

Affaires réglementaires

Le rôle méconnu des emballages primaires

Produits et chaînes de fabrication de plus en plus complexes, explosion des coûts, normes toujours plus contraignantes, réglementation foisonnante : c'est dans ce contexte que les affaires réglementaires prennent une importance croissante. Une raison puissante, pour les industriels, d'opter pour un partenaire qui maîtrise aussi bien les arcanes de la réglementation que la fabrication des emballages primaires.

Parce qu'il est ou pourrait entrer en contact direct avec un produit alimentaire, un médicament ou un dispositif médical, l'emballage primaire doit répondre à des exigences réglementaires strictes. Les dispositions à respecter sont tout aussi diverses que les emballages eux-mêmes. Mais pour toutes les parties concernées, du fabricant du produit à celui de l'emballage primaire, en passant par les autorités de contrôle, il n'y a qu'un seul but, qui mobilise tous les efforts : assurer la sécurité, la qualité, la fonctionnalité et la compatibilité. C'est pourquoi le producteur d'emballages primaires devrait d'abord se demander à quel usage et à quel produit final son emballage est destiné. Car ce n'est pas parce qu'il est parfaitement adapté à tel ou tel médicament ou complément alimentaire qu'il conviendra nécessairement à un autre produit pharmaceutique.

Les affaires réglementaires, un savoir-faire qui compte

Quelles sont donc les conditions pour qu'un fabricant soit assuré que la mise sur le marché de son produit alimentaire, médicament ou dispositif médical - emballage primaire inclus - se fera dans de bonnes conditions et en conformité avec la réglementation ? La première chose, en ce qui concerne le choix et la fabrication de l'emballage primaire, est d'avoir un partenaire possédant une expertise spécifique en matière de modes d'administration et d'indications, et capable de mettre au point des solutions fiables.

Telle est précisément la mission du service des affaires réglementaires : garantir que l'ensemble des matériaux utilisés sont conformes aux exigences en vigueur (règlements sur les matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires ; *Drug Master Files* de l'Agence américaine de sécurité alimentaire (FDA) ; pharmacopées), que les

valeurs-limites prescrites sont respectées et que toutes les documentations correspondantes ont été effectuées. Les fabricants d'emballages primaires qui se sont dotés d'un service des affaires réglementaires offrent une valeur ajoutée considérable à leurs clients - fabricants de produits alimentaires, de médicaments ou de dispositifs médicaux - qui non seulement bénéficient d'un emballage sur mesure, mais sont assurés que tous leurs matériaux sont conformes aux directives en vigueur.

Le client reçoit une déclaration de conformité ou d'innocuité attestant du respect des prescriptions. Ces documents donnent l'ensemble des règlements applicables aux matériaux bruts utilisés. De plus, les certificats de d'innocuité remis par les fournisseurs sont tenus à jour dans une base de données, afin de pouvoir être communiqués à tout moment.

Matériaux et objets au contact des produits alimentaires

Les emballages primaires pour produits alimentaires relèvent de la catégorie « Matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires ». Ce sont des objets d'usage



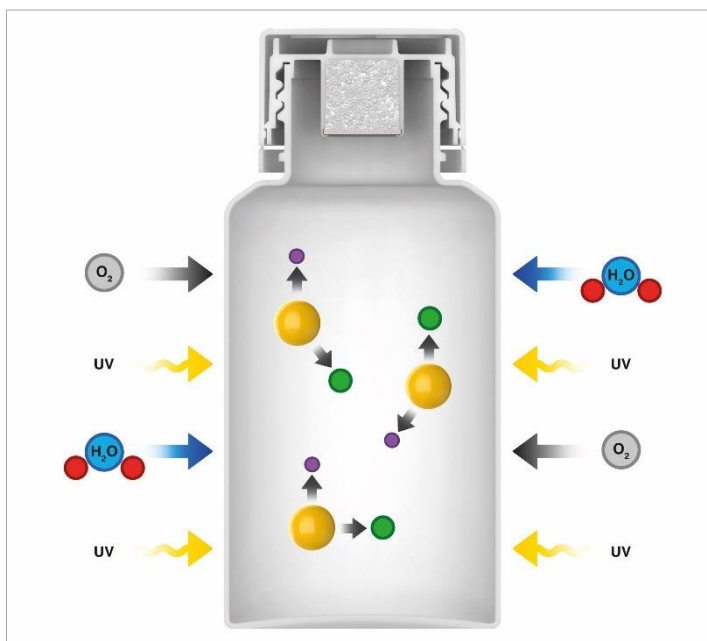
courant, comme le sont les tubes plastique pour compléments alimentaires. Leurs matières et composants ne doivent pas passer dans les aliments, afin d'éviter tout risquer pour la santé du consommateur. Ils ne doivent pas non plus altérer de manière inacceptable le produit, ni affecter ses qualités aromatiques ou

