

## Résumé

Titre du travail: Etude des substances extractibles et diffusibles dans divers contenants pharmaceutiques

---

### Introduction

De nombreuses substances du contenant primaire peuvent être extraites ou diffuser dans le produit. Ces substances sont dénommées les «extractables» (= extractibles) et les «leachables» (= diffusibles) (abrégées en L/E) dans le langage analytique. Ces substances peuvent causer une dégradation du produit (réaction d'oxydation, agrégation...) et/ou être toxiques pour le patient. Afin d'améliorer la qualité et la sécurité des préparations pharmaceutiques, des études sur les substances L/E contenues dans les préparations fabriquées en milieu hospitalier devraient être réalisées.

### Buts

Le but de ce travail était de rechercher, d'identifier et de quantifier (parmi les substances pouvant potentiellement être retrouvées dans les contenants étudiés) quatre substances L/E (le BHT, l'Antioxydant 425, l'acide myristique et l'acide caprylique) dans 5 solutions différentes (tampon phosphate à pH 3, à pH 8, un mélange isopropanol/eau 50:50, une solution d'insuline à 1 [UI/mL] et du NaCl 0.9%) conditionnées dans trois contenants différents (les seringues BD Perfusion<sup>®</sup>, les seringues BD Sterifill<sup>®</sup> et les flacons COC, Promens/Elpack<sup>®</sup>).

### Méthode

L'acide myristique et l'acide caprylique ont été extraits par extraction liquide-liquide (LLE) et analysés par GC/MS. Le BHT et l'Antioxydant 425 ont été extraits par extraction en phase solide (SPE) et analysés par HPLC/UV-DAD.

### Résultats et discussions

Aucune trace d'acide caprylique, ni de BHT n'a été détectée dans les échantillons testés. De l'acide myristique et de l'Antioxydant 425 ont été détectés dans les différents contenants testés et majoritairement dans les seringues BD Perfusion<sup>®</sup>. Les concentrations en acide myristique et en Antioxydant 425 détectées sont variables et parfois élevées (jusqu'à 40 [µg/mL] d'Antioxydant 425 dans les seringues remplies avec le mélange isopropanol/eau 50:50). Ces substances étant peu toxiques, les doses estimées en Antioxydant 425 et en acide myristique administrées au patient restent nettement inférieures au seuil de toxicité.

### **Limites de l'étude**

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, seule une estimation des concentrations d'acide myristique et d'acide caprylique a pu être réalisée, car la méthode d'analyse par GC/MS n'a pas pu être validée. Les raisons principales sont une perte de sensibilité de la méthode observée au cours du temps, une variabilité de la réponse des échantillons au réactif de dérivatisation, une élution trop rapide de l'acide caprylique et des erreurs systématiques induites par la méthode de préparation d'échantillons. Au niveau de la méthode HPLC/UV-DAD, la limite de détection est nettement supérieure à l'AET (Analytical Evaluation Threshold). Afin de pouvoir améliorer la sensibilité de la méthode, le recours à la spectrométrie de masse est nécessaire.

### **Conclusions**

Les données obtenues dans cette étude sont plutôt rassurantes. Cependant, seules quatre substances ont été « screenées » dans le cadre de cette étude. Beaucoup d'autres substances L/E, souvent inconnues, sont extraites de ces contenants. Afin de pouvoir garantir avec certitude la sécurité des préparations pharmaceutiques fabriquées, le profil L/E complet de toutes les substances L/E ayant diffusé dans les solutions testées devrait être réalisé. De plus, afin de connaître les doses en substances L/E réellement administrées aux patients, des études de toxico-cinétique devraient être mises en place chez les patients exposés.