

# TOURS

14-15-16 Octobre  
2014



24<sup>èmes</sup>  
Journées Nationales  
sur les Dispositifs  
Médicaux



EURO-PHARMAT  
Métal Océan  
TSA 80015  
31018 TOULOUSE Cedex 9  
Tel : +33 61 77 82 19  
Fax : +33 61 77 82 04  
e-mail : europe@metaloc.com

[www.euro-pharmat.com](http://www.euro-pharmat.com)

## CHERCHER LES PLASTIFIANTS DANS LES DISPOSITIFS MÉDICAUX : LESQUELS, POURQUOI, COMMENT ?

Bertrand Décaudin, CHRU de Lille

# Conflits d'intérêt

2

- Aucun

**TOURS**  
14-15-16 Octobre 2014

24<sup>èmes</sup>  
Journées Nationales  
sur les Dispositifs  
Médicaux

EURO-PHARMAT

EURO-PHARMAT  
Métel Dieu  
11A 88013  
31018 TOULOUSE Cedex 9  
Tel. : 05 61 77 82 70  
Fax : 05 61 77 82 64  
eul : europe@europharmat.com

www.euro-pharmat.com

# RAPPELS REGLEMENTAIRES

Positions européenne et nationale

# Position des autorités Union Européenne

« Conformément au plan de mise en œuvre du sommet mondial de Johannesburg pour le développement durable, adopté le 4 septembre 2002, l'Union européenne s'emploie à ce que, d'ici à 2020, les produits chimiques soient produits et utilisés de manière à ce que les effets néfastes graves sur la santé humaine et sur l'environnement soient réduits au minimum. »

- **REACH** (Enregistrement, Evaluation et Autorisation des produits Chimiques) adoptée par la Commission Européenne le 29 octobre 2003

- Règlement Européen n° 1907/2006 REACH

Journal Officiel de UE L396 du 30/12/06, rectificatif L136 29/05/07

3. Le présent règlement repose sur le principe qu'il incombe aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, à mettre sur le marché ou à utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine ou l'environnement. Ses dispositions reposent sur le principe de précaution.

- Autorisation spécifique pour les CMR 1 ou 2

# Position des autorités Union Européenne

5

## ■ Classement Européen harmonisé

### ■ Règlement Européen n° 1272/2008

Journal Officiel de UE L353 du 31/12/08

### ■ Système en vigueur jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2010

- Discussion et Proposition du groupe CMR → Commission
- Publication d' une Adaptation au Progrès Technique → Mise à jour de l' annexe I de la directive 67/548/CEE

### ■ Evolution entrée en vigueur 20 janvier 2009

- Mise en œuvre du Système Général Harmonisé
- Proposition de classement harmonisé à l' Agence Européenne des Produits Chimiques → Commission
- Mise à jour de l' annexe VI du règlement 1272/2008

# Classement des substances

6

- CMR : Risque **C**arcinogènes, **M**utagènes ou toxiques pour la **R**eproduction
- 3 niveaux de risque

|   | Directive<br>67/548/CEE | Règlement<br>1272/2008 |
|---|-------------------------|------------------------|
| Avéré pour l'homme  | 1                       | 1A                     |
| Avéré pour l'animal et suspecté pour l'homme                      | 2                       | 1B                     |
| Suspect - Doute en l'absence d'informations sérieuses disponibles | 3                       | 2                      |

# Reprotoxicité - Définition

7

- Selon le règlement n° 1272/2008
  - effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité
  - effets néfastes sur le développement des descendants
- Phtalates et Reprotoxicité
  - DEHP, BBP, DIPP et DBP
    - Classés Repro2 (directive 67/548/CEE)
    - Classés Repro1B (règlement 1272/2008)

# Position des autorités Union Européenne

8

- Commission européenne SCENIHR
  - *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2008*

*There is limited evidence indicating a relation between DEHP exposures and specific effects in humans. It is recognized that especially the potentially high exposure during medical treatments raises concern, even in the absence of clinical or epidemiological evidence for harmful effects in humans.*

# Position des autorités Union Européenne

9

- Commission européenne
  - *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2008*
    - Confirmation de la toxicité animale
    - Définition de population à haut risque d'exposition
    - Définition d'actes à haut risque d'exposition pour le patient
    - Analyse de la littérature → peu de preuves de toxicité chez l'homme
    - Évaluation des alternatives au DEHP

