Article original

Ca-DTPA : Développement d'une forme galénique adaptée au traitement d'une contamination d'ordre nucléaire ou radiologique sur peau saine ou lésée

F. JARZUEL[(1)], M. PASTEUR[(2)], M. EDOH[(3)], M. MARCHANDEAU[(4)], A.-L. DUPART[(5)], T. FONTAINE[(6)], A. VAN DER MEEREN[(7)], F. CAIRE-MAURISIER[(8)]

(1,2,3,4,5,6,8) Pharmacie Centrale des Armées, Fleury-les-Aubrais
(7) Laboratoire de Radiotoxicologie, Commissariat à l'Énergie Atomique, Université Paris-Saclay, Bruyères-le-Châtel

Auteur correspondant : florencejarzuel@yahoo.fr

Open access DOI
10.17184/eac.8636

Reçu
le 9 janvier 2023

Accepté
le 23 janvier 2023

Publié
le 5 juin 2023

Conflit d'intérêt
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Résumé :
La Pharmacie centrale des armées (PCA) a développé le « gel stérile Ca-DTPA Pharmacie Centrale des Armées 25 % », qui est une forme galénique offrant les avantages d'un temps de contact accru, bénéfique pour la chélation des actinides tels que le plutonium et l'américium et permettant une meilleure gestion des déchets radiocontaminés. L'industrialisation d'un gel stérile nécessite de respecter deux contraintes principales : la formulation du gel et le procédé de stérilisation.
La PCA s'est orientée vers un gel car c'est une forme galénique aqueuse offrant une répartition homogène de la substance active, garantissant l'efficacité du traitement. Le traitement des peaux lésées ou des plaies exigent une forme stérile.
Le développement galénique de cette forme s'est déroulée en plusieurs étapes : choix de l'excipient de gélification, optimisation de la formule pour obtenir la viscosité souhaitée, puis la transposition industrielle sur des équipements dédiés.
La production d'un médicament stérile nécessite le respect de certaines règles spécifiques dont l'emploi d'équipements industriels adaptés (nettoyabilité et stérilisation en place), l'application de méthodes rigoureuses et justifiées, des contraintes environnementales et techniques importantes. Ces dernières doivent permettre la reproductibilité des productions en garantissant leurs qualités physico-chimiques et microbiologiques.
La production du gel stérile de Ca-DTPA nécessite un système d'introduction des matières premières, de mélange, de condi-

tionnement primaire en tube et de stérilisation finale par chaleur humide. Le procédé de production doit être validé de sorte à limiter toute source de contamination externe ou d'origine endogène, tout en assurant la reproductibilité de la fabrication industrielle du médicament. Cela implique, les équipements, les locaux, les matières premières, les articles de conditionnement, les personnels et les méthodes de contrôles en cours. Ces facteurs et tout autre élément peuvent impacter la qualité de la production industrielle. Ainsi, la PCA est un outil adapté à la mise sur le marché de ce nouveau médicament « gel stérile Ca-DTPA Pharmacie centrale des armées 25 % » de par sa maîtrise de la formulation galénique et sa capacité à industrialiser. Elle est responsable de la qualité pharmaceutique du développement galénique de cette voie d'administration du Ca-DTPA. La sécurité et l'efficacité de ce gel pour la décontamination des actinides sont évaluées par le Commissariat à l'énergie atomique (CEA).

Mots-clés : Pharmacie centrale des armées. Ca-DTPA. Gel. Contamination. Actinide.