gustatives. Leur production doit par conséquent se faire dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), comme le prescrit le règlement (CE) n° 2023/2006.

Les exigences générales concernant la sécurité des matériaux et objets en contact avec les denrées alimentaires sont définies dans le règlement (CE) n° 1935/2004 et, au plan national, dans le Code de l'alimentation humaine et animale (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch) ainsi que dans le Règlement sur la composition des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires (Bedarfsgegenständeverordnung). Pour les fabricants d'emballages primaires en plastique, le texte de référence

est le règlement (U.E.) n° 10/2011. Celui-ci inclut une liste des additifs autorisés. Il fixe également des valeurs-limites, afin de garantir l'innocuité des matières en contact avec les produits alimentaires. Pour être répertoriés dans la liste, les produits doivent subir préalablement une évaluation sanitaire approfondie de la part de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Les emballages primaires dans l'industrie pharmaceutique



Les emballages primaires jouent un rôle important mais souvent sous-estimé dans la conception des produits pharmaceutiques. Ils sont en effet considérés comme faisant partie du médicament et doivent à ce titre satisfaire à certaines exigences particulières. À l'instar du principe actif et de la formulation, l'emballage, et en premier lieu l'emballage primaire, influe sur la qualité, l'action et l'innocuité du médicament. En témoignant les

multiples exigences de la Pharmacopée européenne à l'égard des médicaments et des dispositifs médicaux, ainsi que les informations détaillées que le fabricant doit fournir lorsqu'il demande une autorisation de mise sur le marché. Les prescriptions réglementaires applicables aux emballages pharmaceutiques découlent de toute une série de lois et de directives. Chacune de ces directives relatives à la conception, à la fabrication et au contrôle des médicaments comprend aussi des informations sur les exigences à remplir par les emballages primaires. De cela, il résulte une situation généralement très complexe.

L'emballage primaire assure principalement une fonction protectrice, en préservant le médicament de l'oxydation, de l'action de la lumière ou d'une contamination microbienne qui pourrait affecter son efficacité. Une interaction entre l'emballage et le médicament ayant pour effet de modifier leurs propriétés essentielles n'est pas admise. Les matières utilisées dans la fabrication de l'emballage ne doivent pas émettre de substances toxiques - telles que le bisphénol A - cancérigènes ou mutagènes, le fabricant étant tenu d'en fournir la preuve lors

de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Lorsque l'emballage primaire assure une autre fonction que celle de contenant (dosage par exemple), cette fonction doit être assurée jusqu'à la fin de la durée de conservation du médicament.

Médicaments, dispositifs médicaux et combinaisons

Pour déterminer les prescriptions applicables, il est important, mais pas toujours évident, de distinguer médicaments et dispositifs médicaux. Contrairement aux médicaments (règlement 2001/83/CE), dont l'action est de nature pharmacologique, immunologique ou métabolique, c'est essentiellement par des moyens physiques que les dispositifs médicaux (règlement 2017/745) produisent l'action principale pour laquelle ils ont été conçus. Les dispositifs médicaux sont utilisés généralement lorsque l'effet recherché n'a pu être obtenu par le seul emploi de médicaments. En font notamment partie, outre les stimulateurs cardiaques, les implants, les dispositifs destinés aux injections, aux transfusions et à la dialyse, ainsi que les instruments de médecine humaine, les dispositifs dentaires, les bandages et le matériel de diagnostic pour laboratoires. Il existe en outre des combinaisons associant médicaments et dispositifs médicaux, comme les inhalateurs pour le traitement de l'asthme ou les injecteurs d'adrénaline pour le traitement du choc anaphylactique. Suivant le mode d'administration et l'action, ces combinaisons sont soumises à d'autres prescriptions que les médicaments classiques.