# Position des autorités Union Européenne

10

- Commission européenne
  - *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2008*
    - Proposition de plastifiants alternatifs
      - ATBC (Acetyl tri-n-butyl citrate)
      - BTHC (n-Butyryl-tri-n-hexyl citrate)
      - COMGHA (Glycerides, Castor-oil-mono-, hydrogenated, acetates)
      - DEHA (Di(2-ethylhexyl)adipate)
      - DINCH (1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononylester)
      - DINP (di-iso-nonyl phthalate)
      - DEHT (Di(2-ethylhexyl) terephthalate)
      - TOTM (Trioctyltrimellitate)

# Position des autorités Union Européenne

11

- Commission européenne
  - *Directive 2007/47/CE applicable mars 2010*
    - Présence de phtalates dangereux (CMR1 ou 2) dans le dispositif

*Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 [produits classés CMR 1 ou 2]*

# Position des autorités Union Européenne

12

- Commission européenne
  - *Directive 2007/47/CE applicable mars 2010*
    - Dispositifs concernés
      - « *Dispositif destiné à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances* »
      - qui contiennent des phtalates
      - Classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE

# Position des autorités Union Européenne

13

- Commission européenne
  - *Directive 2007/47/CE applicable Mars 2010*
    - Présence de phtalates dangereux CMR 1 ou 2 dans le dispositif
      - Ces dispositifs doivent être étiquetés sur le dispositif et/ou l' emballage de chaque unité, l' emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates
      - Justification de l' industriel si utilisation chez l' enfant et la femme enceinte ou allaitant et information sur les risques résiduels et les mesures de précaution

# Position des autorités France

14

- Afssaps – Recommandations mars 2009
    - Période transitoire jusque mars 2010
    - Fabricants et utilisateurs
      - DM destinés à administrer, retirer, stocker ou transporter des fluides biologiques ou des médicaments
      - Utilisation de dispositifs sans phtalates CMR1ou 2 pour les populations pour lesquelles tous les facteurs de risques sont présents et le risque maximal
- Rechercher des solutions de substitution

# Position des autorités France

15

- LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A
  - Aborde également les dispositifs médicaux et le DEHP
  - Introduit dans le Code de la santé publique un chapitre consacré à l'interdiction de certains matériaux dans les dispositifs médicaux
  - 2 articles
    - Article L. 5214-1.-A compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate est interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.
    - Article L. 5214-2.-Est interdite l'utilisation des biberons comportant du bisphénol A et répondant à la définition des dispositifs médicaux

**TOURS**  
14-15-16 Octobre 2014

24<sup>èmes</sup>  
Journées Nationales  
sur les Dispositifs  
Médicaux

EURO-PHARMAT

EURO-PHARMAT  
Métal Oxy  
TIA 80015  
31028 TOULOUSE Cedex 9  
Tel : 05 61 77 82 70  
Fax : 05 61 77 82 64  
e-mail : europe@europharmat.com

www.euro-pharmat.com

# CONTRIBUTION DU PROJET ARMED

# La question

17

- Par quoi peut-on remplacer le DEHP et les phtalates à risque?
  - Dispositifs multicouches
  - Dispositifs en PVC sans DEHP
  - Dispositifs sans PVC

Matériaux alternatifs

Plastifiants alternatifs

# Plastifiants alternatifs Fiches techniques

**Composition du dispositif et Accessoires :**

|      |   |               |
|------|---|---------------|
| Tubi | Chambre, prise d'air, tubulure          | PVC DINCH     |
| Bou  | Capuchon protecteur, bouchon du robinet | Polypropylène |
| robi | Clé du robinet, filtre de purge         | Polypropylène |
| Clé  | Corps du robinet                        |               |
| Corp | Perforateur, rég                        |               |
| Emt  | Filtre à particule                      |               |

**Composition du dispositif et des ses accessoires :**

**Descr**  
Ergon  
mobile  
: Sans

**Descriptif :** Perfu  
fermée pour une  
20 gouttes = 1ml  
Robinet 3 voies :  
PVC DINCH étudié  
Embout terminal:

| ELEMENTS                 | MATERIAUX                                  |
|--------------------------|--|
| protecteur embase        | polyéthylène haute densité                 |
| embase femelle luer-lock | polychlorure de vinyle                     |
| protecteur embout        | polyéthylène basse densité                 |
| embout mâle luer-lock    | polychlorure de vinyle                     |
| tubulure                 | polychlorure de vinyle plastifié avec DEHT |

La sécurité du patient est primordiale, et a décidé de supprimer l'utilisation du DEHP dans ses tubulures PVC. Les dispositifs de perfusion et transfusion par gravité et pompe ont déjà des tubulures en PVC (TOTM), les autres dispositifs l'auront prochainement.