Abstract:
Ca-DTPA: DEVELOPMENT OF A PHARMACEUTICAL FORM ADAPTED TO THE TREATMENT OF NR CONTAMINATION ON HEALTHY OR INJURED SKIN
The French armed forces central pharmacy (PCA) has developed "gel Ca-DTPA Pharmacie Centrale des Armées 25%", which is a pharmaceutical form that provides the advantage of an extended time of contact. This is beneficial to chelate actinides likes plutonium and americium and allows an easier management of radio contaminated waste. The industrial production of a sterile gel needs to respect two main constraints: gel formulation and the sterilization process.
The PCA chose the gel galenic form because of the aqueous form which offers a homogeneous distribution of the active substance and guarantees treatment efficacy. The advantage of a sterile pharmaceutical form is that it can be administrated on injured skin. The galenic development took several steps: the choice of gelation excipient, the optimization of the pharmaceutical formula in order to obtain the adequate viscosity and finally the industrial transposition on suitable equipment.
The production of a sterile drug needs to respect special rules such as the use of industrial equipment, rigorous and justified methods, environmental constraints and specific technical requirements. Their aim is to allow productions' reproducibility whilst guaranteeing their physical, chemical and microbiological qualities. The production line requires an introductory system for the primary matters – i.e. active substance and excipients, a mixer, a tube-conditioning machine and a wet steam autoclave to obtain sterile units.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

The production process must be validated in order to avoid any way of contamination whether external or endogenous, and all the while ensuring reproducibility of each industrial production of this drug. This involves process controls on equipment, environment, substances, operators and everything that could impact the quality of the pharmaceutical production. Thus, the PCA is suited to put the new Ca-DTPA on the market. It can check and control industrial production – and more specifically its new galenic form – while insuring a pharmaceutical quality of production. The Safety and efficacy of "gel stérile Ca-DTPA Pharmacie Centrale des Armées 25%" for the decontamination of actinides this drug is currently being assessed by the French Alternative Energies and Atomic Energy Commission (CEA).

Keywords: Pharmacie centrale des armées. Ca-DTPA. Gel. Contamination. Actinide. Military medicine.

Introduction

À ce jour, La Pharmacie centrale des armées (PCA) produit un traitement en ampoule de 4mL de solution de Ca-DTPA à 250 mg/mL qui peut être injecté ou nébulisé en cas de contamination interne ou utilisé en cas de contamination externe aux radionucléides tels que le plutonium, l'américium, le curium, le fer et le cobalt. Dans ce second cas, l'ampoule peut être ouverte et vidée sur une peau saine ou lésée après le parage par des compresses sur la zone à décontaminer. Cependant, cette voie d'administration présente deux sources de risques :

- une efficacité moindre liée à un temps de contact réduit qui ne permettrait pas une chélation de l'intégralité des radionucléides ;
- un risque de surcontamination par l'émission d'effluents par écoulement de la solution.

Après échange avec les utilisateurs, la PCA a proposé une autre forme galénique permettant d'éviter les écoulements, empêchant ainsi le risque des effluents et accroissant par la même occasion le temps de contact sur la surface contaminée. Il s'agit du gel stérile Ca-DTPA Pharmacie centrale des armées 25 % m/m. La fabrication industrielle d'un gel de Ca-DTPA engage deux types de contraintes associées : celle de la formulation d'un gel et celle de la production d'un médicament stérile.

1 Stratégie de développement

1.1 Choix de la substance active

Le choix de la substance active a été orienté par la connaissance du mécanisme d'action de cette molécule pour le traitement des contaminations externes aux radionucléides des éléments précédemment cités. Le Ca-DTPA agit par chélation, par échange avec

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

les ions calciums. Il forme des chélates avec les ions métalliques. Ceux-ci sont éliminés par filtration glomérulaire dans les urines (1). L'efficacité de la concentration de la solution étant prouvée et connue et cette dernière disposant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant une stratégie d'extension d'AMM cohérente et simplifiée, la concentration en substance active dans le gel a été maintenue à 25 % m/m.

1.2 Choix de la forme galénique

Quant au choix de la forme galénique, il s'est tourné vers le gel qui est une forme pharmaceutique aqueuse. Cette forme permet à la fois une bonne répartition du médicament sur la zone contaminée concernée, la viscosité et l'adhésion conférées permettent d'assurer à la fois une bonne efficacité mais également des conditions de nettoyage facilitées. En ce qui concerne la formulation d'un gel de Ca-DTPA stérile, celle-ci implique l'emploi de matières premières et d'équipements spécifiques afin de garantir une formulation stable, pratique et efficace pour le patient.

1.3 Développement galénique

Le développement galénique de cette forme s'est déroulé en plusieurs étapes avec pour objectif une bonne répartition de la substance active dans le gel, garantissant ainsi l'efficacité de la prise en charge du patient radiocontaminé.

Les premiers essais se sont orientés sur le choix de l'excipient de gélification. Des essais de faisabilité ont été réalisés à la paillasse sur différentes classes d'agents gélifiants afin de pouvoir discriminer ceux potentiellement utilisables. La forte concentration en Ca-DTPA et donc la force ionique qui en résulte sont des facteurs défavorables à la stabilité d'un gel et contraignent donc le choix du gélifiant Ces différents essais ont permis d'évaluer la difficulté de gélification du principe actif. Sur neuf excipients utilisés, seulement deux ont permis d'obtenir un gel. Parmi ces deux excipients, il a été choisi de n'en garder qu'un seul la Carboxyméthycellulose (CMC) pour des questions de simplicité d'utilisation en production.

Ensuite, les premiers essais d'optimisation de la formule ont été menés et ont permis d'obtenir une formule avec la viscosité souhaitée. Une fois ces étapes validées, la transposition industrielle sur un lot de cinq kilogrammes a pu être envisagée avant la production de lots industriels dépassant la centaine de kilogrammes.

Lors de l'étape de transposition industrielle sur des équipements dédiés, il a été observé une viscosité plus forte du gel que celle observée lors des essais paillasse. Suite à l'étude de ce phénomène, les différents paramètres pouvant avoir un impact sur la viscosité du gel ont été identifiés puis testés individuellement, à savoir : la concentration en gélifiant, le temps de mélange, le temps de repos du gel, la vitesse de cisaillement et la température de l'eau. Les paramètres observés ayant le plus d'impact sont la concentration en gélifiant et la température de l'eau au moment de l'ajout du gélifiant.

Tous ces tests nous ont permis de définir une formule finale et un procédé de fabrication adapté à la production d'un produit non stérile.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

2 Industrialisation

Une fois ces étapes de formulation validées, la fabrication de lots industriels est envisagée. La production d'un médicament stérile s'appuie sur des contraintes matérielles, méthodologiques, environnementales et techniques importantes. Ces dernières doivent permettre la reproductibilité des productions en garantissant leurs qualités physico-chimiques et microbiologiques. La production du gel stérile de Ca-DTPA nécessite un système d'introduction des matières premières, de mélange, de conditionnement primaire en tube et de stérilisation finale par chaleur humide. Les étapes de conditionnement ultérieures non spécifiques à ce médicament ne seront pas abordées (2).

2.1 Équipement

L'équipement de production est designé de sorte à limiter toute source de contamination. Il est composé d'un skid de fabrication disposant d'ouvertures limitées et de taille réduite, et d'un système de nettoyage dédié (nettoyage et stérilisation en place) et qualifié afin d'éviter toute source de contamination externe, tout en assurant la bonne formulation du médicament telle que décrite précédemment.



FIG. 1 : Skid de fabrication ©Pharmacie centrale des armées

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Une remplisseuse permet la répartition du produit en tubes sous flux laminaire en environnement de classe A (ISO 5) couplée à une ligne de conditionnement secondaire. L'intégralité de ces équipements doit répondre aux obligations réglementaires de qualification avant la mise en production. En effet, outre la maîtrise de la contamination environnementale, la maîtrise de l'équipement de formulation est tout aussi essentielle pour garantir la reproductibilité des lots. Ainsi, le procédé doit être validé selon des contraintes et des critères spécifiques permettant d'atteindre ce niveau de garantie.



Fig. 2 : Ligne de remplissage de tube ©Pharmacie centrale des armées

Lors de la production du gel de Ca-DTPA, des contrôles en cours sont réalisés afin de s'assurer, tout au long de la fabrication, que les conditions validées soient respectées (biocharge, teneur en principe actif, viscosité, etc.). Ces contrôles sont intégrés aux conditions de production selon la réglementation en vigueur et une analyse de risque identifiant les étapes critiques. Les équipes autorisées à produire ce médicament sont spécifiquement formées et habilitées à la réalisation de l'ensemble des tâches affectées intégrant la connaissance des risques associés, allant de l'habillage en zone à la conduite des équipements industriels en passant par la réalisation de nettoyages spécifiques.

2.2 Maîtrise de la contamination

Outre les éléments précédemment décrits de maîtrise de la contamination *via* la conception des équipements de production, cette dernière s'appuie également sur la maîtrise environnementale des locaux de production. Elle est réalisée dans des locaux sous surveillance environnementale microbiologique et particulaire de classe C (ISO 7) à l'aide de compteurs de particules, de prélèvements environnementaux spécifiques tant par leur localisation, que par leur durée ou encore leur moyen de prélèvement.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Elle est également validée et fait l'objet de contrôles périodiques, voire continus (différentiel de pression, températures, etc.) en plus de ceux réalisés à chaque production. La conception des locaux, de par leur agencement, et des centrales de traitement d'air associées doivent permettre un maintien des cascades de pression positives pour protéger le produit, tout comme un taux de renouvellement d'air approprié. Au même titre que les qualifications précédemment décrites, la stratégie de maîtrise de ces contaminations est fondée sur l'analyse des risques.

2.3 Article de conditionnement primaire

Enfin, le choix du conditionnement primaire de ce médicament est orienté par l'usage et la destination finale du médicament tout autant que son aptitude à l'industrialisation. La PCA a fait le choix d'un tube aux interactions maîtrisées avec le gel de Ca-DTPA Pharmacie centrale des armées 25 %, pouvant subir une stérilisation finale par chaleur humide et disposant d'un système d'ouverture et fermeture faciles dans un contexte d'emploi contraignant et stressant qu'est l'ambiance NRBC.

2.4 Stérilisation finale

La stratégie de stérilisation finale des tubes de gel de Ca-DTPA ainsi produits repose sur une stérilisation par chaleur humide en autoclave industriel, méthode à mettre en œuvre par défaut dès lors qu'elle est compatible avec le produit. L'impact de cette dernière sur la qualité du gel devra être évalué, afin de confirmer ou modifier la formulation d'origine pour garantir sa qualité, son efficacité et sa sécurité ainsi que son adéquation avec ses conditions d'emploi.

2.5 Perspectives

Les phases de validation du procédé sur la nouvelle ligne de fabrication de médicaments pâteux permettront de confirmer la capacité d'industrialisation de ce nouveau médicament et de pouvoir prétendre à l'extension de l'AMM actuellement en vigueur pour les ampoules de Ca-DTPA 250 mg/mL fabriquées par la PCA. La réalisation d'un ensemble de mesures et contrôles définis par analyse de risque et de spécifications établies permettront de confirmer la robustesse et la reproductibilité du procédé. La production de trois lots consécutifs conformes et représentatifs (> 10 % de la taille de lot industrielle théorique) devra être réalisée. Les méthodes analytiques devront également être validées au sein du laboratoire de contrôle, ainsi que la documentation qualité qui devra être approuvée par l'ensemble des parties concernées.

Conclusion

Ainsi, la PCA est un outil adapté à la mise sur le marché de ce nouveau médicament par sa maîtrise de la formulation galénique et sa capacité à industrialiser le gel stérile Ca-DTPA Pharmacie centrale des armées 25 %. Équipée de sa nouvelle ligne configurée en antidéflagration (ATEX) de production de médicaments pâteux, la PCA va pouvoir valider son procédé industriel ainsi que la stérilisation finale par chaleur humide des tubes de gel de Ca-DTPA fabriqués sur cette ligne. La preuve d'efficacité *in vivo* et *ex vivo* est évalué par le CEA au sein du laboratoire de radiotoxicologie.
L'objectif est d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament d'ici la fin d'année 2025.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Remerciements à la linguiste relectrice : France Lepez.

Contribution des auteurs

FJ a rédigé l'article. MP a encadré le projet. ME a réalisé la partie technique. MM, ALD, TF, AVDM ont contribué à la relecture et aux corrections de ce manuscrit. FCM a participé à la relecture et à la supervision du projet.

Références bibliographiques

1. Fiche piratome N° 4. AFSSAPS. Édition du 30 novembre 2010.
2. ANSM. Guides des Bonnes Pratiques de Fabrication. 6 mai 2019.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427