

JFN 2012 - Soumission de résumé

JFN12-1078

Mise au point d'une forme sèche de nutrition parentérale pédiatrique destinée à des pays en développement

O. El-Hadeuf Gaouar^{1,2,*}, L. Bouchoud², V. Adamo³, H. Schwebel³, J.-C. Devaud^{4,5}, A. Pannatier^{4,5}, P. Bonnabry^{2,5}

¹Université Joseph Fourier, Grenoble, France, ²Pharmacie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève, ³B. Braun Medical AG, Crissier, ⁴Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, ⁵Section des Sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Suisse

Thème Principal: Expérimental

Thème: Pédiatrie

Présentation Préférée: Orale

Introduction et but de l'étude: La prise en charge des nouveau-nés prématurés implique souvent la mise en place d'une nutrition parentérale (NP), mais ces produits font défaut dans les pays en développement (PD). Le manque d'infrastructures et de moyens financiers empêchent autant la fabrication sur place de ces produits stériles que leur achat auprès des pays industrialisés. L'objectif de cette étude pilote était d'évaluer la possibilité de fabriquer une forme lyophilisée de NP binaire (acides aminés (AA) et électrolytes) à reconstituer dans du glucose (G), destinée aux PD. L'étude a porté sur le processus de fabrication (lyophilisation) et les qualités physiques du produit fini avant et après reconstitution.

Matériel et méthodes: La formule retenue est un mélange de 3% d'AA (composition semblable à celle de l'Aminoven Infant®), de 2 mM de Sodium et de 1 mM de Potassium, de Phosphate et de Calcium à reconstituer avec 100 mL de G 10%.

La fabrication du lyophilisat s'est faite en atmosphère contrôlée. 3 g d'acides aminés et 0,4 g du mélange d'électrolytes sont mis en solution dans 50 mL d'eau PPI. Cette solution est ensuite répartie par filtration stérilisante dans 5 flacons de 20 mL en verre stériles, nécessaires à la reconstitution d'une dose de NP dans cet essai pilote.

Les flacons sont ensuite congelés à -18°C durant 13 heures et -78°C durant 3 heures, puis placés 48 heures dans un lyophilisateur Christ de taille pilote (capacité de 2,5 kg de glace) dont les paramètres de température et pression sont fixés à -54°C et 50 µbar.

Les essais suivants ont été réalisés sur les produits finis : examen visuel, humidité résiduelle (HR) par la méthode du Karl-Fischer, temps de mise en solution après reconstitution dans 20 mL de G 10%, présence de particules visibles (PV) et particules non visibles (PNV) après reconstitution (compteur Hiac Royco) selon les limites de la Pharmacopée Européenne (Particules (P) $\geq 10 \mu\text{m}$ (T10) : < 6000 P/récipient (p/r) ; P $\geq 25 \mu\text{m}$ (T25) : < 600 (p/r).

Résultats: Les produits présentent l'aspect d'un gâteau lyophilisé de couleur blanche, contenant 1,6 à 2,5 % d'HR.

Le temps nécessaire à la mise en solution du lyophilisat est < 1 minute, et permet l'obtention d'une solution limpide exempte de PV. Quant aux PNV : T10 moyen = 2325 +/- 1263 p/r et T25 moyen = 694 +/- 528 p/r.

Conclusion: Cet essai pilote est encourageant en vue du développement d'une forme lyophilisée de NP binaire. Il reste à optimiser le procédé de fabrication afin de pouvoir conditionner une dose de NP par flacon, et réaliser le comptage des PNV à différents intervalles de temps après reconstitution, pour établir la baisse ou non de leur nombre en fonction du temps. La forme sèche offrirait l'avantage d'une meilleure stabilité physico-chimique et d'un coût de transport réduit. Les manipulations pour la reconstitution, le coût réel de fabrication, ainsi que la stabilité à long terme de ces NP sont des points essentiels qui devront être abordés dans la suite de ce projet.