Transparente et verte à la fois, la gamme du groupe ne contient ni PVC ni plastifiant. Ces dispositifs répondent ainsi complètement aux besoins médicaux et aux exigences écologiques.

- du PVC  oui  non
- des phtalates  oui  non
- (présence de DEHT, non classé comme toxique pour la reproduction)
- du DEHP  oui  non
- du latex  oui  non

**Tubulure en PVC sans DEHP**

La tubulure de tous les dispositifs est en PVC sans DEHP. Le plastifiant DEHP, incompatible avec certains cytostatiques est remplacé par du TOTM.

# Plastifiants alternatifs Les données

19



2007



2014



Le futur

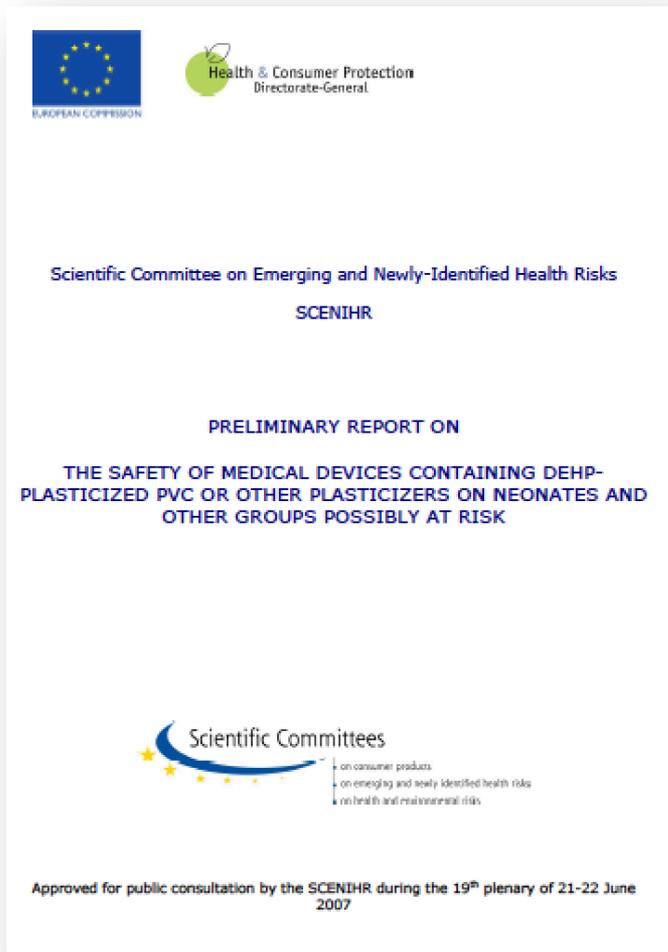


Journées Euro-Pharmat Tours - 14, 15 & 16 Octobre 2014

ARMED est un projet du CHU de Clermont-Ferrand financé par l'ANSM

# Plastifiants alternatifs Les données

20

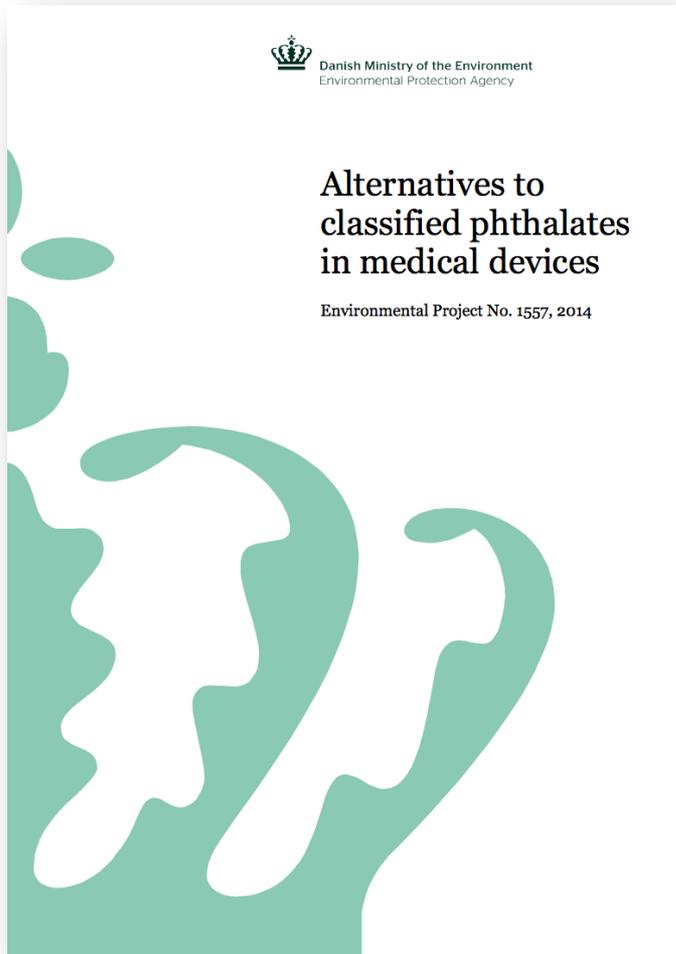


- A risk assessment of these available alternative plasticizers could not be performed due to **a lack of exposure data from medical devices**.
- Each alternative to DEHP, however, must also be evaluated with regard to **their functionality** in respect to medical devices.
- The risk and benefits of using alternative plasticizers should be evaluated case by case.

Journées Euro-Pharmat Tours - 14, 15 & 16 Octobre 2014

# Plastifiants alternatifs Les données

21



- Most of the considered alternatives show a better toxicological profile than DEHP, and are thus preferable to DEHP.
- However, data are lacking for a few of the alternatives, before a toxicological assessment can be carried out.