Les pharmacopées : des règles à suivre

Une pharmacopée est un recueil de prescriptions pharmaceutiques reconnues concernant la qualité, le contrôle, le stockage et la désignation des médicaments, ainsi que les substances, matériaux et procédés employés pour leur fabrication et leur contrôle. Les plus importantes sont la Pharmacopoeial Convention américaine (USP) et la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), qui comprennent notamment des méthodes d'essai spécifiques pour les plastiques (USP, Ph. Eur.) et les dessiccants (USP).

Il existe, pour le développement des emballages primaires en plastique, des directives européennes spéciales (CPMP/QWP/4359/03), qui distinguent entre forme solide ou liquide et entre l'administration par voie orale, locale, ophtalmique, parentérale ou par inhalation. Le type de forme impose certaines informations ou tests. Les pharmacopées prévoient pour les formes non solides destinées aux applications parentérales ou par inhalation des contrôles beaucoup plus approfondis et plus sévères que pour les formes solides destinées à

l'utilisation orale. L'USP prévoit en outre des exigences supplémentaires en ce qui concerne la réactivité biologique des composants polymères employés pour les emballages primaires.

Drug Master Files : optionnels, mais essentiels

L'industrie pharmaceutique est le domaine où la mise à jour des Drug Master Files (DMF) revêt une importance particulière. Un DMF est un document à remettre à l'Agence américaine de sécurité alimentaire FDA, qui accompagne les demandes d'autorisation de mise sur le marché et où sont enregistrées les informations concernant la fabrication et le contrôle de qualité des substances actives. Dans un DMF de type III, par exemple, on peut consigner les données confidentielles relatives aux emballages primaires. Une fois la lettre d'autorisation rédigée par le titulaire du DMF, la FDA a la possibilité, en sa qualité de tierce partie, d'en prendre connaissance et d'en contrôler le contenu.

Si le DMF n'est pas une obligation légale, il est indispensable pour obtenir une autorisation de mise sur le marché américaine, et donc incontournable pour les entreprises internationales. Sa rédaction demande beaucoup de travail. Son but principal consiste à garantir la propriété intellectuelle du détenteur, par exemple en ce qui concerne les procédés de fabrication. Pour cette raison, il est nécessaire que le fabricant à qui l'on a confié la réalisation d'un emballage primaire non seulement connaisse bien le sujet des DMF et ait accès à l'expertise requise, mais qu'il consigne et mette régulièrement à jour dans des DMF de type III déposés à la FDA l'ensemble des produits standard entrant dans la fabrication des emballages de médicaments destinés à être agréés aux États-Unis.

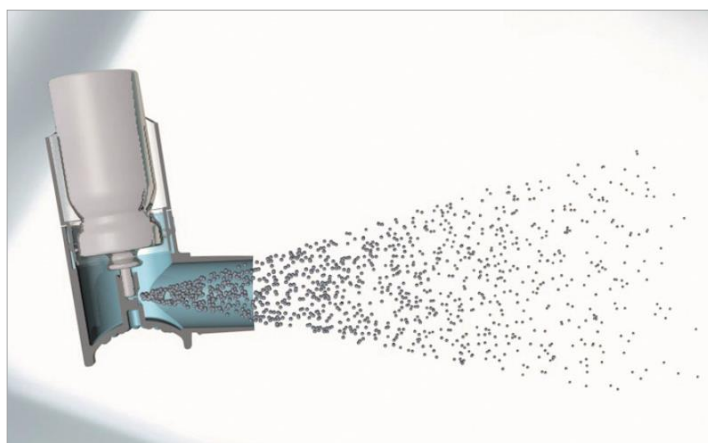
Les affaires réglementaires à l'exemple d'un aérosol doseur pressurisé