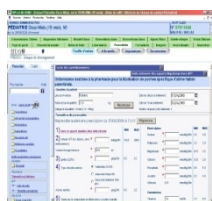
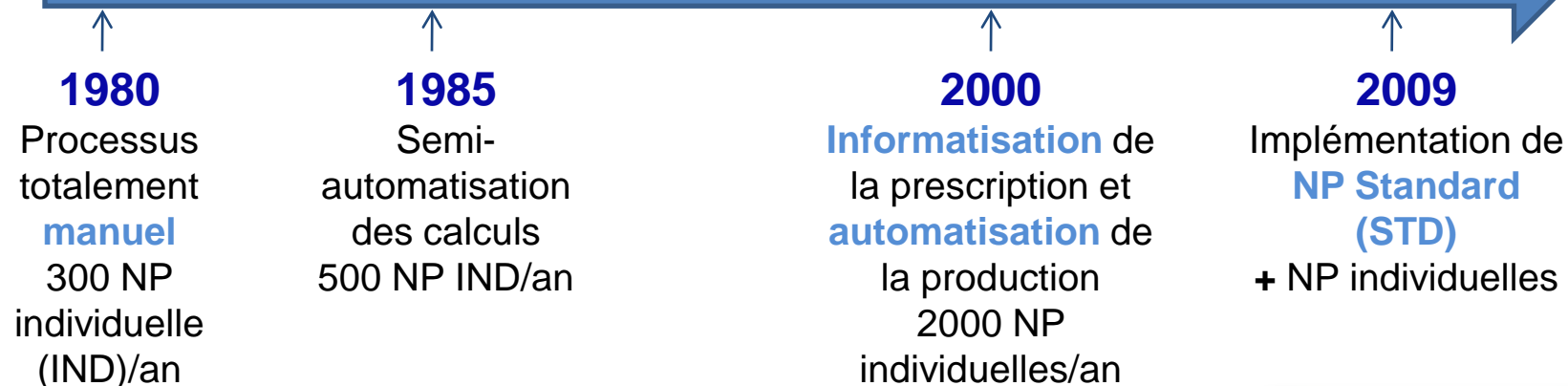
Mise au point d'une forme sèche de nutrition parentérale pédiatrique à destination des pays en développement

Dre L. Bouchoud, W. El-Hadeuf
Dr V. Adamo , Dr H. Schwebel , J.-C. Devaud ,
Prof. A. Pannatier, Prof. P. Bonnabry
JFN 14 décembre 2012
Lyon



Origine du projet

Evolution dans le temps de la nutrition parentérale (NP) aux HUG



BAXA MM12



Contrôle qualité



NP STDJ0
NP STD J1-4
Stockée en unité de soins

Jour naissance (J0): 2% des prématurés ont une NP IND



Origine du projet

- NP chez les enfants prématurés
=indispensable à la survie
- 85% des naissances prématurées ont lieu dans les pays en développement¹
- NP indisponibles dans ces pays
 - Manque d'infrastructures
 - Coût des produits



1. Beck S. et al. *Bull World Health Organ*, 2010; 88: 31-38



Le cahier des charges...

- **Création d'une NP STD adaptée**



Volume final: 150mL

Acides aminés (AA)*	3% (m/V)
Glucose (G)	10% (m/V)
Sodium	2.0 mmol/100mL
Potassium	1.0 mmol/100mL
Calcium	1.1 mmol/100mL
Phosphate	0.9 mmol/100mL

*selon formule Aminoven® Infant 10%

- Conservation à température/humidité élevées
- Facile d'emploi (peu de manipulations)
- Poids limité
- Coût raisonnable



Options imaginées

NP STD
SOUS
FORME DE...



solution prête à l'emploi
en petit volume



concentrat à diluer



poudre à reconstituer



1ers essais



Collaboration avec l'industrie :

- Possibilité de produire des poches 2 compartiments de petit volume ?