- It is up to the manufacturers of the medical devices to resolve whether a DEHP-substitution could be achieved without compromising patient safety.

Journées Euro-Pharmat Tours - 14, 15 & 16 Octobre 2014

# L'apport du projet ARMED

22

- Quelle exposition lors de l'utilisation des dispositifs médicaux?
  - Chercher les plastifiants dans les dispositifs médicaux
  - Chercher les plastifiants et leurs métabolites dans les urines

Valider les  
méthodes de  
dosage

Valider les  
méthodes  
d'extraction

Identifier et doser  
les plastifiants dans  
les DM

Procédure de validation des méthodes  
utilisant le profil d'exactitude

# L'apport du projet ARMED

23

- Méthode de validation
  - Référentiels
    - ICH Q2(R1) Validation of analytical procedure : text and methodology
    - EMA Guideline on bioanalytical method validation
    - SFSTP Validation des procédures analytiques quantitatives
  - Contraintes à prendre en compte
    - Contaminations
      - Verre de type A
      - Validation de chaque matériel en plastique
      - Procédure de nettoyage poussée du matériel

# L'apport du projet ARMED

24

## ■ Méthode de validation

### ■ Validation par le profil d'exactitude

#### ■ Concept d'erreur totale = justesse + fidélité (SFSTP)

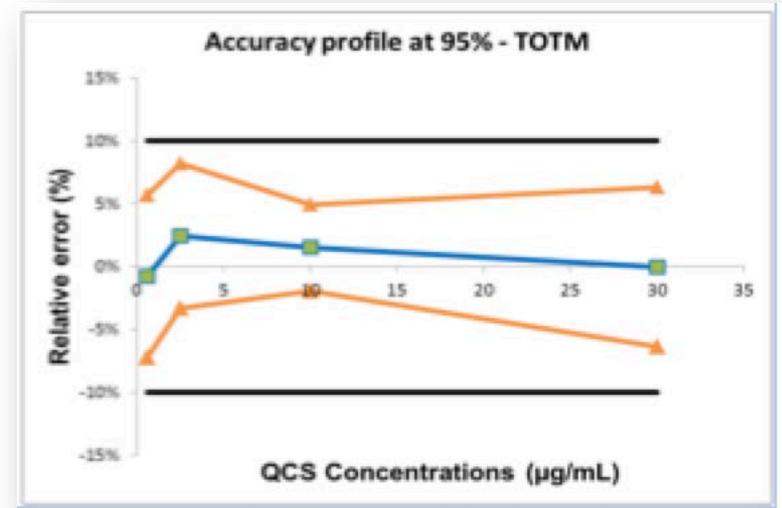
- 5 points de gamme Etalon
- 4 points de Validation (tripliqués)
- 3 jours de suite

#### ■ Détermination paramètres de validation (biais, linéarité, CV(%) de répétabilité et CV(%) de fidélité intermédiaire)

#### ■ Calcul statistique de l'intervalle qui aura une probabilité donnée de contenir un nouveau résultat expérimental

#### ■ Comparaison avec les limites d'acceptation

### ■ Limite Basse De Quantification (LBDQ) et de détection (LBDD) calculées selon ICH



# Chercher les plastifiants dans les DM

25

- Méthodes de dosage développées dans ARMED
  - Chromatographie Liquide Haute Performance
    - Couplée à un détecteur UV
    - Couplée à un détecteur détecteur évaporatif à diffusion de lumière
  - Chromatographie gazeuse
    - Couplée à la spectrométrie de masse
    - Couplée à un détecteur à ionisation de flamme
  - Résonance magnétique nucléaire
  - Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

3 méthodes publiées

Comparaisons des méthodes selon des scores



Journées Euro-Pharmat Tours - 14, 15 & 16 Octobre 2014

# Extraire les plastifiants des DM

26

| Method           | Polymer dissolution                         | Solvent extraction   | Soxhlet  | ASE (-PSE)  | MAE   | UAE   | SFE  | HS                                | HS-SPME                                     |
|------------------|---|--|--|---|---|---|--|-----------------------------------|---|
| Main solvent     | - Toluene, THF<br>- EtOH, MeOH              | Hexane, Et <sub>2</sub> O, CHCl <sub>3</sub> , dichloromethane               | Ethylacetate, Et <sub>2</sub> O  | 2-propanol, acetone, ACN, cyclohexane                                     | Solvents with microwave absorbing component:<br>2-propanol, hexane, isooctane, MeOH, EtOH                       | Ethyl acetate   | Mainly CO <sub>2</sub>   | No                                | No  |
| Solvent volume   | > 10 mL                                     | 50-100 mL  | > 100 mL   | < 50 mL   | 10-50 mL  | 5-50 mL   | Low (analytes collected)   | No                                | No  |
| Sample size      | 1 g   | 1-5 g  | 1-5 g  | < 1 g   | 0.5-1 g   | 0.5-5 g   | < 1 g  | < 1 g                             | < 1 g                                       |
| Analysis time    | > 60 min                                    | 30 min-24 h  | 5-24 h   | 10-15 min   | 5-30 min  | 15-60 min   | < 60 min   |                                   | 5-60 min                                    |
| Advantages       | Easy, inexpensive                           | Possibility to dissolve small molecular weight compounds                     | High temperature during procedure, inexpensive equipment               | Short extraction time, low solvent consumption, high reproducibility      | Fast and effective, low solvent use, several samples in one extraction (10-14), controlled pressure and Temp °C | Simple, less expensive, several samples in one extraction | Low solvent use, fast, low critical temperature and pressure, high purity and low toxicity | Inexpensive, no complex equipment | Allows selective extraction, low cost, fast |
| Disadvantages    | Uses volatile solvents, cleanup steps, time | Choice of solvent (solubility) which provides specific extraction efficiency | Time consuming extraction, large amount of solvent, environmental risk | Expensive, time consuming sample preparation, difficult choice of solvent | Expensive equipment, reproducibility problems   | Not always effective                                      | Difficult to optimize, expensive equipment   | Only for volatile compounds       | Only for volatile compounds                 |
| Extraction yield | High  | High   | High   | Very high   | High  |   | Medium-yield   | Medium                            | ?   |
| Optimization     | Repeated extractions                        | -  | High pressure, automated or microwave-assisted Soxhlet extraction      |   | +CPEExtraction conditions   | Use of a mechanical shaker                                | Adding a modifier which increases the extraction of polar compounds                        |                                   |   |

dissolution THF ou extraction

# Données d'évaluation à l'aveugle

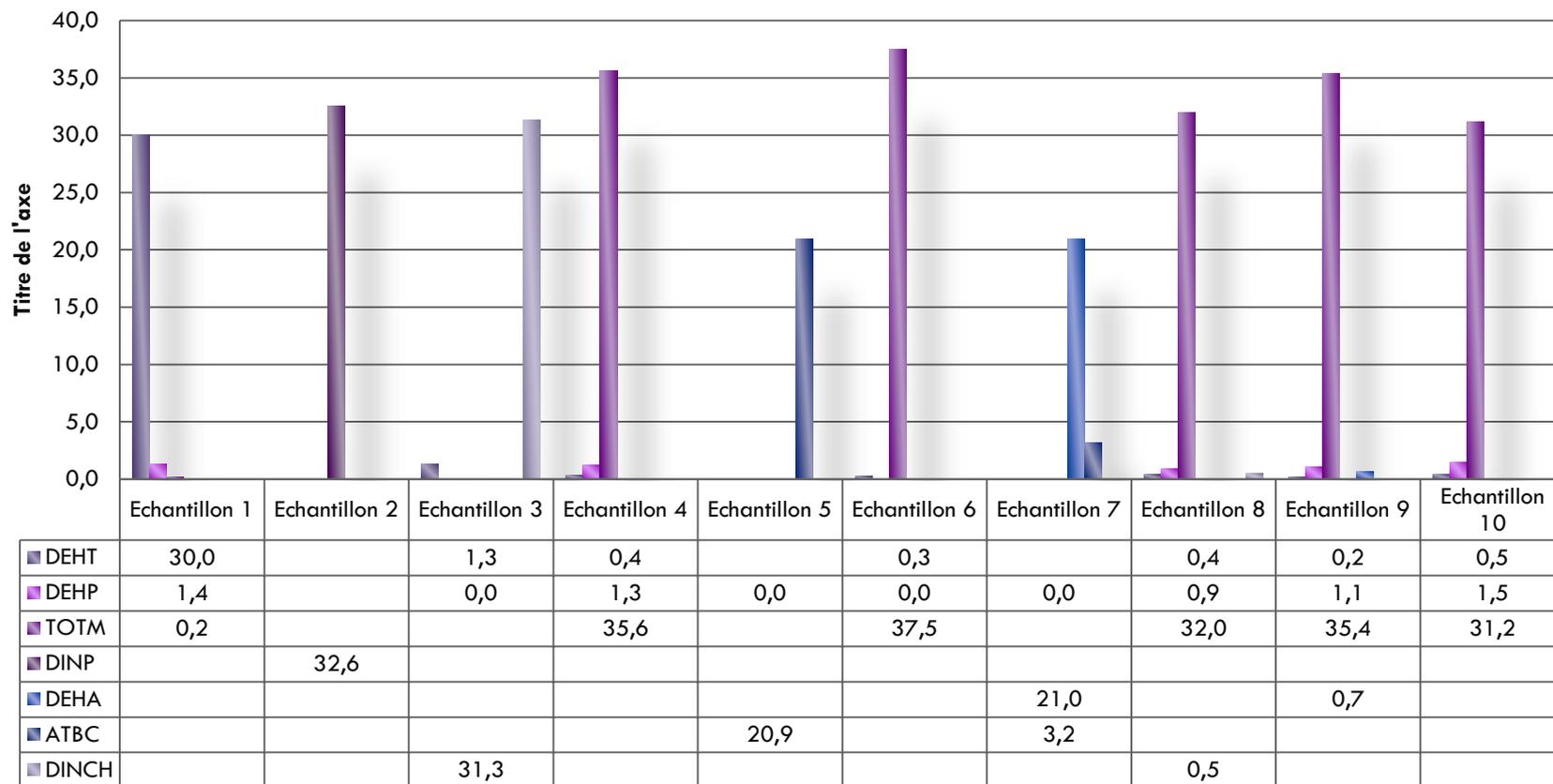
27

- Mise en œuvre d'un blind test
  - Evaluation de 10 échantillons par les 8 méthodes
    - 9 DM de perfusion du marché français
    - 1 tube étalon

# Données d'évaluation à l'aveugle

28

## RESULTAT DE L'EVALUATION A L'AVEUGLE



Journées Euro-Pharmat Tours - 14, 15 & 16 Octobre 2014

# Données d'évaluation à l'aveugle

29

- Mise en œuvre d'un blind test
  - Dosage du plastifiant majoritaire possible pour tous les échantillons pour 2 méthodes (RMN et CG-SM)
    - Autres méthodes dosages possible pour 8 ou 9 échantillons
  - Résultats cohérents selon les méthodes
  - Identification et dosage d'un ou plusieurs plastifiants supplémentaires ( $> 0,1\%$ ) dans 6 échantillons
    - DEHT et DEHP fréquemment présent
  - Quantité de plastifiant variable en fonction du pouvoir plastifiant (impact – lien avec la migration)

# Conclusion

30

- Enjeu important
  - Mieux connaître les plastifiants présents dans les DM en PVC plastifiés
  - Identifier et évaluer des solutions iso-fonctionnelles
  - Mise en œuvre rapide face à l'évolution de la réglementation et des connaissances