Un exemple permet de bien illustrer la complexité des prescriptions à respecter dans le domaine des emballages primaires, celui de l'aérosol doseur pressurisé (metered dose inhaler, MDI). Ce dispositif est destiné à injecter une substance médicamenteuse directement dans les poumons. L'aérosol doseur est constitué d'une cartouche pressurisée contenant la substance active en solution ou en suspension, délivrée par un gaz propulseur. La cartouche est maintenue dans un cylindre en plastique, lui-même prolongé par un embout buccal. Lorsque l'on presse la cartouche vers le bas, une soupape délivre une dose déterminée de substance active dans un fin brouillard en quantité prédéfinie, qui, inhalé par l'embout, parvient jusqu'aux poumons.

Du point de vue réglementaire, il faut, dans le cas de l'aérosol doseur, savoir si ce dispositif est offert prêt à l'emploi (préassemblé pour un usage unique) ou si la fixation de plastique de la cartouche qui contient le médicament est fournie à part. Dans le premier cas, il s'agit d'une combinaison fixe médicament/dispositif médical, considérée comme un médicament selon les termes du nouveau règlement sur les dispositifs médicaux 2017/745.

De fait, le terme de « combinaison de produits » n'a pas de définition juridique dans l'U.E. Ici, on distingue entre

1. un dispositif médical contenant une substance complémentaire ayant le caractère d'un médicament ou d'un dérivé du sang humain ou du plasma sanguin, et
2. un dispositif servant à délivrer un médicament, dans lequel dispositif et médicament constituent une unité combinée destinée uniquement à être employée dans cette configuration.



Dans notre exemple, cela signifie que l'évaluation s'effectue dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Il s'ensuit notamment que l'ensemble des résultats des essais, réalisés selon ISO 10993, doit figurer dans la documentation de la demande d'agrément. La norme ISO 10993, qui concerne

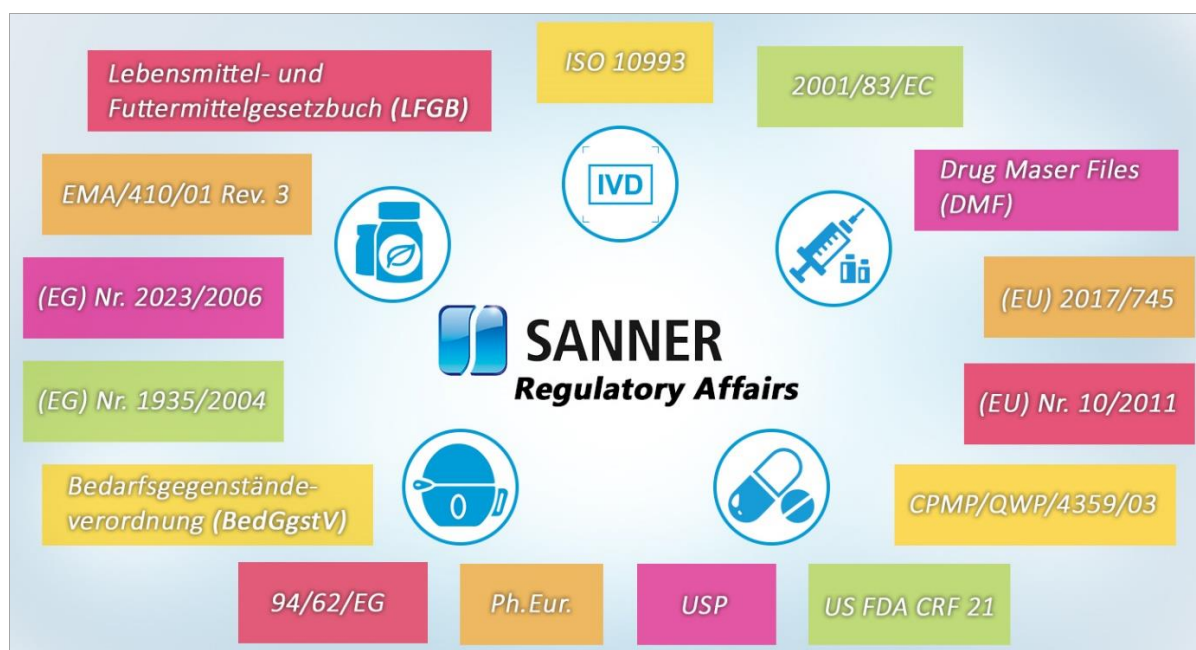
surtout les fabricants de dispositifs médicaux et les laboratoires d'essais, a pour but d'évaluer la tolérance biologique par l'organisme des matériaux utilisés. Les contrôles ne concernent donc pas seulement les produits, mais aussi les matières premières employées dans la fabrication des dispositifs médicaux et des médicaments. Il convient par conséquent de veiller à disposer, pour ces matières, d'un avis de compatibilité avec les dispositifs médicaux et d'un rapport d'essai selon ISO 10993. Le marquage CE des composants des dispositifs n'est alors pas nécessaire.

L'aérosol ayant selon la réglementation le statut d'un médicament (v. point 2 plus haut), les dispositions de l'USP et de la Ph. Eur. s'appliquent, c'est-à-dire que les matériaux utilisés

doivent être conformes aux prescriptions des chapitres concernés. Par ailleurs, pour les emballages primaires destinés aux préparations parentérales et inhalatrices, seuls sont admis les matériaux de catégorie USP VI (catégorie de tolérance la plus exigeante).

Emballages primaires : bien plus qu'un contenant

L'exemple de l'aérosol doseur pressurisé montre clairement que les emballages primaires sont bien plus qu'un contenant pour une formulation donnée. Il montre aussi tout le travail pouvant être engendré par la procédure d'autorisation pour un produit pharmaceutique. Il ne suffit plus de procéder au contrôle approfondi des substances contenues dans le seul médicament et de démontrer leur conformité. L'emballage primaire joue un rôle de plus en plus important, qui exige expertise et expérience. Il exerce en effet une influence importante sur la qualité, la sécurité, la compatibilité et l'efficacité du produit.



Les exigences accrues auxquelles doivent satisfaire le produit et l'emballage primaire permettent et nécessitent de constantes innovations, et surtout un partenaire au fait de la réglementation. Le rôle du service des affaires réglementaires, pour autant que l'entreprise en possède un, prend dans ce contexte un relief particulier. Pour remplir ce rôle correctement, une expérience approfondie dans le développement et la fabrication des emballages primaires destinés aux produits alimentaires et médicaux ainsi qu'aux médicaments est nécessaire. Sont également requises des connaissances et une

expérience poussée dans le domaine des prescriptions et normes à respecter. La mise à jour permanente des DMF devrait être une évidence, tout autant que l'information sur les enjeux réglementaires dès le début de la phase de développement d'un emballage. Ce n'est qu'à ce prix que le projet pourra être mené à bien à la satisfaction du client et de son fournisseur.

L'auteur



Dr. sc. nat. Antje Caelers
Responsable des Affaires réglementaires
Sanner GmbH
a.caelers@sanner-group.com

Sanner GmbH

Fondé en 1894, Sanner GmbH est une entreprise familiale implantée depuis quatre générations à Bensheim, dans le sud de la Hesse. Sanner conçoit et fabrique des emballages plastique et des composants haut de gamme pour l'industrie pharmaceutique et les secteurs du matériel médical, du diagnostic et des produits de santé. La société est le numéro un mondial des bouchons dessiccants et des emballages pour comprimés effervescents. Chaque année, elle produit plus de deux milliards de composants plastique pour emballages standard ou sur mesure. Implanté en Chine, Indonésie, Inde, Hongrie, France ainsi qu'aux États-Unis, Sanner emploie 550 salariés qui réalisent un chiffre d'affaires de 81 millions d'euros (2018). Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.sanner-group.com.