Concentrat d'AA+électrolytes à diluer avec du G10%:

- Coloration des solutions au cours du temps (34°C)



Mélange de poudre:

- Répartition homogène ?
- Compactage de la poudre au cours du temps (34°C)
- Remise en solution difficile

→ **LYOPHILISATION ?**



Procédé de fabrication

Mise en solution et dilution



Dose : 3 gr d'AA + 0,4 gr d'électrolytes

Solvant : Eau ppi

Série : 10 flacons de 25 mL

Filtration stérilisante et répartition aseptique



Filtre 0,22 μ

Remplissage aseptique

Classe A

Lyophilisation sous vide

Lyophilisation

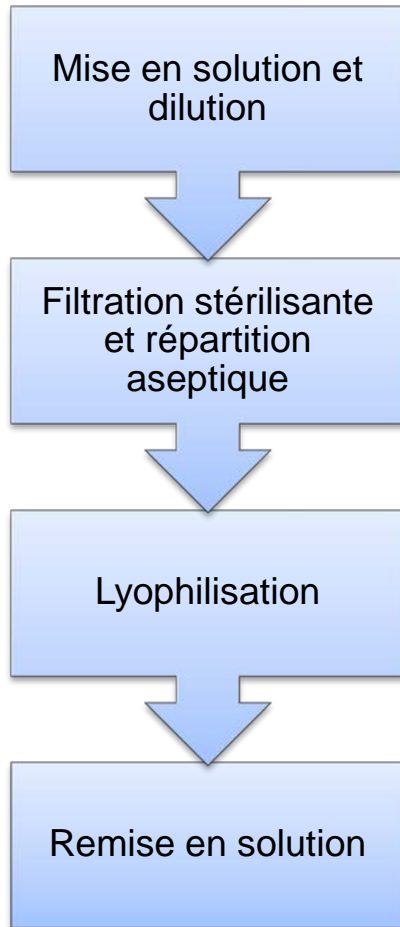


Reconstitution instantanée et sécurisée dans 100 mL de G10 (kit de transfert)

Remise en solution



Avantages et inconvénients

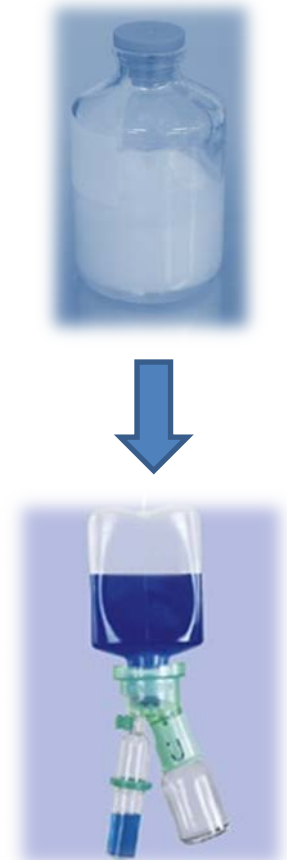


Avantages :

- Procédé peu stressant pour les PA
- Répartition homogène en phase liquide
- Dessiccation possible dans le conditionnement
- Produit poreux facile à ré-hydrater
- Procédé aseptique possible
- Reconstitution simple

Inconvénients :

- Procédé énergivore (72h dont 24h de congélation)
- Conditionnement dédié plus coûteux
- Mise au point des cycles de lyophilisation nécessitant une grande expertise



Essais et résultats

Essais :

- Aspect macroscopique
 - Temps de remise en solution
 - Teneur en eau (Karl Fisher)
 - Comptage des particules non visibles
- T1 = 2 minutes
T2 = 2 heures

Aspect : gâteau lyophilisé

Temps de remise en solution : < 4 minutes

Teneur en eau : 8%



Comptage des particules :

	Particules > 10 µm		Particules > 25 µm	
	T1	T2	T1	T2
Moyenne	[1130 - 2560]	[960-2540]	[20-240]	[0-70]
Norme (Ph. Eur.)	< 6000/flacon		< 600/flacon	



Conclusion et perspectives

- 1ers essais de lyophilisation encourageant, mais procédé à optimiser
- Formulation mélange de poudre et concentrat abandonnés
- Solution prête à l'emploi à explorer
- Stabilité à long terme à évaluer
- Dispositif d'administration à étudier
- Etude économique à réaliser (NP lyophilisée ; matières premières: 3.50 Euro)



Merci de votre attention

Merci à **Nathalie MORCOS** pour les 1ers essais sur la poudre et les concentrats

Merci à l'équipe de la pharmacie du **Centre Hospitalier Universitaire Vaudois** pour sa collaboration à la lyophilisation

Merci à **BBraun** pour les conseils, la mise à disposition des matières premières et l'accès à son laboratoire pilote

