

Christophe Wagner

FONDATEUR, GLASS SURFACE TECHNOLOGY, FRANCE

Le verre à usage pharmaceutique

ADF2014 (AEROSOL & DISPENSING FORUM) - 5-6 FÉVRIER 2014 - PARIS

Les articles en verre sont destinés à être en contact direct avec les préparations pharmaceutiques.

Types de verre

Deux compositions de verre sont utilisées : le verre borosilicate et le verre sodocalcique. Le verre est incolore, ou coloré par des oxydes métalliques pour protéger le contenu de certaines longueurs d'ondes de lumière.

La pharmacopée européenne décrit les utilisations du type de verre suivant les préparations pharmaceutiques :

« Les indications [ci-dessous] sont des recommandations générales relatives au type de récipient de verre pouvant être utilisé pour différents types de préparations pharmaceutiques. Le fabricant d'un produit pharmaceutique s'engage à garantir la compatibilité entre le récipient de verre et la substance qu'il contient.

Les récipients de verre de type I conviennent pour la plupart des préparations, qu'elles soient pour usage parentéral ou non.

Les récipients de verre de type II conviennent pour la plupart des préparations aqueuses acides et neutres, qu'elles soient pour usage parentéral ou non.

Les récipients de verre de type III conviennent en général pour les préparations en véhicule non-aqueux pour usage parentéral, pour les poudres pour usage parentéral (à l'exclusion des préparations lyophilisées) et pour des préparations pour usage non parentéral.

Il est toujours possible d'utiliser des récipients d'une résistance hydrolytique supérieure à celle recommandée pour une préparation donnée. »

Verre borosilicate ou verre neutre (type I)

Le verre neutre contient des quantités importantes de formateurs de réseaux (oxydes de silice, d'aluminium et de bore) qui varient selon les deux procédés de fabrication utilisés : verre moulé et verre étiré.

La composition du verre neutre moulé représentatif est la suivante :

Formateurs de réseau	SiO ₂ ; Al ₂ O ₃	73 %
	B ₂ O ₃	12 %
Modificateurs de réseau	Na ₂ O; K ₂ O	10 %
	CaO; BaO; ZnO	5 %

Le **tableau I** compare les compositions de verre tube et moulé. Le verre tube a généralement une proportion d'ions formateurs de réseau plus importante. Le verre moulé habituel de pharmacie contient une plus grande quantité d'alcalins et d'alcalino-terreux pour permettre le ramollissement et le formage.

La composition des deux verres tube dans le tableau est celle du type I classe B. Il existe une autre classe A qui contient jusqu'à 96 % de formateurs de réseau, plus utilisée pour la verrerie de laboratoire.

Le verre borosilicate peut être composé de deux phases de verre :

- une phase riche en silice avec un taux alcalin et alcalino-terreux faible ;

Tableau I - Composition du verre pour flacons en verre, tube et moulé (%)

	Moulé	Tube 1	Tube 2
Formateurs de réseau	85,7	90,2	91,1
Modificateurs de réseau	14,2	9,6	8,7

• une deuxième phase riche en bore avec la plupart des alcalins formant des microgouttes au milieu de la matrice en silice. L'alumine permet de contrôler cette séparation de phase.

Les verres de type I (voir le critère de résistance hydrolytique page suivante) sont les plus résistants aux produits chimiques et aux chocs thermiques.

Verres sodocalciques (types II et III)

La composition des verres sodocalciques est la suivante :

Formateurs de réseau	SiO_2 ; Al_2O_3	75 %
Modificateurs de réseau	Na_2O ; K_2O	14 %
	CaO ; MgO	11 %

Les verres de type II et III ont ces compositions de verre dans la masse. Le flacon de type II est un flacon en verre type III traité en surface interne sur ligne de production du verre avec des composés soufrés pour améliorer la résistance hydrolytique : $2 \text{Na}^+ (\text{verre}) + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 (\text{poudre}) \leftrightarrow \text{Na}_2\text{SO}_4 + 2\text{H}^+ (\text{verre}) + 2 \text{NH}_3$. Le sulfate de sodium (voile blanc en surface interne des flacons) est lavé à l'eau par la suite, avant remplissage.

Traitements internes

Les récipients de verre peuvent être soumis à divers traitements de leur surface interne pour améliorer la résistance hydrolytique, conférer des propriétés d'hydrophobie (silicone) ou un renforcement de la neutralité (traitement plasma par exemple). Un traitement de surface au moment de la fabrication par difluoroéthane (DFE) ou encore par sulfate d'ammonium est possible pour appauvrir la surface du verre en cations et ainsi améliorer la résistance du verre à l'exsudation et au vieillissement à vide. Le sulfate de sodium est lavé à l'eau par la suite.

Procédés de fabrication

Deux procédés de fabrication sont principalement employés :

- le verre moulé est fabriqué en un seul procédé continu : les matières premières sont fondues en verre dans un four, puis le verre est coupé en gouttes de verre (paraison) qui sont formées en flacons dans la machine IS (pour *individual section*) ; les flacons sont ensuite recuits dans une arche de cuisson pour relâcher les contraintes internes, et enfin emballés ;
- les emballages en verre étiré sont eux fabriqués en deux étapes discontinues : fabrication du tube, for-

mage de l'objet définitif. Le verre en fusion est étiré sous forme d'un tube qui, après refroidissement, est découpé en cannes d'un mètre cinquante de long. Dans une deuxième étape, en un lieu qui peut être différent, les cannes sont transformées en produits finis : ampoules, flacons, carpules (ou « cartouches ») et seringues. Deux procédés peuvent être utilisés :

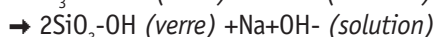
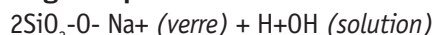
- le procédé Vello : le verre coule verticalement du feeder à travers un orifice annulaire, constitué d'une cloche et d'une cuvette. De l'air est soufflé à l'intérieur du tube en formation, par un trou percé dans la cloche, tandis qu'on tire sur le tube, en le redressant progressivement de 90 °C grâce à une ligne d'étirage horizontale ;

- le procédé Danner : le filet de verre coule sur un mandrin (creux) en rotation, le tube étant formé par étirage à une extrémité du mandrin grâce à une ligne horizontale, tandis que de l'air est soufflé par l'intérieur du mandrin pour maintenir la forme cylindrique (et refroidir le tube).

Propriétés des flacons

Réactions du verre avec les solutions

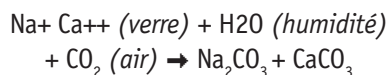
■ Échange ionique entre le verre et l'eau



Procédé de diffusion : le verre est désalcalinisé en surface ; le sodium est extrait du verre. L'échange ionique Na^+ et H^+ libère des ions OH^- dans la solution, le pH augmente, le verre n'est pas fragilisé par cet échange.

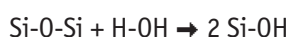
■ Exsudation

En fonction des conditions de stockage (humidité et température), des cristaux solubles peuvent se former à la surface du verre avec les ions alcalins et alcalino-terreux.



■ Réaction avec solution basique

Quand le pH de la solution en contact du verre est supérieur à 10 environ, une attaque des liaisons fortes du réseau se produit :



La structure du verre lui-même est attaquée, et des particules de verre peuvent se former dans la solution.

La composition du verre, et notamment la quantité d'alcalins et d'alcalino-terreux, influe sur la résistance à l'eau et à l'exsudation. En règle générale, les verres borosilicatés de type I sont plus résistants à ce phénomène. Les verres sodocalciques sont moins résistants.

Résistance chimique du verre et des emballages

La résistance hydrolytique des emballages de pharmacie en verre est évaluée par deux tests normalisés d'extraction : un test de surface et un test en grains. Pour le test de surface, les flacons sont remplis d'eau et placés pendant une heure en autoclave à 121 °C. Le résultat est évalué par le titrage de l'alcalinité relarguée, exprimé en ml d'HCl 0,01 M pour 100 ml de liquide d'essai. Suivant le volume des flacons, les limites des flacons de type I et II (même limites de surface) et de type III évoluent.

Pour le test en grains, les récipients en verre sont brisés en grains au mortier, tamisés, mis en contact avec de l'eau et autoclavés. Le résultat en millilitres d'acide chlorhydrique 0,02 M exprime la résistance hydrolytique intrinsèque du verre dans la masse et non pas en surface.

La limite des récipients de verre de type I est de 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,02 M, celle des récipients de verre de type II et de type III est de 8,5 ml d'acide chlorhydrique 0,02 M.

Lorsqu'on compare la résistance hydrolytique en grains de flacons en verre moulé et en verre tube de type I, les deux types de flacons sont bien de type I (résultat inférieur à 1 ml) mais la résistance hydrolytique

du verre tube est supérieure. Le verre tube a un réseau de formateurs plus important, quand le verre moulé fond à plus basse température pour pouvoir être moulé (**Tableau II**).

Par contre, les résultats de résistance de surface sont différents (**Tableau III**). Tous les flacons sont bien de type I (résistance hydrolytique inférieure à la limite) et respectent les limites des pharmacopées, mais les flacons en verre moulé ont une résistance hydrolytique plus de deux fois supérieure (quantité d'acide nécessaire pour neutraliser la solution autoclavée plus faible).

Le procédé de formage des contenants en verre tube peut causer une modification de la composition du verre en surface au niveau des zones refondues pour le formage. Par un meilleur contrôle des paramètres de process ou par un traitement interne, ce phénomène peut être amélioré.

Expansion thermique

Les proportions de formateurs de réseau et de modificateurs déterminent les coefficients d'expansion thermique donc la résistance au choc thermique des emballages en verre. Les verres de type II et III ont un coefficient d'expansion de $85 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$. Les verres de type I moulé ont un coefficient de dilatation de $62 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, ceux en tube de $52 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$ pour la classe B et de $33 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$ pour la classe A.

Résultats d'extractibles

La résistance chimique différente suivant la composition du verre et le procédé de fabrication (moulé ou tube) est importante dans le choix de l'emballage de pharmacie. Une étude d'extractibles (les flacons étant remplis à capacité nominale) en fonction du pH d'eau déionisée (pH ajusté par l'ajout d'HCl et de NaOH) mise en contact à 121 °C en autoclave selon le cycle thermique de la pharmacopée européenne, par ICP (*inductive coupled plasma*), montre que les extractibles augmentent avec le pH, ce qui est logique par rapport aux mécanismes d'attaque du verre expliqués plus haut (**Graphique 1**). Les extractibles sont plus importants avec les flacons de verre tube qu'avec les flacons en verre moulé, comme attendu par la résistance hydrolytique de surface supérieure. Pour les volumes de flacons plus importants, les extractibles sont proportionnellement moins importants, le ratio surface/volume est plus faible.

Tableau II - Exemple de résistance hydrolytique en grains de flacons en verre moulé et verre tube

	Type I Verre moulé	Type I Verre tube
Résistance hydrolytique en grains (ml)	0,53	0,43

Tableau III - Exemple de résistance hydrolytique de surface de flacons de type I de 5 et 10 ml en verre moulé et verre tube

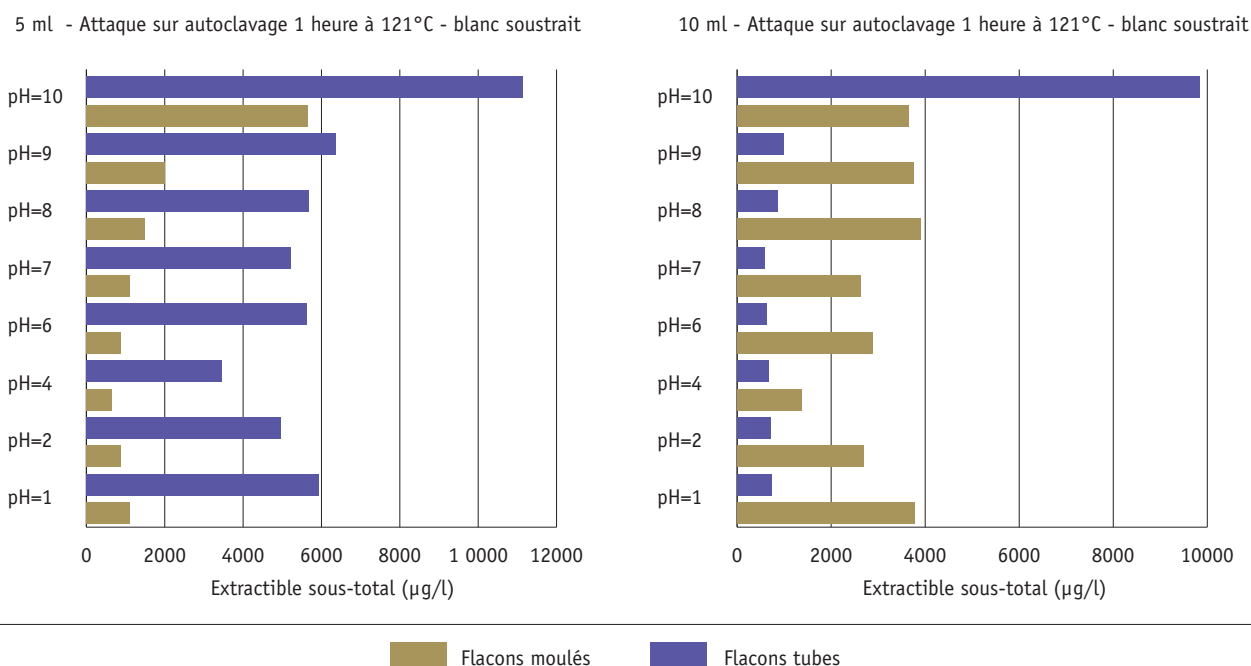
	Moulé 5 ml	Tube 5 ml	Moulé 10 ml	Tube 10 ml
Vol. 90 % (ml)	8,1	8,3	12,25	12,4
Limite type I (ml)	1	1	0,8	0,8
Résistance hydrolytique de surface (ml)	0,15	0,50	0,17	0,41

Conclusions et recommandations

Le verre est un des matériaux les plus neutres pour le stockage des produits pharmaceutiques. Cependant il n'est pas totalement neutre, et les interactions dépendent de sa composition, du procédé utilisé pour fabriquer le contenant et de l'historique de

stockage de ce dernier vide. Il est important d'anticiper les problématiques possibles suivant la composition du produit pharmaceutiques et d'étudier ces phénomènes d'interaction contenant/contenu en amont dans le processus de validation. ■

Graphique 1 - Quantités totales d'extractibles en µg/L suivant le pH dans des flacons de 5 ml (à gauche) et 10 ml (à droite)



techniques hospitalières 743

N°742 - novembre 2013

- Radioprotection au bloc opératoire : la nouvelle norme NF C15-160 est-elle raisonnablement applicable ?
- Gestion et achat d'énergies : le retour sur investissement d'une démarche globale
- Don d'équipements : des outils et des espaces d'échange pour améliorer les pratiques

[->> Voir le sommaire](#)

Actualité

18/12/2013
53es Journées d'études et de formation IHF - 11-13 juin 2014 - Toulouse
 Au programme : Projet de fiabilisation du coût de la fonction entretien/maintenance dans les CHU
 Maintenance et management de l'exploitation du nouveau CHU de Montréal Qualité de l'air au bloc opératoire Confinement des patients au planning & des L'hôpital demain

Abonnés
L'abonnement comprend 6 numéros papier

www.techniques-hospitalières.fr

Rechercher

Obtenir le sommaire du dernier numéro
 dès sa mise en ligne, en envoyant un mail précisant en objet "mailing peridon TH" à abonnements@techniques-hospitalieres.fr

Téléchargez gratuitement le poster développement durable personnalisable et les articles sur les effluents
 Cliquez ici

Publier/annoncer dans la revue
 Proposer un article : redaction@techniques-hospitalieres.fr 01 44 06 94 36
 Rubrique Industrie, publicité : David Bichot 01 4002 9900

Trouver un article
 Un ancien article (index) n'est encore pas sur le site ?
 Demandez-le et nous le mettrons en ligne.