaar, V.Scheumann, «A quick test to monitor the delamination propensity of glass containers», *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, vol.86, n°4,p. 373-80, août. 2014, doi : 10.5731/pdajpst.2014.00990.
- [97] R.G. Iacocca, N.Toltl, M.Allgeier, B.Bustard, X.Dong, M.Foubert et al. , « Factors Affecting the Chemical Durability of Glass Used in the Pharmaceutical Industry», *AAPS PharmSciTech*, vol.11, n°3, p. 1340-1349, août. 2010, doi : 10.1208/s12249-010-9506-9.



# Serment de Galien

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْكَبِيرِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 35

سنة: 2022

# عدم توافق المحتوى والمحتوي عند الأدوية المحقونة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2022

## من طرفه

السيدة نجوى أبو فراج

المزادة في 13 فبراير 1998 بالدار البيضاء

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تفاعلات المحتوى والمحتوي؛ كلوريد البوليفينيل؛ الامتزاز؛ الهجرة؛  
الزجاج

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد رشيد النجاري أستاذ في الأدوية والعقاقير
مشرف	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا
عضوة	السيدة إيمان زكرياء أستاذة في الأدوية والعقاقير
عضو	السيد ابراهيم مجمي أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا