

## ETUDE DE STABILITE DES FORMULES BINAIRES DES SOLUTIONS DE NUTRITION PARENTERALE

Selon Note de synthèse CTROL n° 18-A-0405

### Contexte

Le Ministère des Solidarités et de la Santé a mandaté un groupe de travail en vue de produire des données scientifiques sur la stabilité des préparations en poches de nutrition parentérale préparées par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et par un établissement pharmaceutique.

Ce groupe travaille prioritairement sur les formules destinées aux nouveau-nés (n=12), élaborées par le groupe Formules Néonatalogie mandaté par la DGOS et la DGS, afin de pouvoir, si les données le permettent, les inscrire au Formulaire National.

La Direction des Contrôles de l'ANSM sur le site de Montpellier-Vendargues a pris en charge l'étude de stabilité des formules binaires. Il s'agit pour cette partie de l'étude d'évaluer la stabilité physique des poches.

### Echantillons à l'analyse

Parmi l'ensemble des 12 formules des mélanges de nutrition parentale standardisés décrites dans le texte des recommandations HAS d'avril 2018, seules les formules binaires (n=9), donc sans lipides, sont concernées par l'étude menée par la Direction des Contrôles :

Dénomination	N° Lot	Date de fabrication
PREMCONC	04M8267F02	24/09/2018
	04M8267F03	24/09/2018
	04M8267F04	24/09/2018
PREMSTART20	04M8595F01	22/10/2018
	04M8595F02	22/10/2018
	04M8595F03	22/10/2018
PREMGO	03M9014F01	14/01/2019
	03M9014F02	14/01/2019
	03M9014F03	14/01/2019
PREMEND	03M9014F04	14/01/2019
	03M9014F05	14/01/2019
	03M9014F06	14/01/2019

Dénomination	N° Lot	Date de fabrication
TERMSTART	01M9042F04	12/02/2019
	01M9042F05	12/02/2019
	01M9042F06	12/02/2019
ASPHYSTART	03M9070F04	11/03/2019
	03M9070F05	11/03/2019
	03M9070F06	11/03/2019
TERMGO	04M9098F04	08/04/2019
	04M9098F05	08/04/2019
	04M9098F06	08/04/2019

A noter que les formules PREMSTART30 et METABSTART ayant démontré une instabilité physique au cours de l'étude n'ont pas été retenues et ne sont pas décrites dans ce rapport.

## Déroulement de l'étude

- Fabrication des poches :

Pour chaque formule, 3 poches mères différentes ont été fabriquées (correspondant à 3 lots) le même jour par BAXTER FACONNAGE®, puis réparties en 10 poches filles pour chaque lot. Elles ont été stockées à 2-8 °C et à l'abri de la lumière en attendant la livraison à la Direction des Contrôles de l'ANSM le lendemain matin.

- Conservation des poches :

Les poches ont été conservées à 2-8 °C pendant toute la durée de l'étude de stabilité par la Direction des Contrôles de l'ANSM.

- Fréquence des tests :

Les poches ont été analysées à J1, J8, J15 et J22. 24h avant chaque point d'analyse, 2 poches de chaque lot ont été mises à 15 °C – 25 °C (ambient) et conservées à l'abri de la lumière.

- Paramètres, méthodes et spécifications :

Les différents paramètres, méthodes et spécifications appliqués sont les suivants :

Paramètre	Méthode	Echéance	Spécification
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	J1 et J22	<i>Pour information</i>
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	J1 et J22	<i>Pour information</i>
Osmolalité	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	J1 et J22	<i>Pour information</i>
Contamination particulaire Non visibles	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	J1, J8, J15, J22	Particules ≥ 10 µm : ≤ 25 particules / mL Particules ≥ 25 µm : ≤ 3 particules / mL
Contamination particulaire Visibles	Adaptée <sup>(1)</sup> selon Ph. Eur. 2.9.20.	J22	<i>Pour information</i>
Dosage des électrolytes majoritaires : • Sodium • Potassium • Calcium • Magnésium • Phosphore	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	J1 et J22	90 – 110 % valeur cible <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Transvasement nécessaire compte tenu du conditionnement.

<sup>(2)</sup> Ce paramètre permet aussi une vérification de la qualité de la fabrication de la formule.

## Résultats

L'ensemble des résultats sont décrits en annexe 1.

A noter le dosage des électrolytes majoritaires permettant aussi d'évaluer la qualité de la préparation montre une bonne homogénéité inter lot pour chaque formule, avec des résultats majoritairement compris entre 90-110% de la valeur cible à fabrication, ou proche compte-tenu de l'incertitude des mesures.



## Conclusion

Cette étude a permis de s'assurer de l'absence d'instabilité physique majeure au regard des paramètres et spécifications définies, pour les différentes formules testées, après 22 jours de conservation à 2 – 8 °C.

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
Contamination particulière non visibles	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
Contamination particulière visibles	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
Dosage des électrolytes majoritaires		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	40,0 mM/L
Potassium		22,0 mM/L
Calcium		18,0 mM/L
Magnésium		2,7 mM/L
Phosphore		20,0 mM/L

FORMULE PREMCONC												
LOT n° 04M8267F02				LOT n° 04M8267F03				LOT n° 04M8267F04				
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	
6,0			6,0	6,1			6,0	6,0			6,0	
1423			1284	1445			1293	1434			1276	
3 0	3 0	3 0	2 0	3 0	2 0	4 0	4 0	16 0	2 0	3 0	3 0	
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles	
39,8 (100%)			38,2 (95%)	39,2 (98%)			38,3 (96%)	38,9 (97%)			37,2 (93%)	
21,2 (96%)			21,3 (97%)	20,5 (93%)			21,4 (97%)	20,7 (94%)			20,8 (95%)	
17,4 (96%)			17,8 (99%)	16,9 (94%)			17,9 (99%)	17,2 (95%)			17,6 (98%)	
2,7 (98%)			2,6 (96%)	2,6 (97%)			2,6 (97%)	2,6 (97%)			2,6 (96%)	
20,1 (101%)			20,0 (100%)	19,7 (99%)			20,2 (101%)	19,6 (98%)			19,9 (100%)	

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
Contamination particulière non visibles	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
Contamination particulière visibles	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
Dosage des électrolytes majoritaires		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	12,0 mM/L
Potassium		0 mM/L
Calcium		10,0 mM/L
Magnésium		2,0 mM/L
Phosphore		6,0 mM/L

FORMULE PREMSTART20												
LOT n° 04M8295F01				LOT n° 04M8295F02				LOT n° 04M8295F03				
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	
5,8			5,7	5,8			5,8	5,8			5,7	
699			726	725			726	711			732	
10 0	12 0	15 0	21 0	2 0	5 0	11 0	11 0	6 0	14 0	14 0	9 0	
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles	
12,5 (104%)			12,4 (104%)	12,8 (107%)			12,6 (105%)	12,4 (104%)			12,2 (102%)	
0,0			0,3	0,0			0,2	0,0			0,2	
9,8 (98%)			9,8 (98%)	9,8 (98%)			9,8 (98%)	9,8 (98%)			9,6 (96%)	
1,8 (91%)			1,7 (87%)	1,8 (88%)			1,9 (92%)	1,9 (96%)			1,8 (92%)	
5,6 (93%)			6,3 (105%)	5,6 (94%)			6,4 (107%)	5,5 (92%)			6,3 (105%)	

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
Contamination particulaire non visibles Particules ≥10 µm Particules ≥25 µm	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
Contamination particulaire visibles	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
Dosage des électrolytes majoritaires		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	22,5 mM/L
Potassium		16,0 mM/L
Calcium		13,5 mM/L
Magnésium		2,1 mM/L
Phosphore		14,5 mM/L

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
Contamination particulaire non visibles Particules ≥10 µm Particules ≥25 µm	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
Contamination particulaire visibles	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
Dosage des électrolytes majoritaires		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	32,0 mM/L
Potassium		17,0 mM/L
Calcium		14,0 mM/L
Magnésium		2,2 mM/L
Phosphore		16,0 mM/L

FORMULE PREMGO												
LOT n° 03M9014F1				LOT n° 03M9014F2				LOT n° 03M9014F3				
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	
5,8			5,8	5,9			5,8	5,9			5,8	
1014			1017	1020			1013	1002			1011	
3	22	10	10	24	7	7	5	11	15	9	18	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles	
22,6 (100%)			22,9 (102%)	22,7 (101%)			23,0 (102%)	22,9 (102%)			23,2 (103%)	
15,8 (99%)			16,1 (101%)	15,9 (100%)			16,1 (101%)	16,2 (101%)			16,2 (102%)	
13,1 (97%)			13,4 (99%)	13,2 (98%)			13,4 (100%)	13,2 (98%)			13,5 (100%)	
1,9 (91%)			1,9 (89%)	1,9 (91%)			1,9 (90%)	1,9 (91%)			1,9 (91%)	
14,3 (99%)			14,7 (101%)	14,2 (98%)			14,5 (100%)	14,2 (98%)			14,8 (102%)	

FORMULE PREMEND												
LOT n° 03M9014F4				LOT n° 03M9014F5				LOT n° 03M9014F6				
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	
6,0			5,9	6,0			5,9	6,0			5,9	
1202			1207	1199			1204	1196			1202	
19	7	10	8	7	13	15	6	7	8	13	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles	
30,2 (95%)			30,5 (95%)	30,4 (95%)			30,7 (96%)	30,5 (95%)			30,7 (96%)	
18,0 (106%)			17,8 (105%)	18,3 (108%)			17,5 (103%)	18,7 (110%)			17,9 (105%)	
13,5 (97%)			13,9 (99%)	13,7 (98%)			14,0 (100%)	13,7 (98%)			13,8 (99%)	
2,0 (89%)			2,1 (94%)	2,0 (89%)			2,0 (93%)	2,0 (90%)			2,1 (93%)	
14,7 (92%)			15,5 (97%)	14,6 (91%)			15,5 (97%)	14,5 (91%)			15,4 (96%)	

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
<b>Contamination particulaire non visibles</b> Particules ≥10 µm Particules ≥25 µm	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
<b>Contamination particulaire visibles</b>	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
<b>Dosage des électrolytes majoritaires</b>		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	12,0 mM/L
Potassium		12,0 mM/L
Calcium		12,0 mM/L
Magnésium		2,0 mM/L
Phosphore		6,0 mM/L

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
<b>Contamination particulaire non visibles</b> Particules ≥10 µm Particules ≥25 µm	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
<b>Contamination particulaire visibles</b>	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
<b>Dosage des électrolytes majoritaires</b>		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	10,0 mM/L
Potassium		0 mM/L
Calcium		10,0 mM/L
Magnésium		2,0 mM/L
Phosphore		5,0 mM/L

### FORMULE TERMSTART

LOT n° 01M9042F4				LOT n° 01M9042F5				LOT n° 01M9042F6			
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune
6,0			5,9	5,9			6,0	6,0			6,0
826			831	831			823	818			820
7 0	9 0	8 0	14 0	6 0	7 0	8 0	8 0	8 0	4 0	12 0	11 0
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles
12,4 (103%) 11,3 (94%) 11,7 (98%) 1,8 (90%) 6,0 (100%)			12,3 (102%) 11,3 (94%) 11,8 (99%) 1,9 (93%) 6,1 (101%)	12,1 (101%) 10,9 (91%) 11,6 (96%) 1,7 (84%) 6,0 (100%)			12,2 (102%) 11,1 (92%) 11,9 (99%) 1,9 (93%) 6,0 (101%)	12,3 (102%) 11,2 (94%) 11,7 (98%) 1,7 (86%) 6,0 (100%)			12,2 (101%) 11,2 (94%) 11,9 (99%) 1,9 (94%) 6,1 (101%)

### FORMULE ASPHYSTART

LOT n° 01M9070F4				LOT n° 01M9070F5				LOT n° 01M9070F6			
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune
5,8			5,8	5,8			5,8	5,8			5,8
1250			1249	1256			1271	1263			1268
1 0	2 0	2 0	2 0	4 0	3 0	1 0	2 0	1 0	3 0	1 0	4 0
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles
10,1 (101%) 0,1 9,7 (97%) 1,9 (93%) 5,0 (100%)			10,0 (100%) 0,1 9,8 (98%) 1,9 (93%) 4,9 (99%)	9,9 (99%) 0,1 9,3 (94%) 1,8 (90%) 4,7 (95%)			9,9 (99%) 0,1 9,8 (98%) 1,8 (92%) 5,0 (99%)	10,0 (100%) 0,1 9,5 (95%) 1,8 (91%) 4,7 (94%)			9,9 (99%) 0,1 9,9 (99%) 1,8 (91%) 4,9 (99%)

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude
Aspect	Inspection visuelle des poches et de leur contenu	pour information
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	pour information
Osmolalité (mosmol/kg)	Selon Ph. Eur. 2.2.35.	pour information
Contamination particulaire non visibles Particules ≥10 µm Particules ≥25 µm	Selon Ph. Eur. 2.9.19. Méthode 1 par blocage de la lumière.	≤ 25 particules / mL ≤ 3 particules / mL
Contamination particulaire visibles	Adaptée de Ph. Eur. 2.9.20	pour information
Dosage des électrolytes majoritaires		90% - 110% cible
Sodium	Par ICP optique selon Ph. Eur. 2.2.57.	20,0 mM/L
Potassium		15,0 mM/L
Calcium		10,0 mM/L
Magnésium		2,0 mM/L
Phosphore		10,0 mM/L

FORMULE TERMGO												
LOT n° 04M9098F4				LOT n° 04M9098F5				LOT n° 04M9098F6				
J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	
liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	liquide limpide de couleur jaune			liquide limpide de couleur jaune	
5,9			5,9	5,9			5,9	5,9			5,9	
1128			1126	1103			1102	1111			1107	
3	2	2	3	1	1	2	2	2	2	2	2	
0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
			Pas de particules visibles				Pas de particules visibles				Pas de particules visibles	
19,7 (99%)			20,0 (100%)	19,6 (98%)			19,8 (99%)	19,7 (98%)			20,3 (101%)	
14,7 (98%)			15,0 (100%)	14,6 (97%)			15,0 (100%)	14,7 (98%)			14,7 (98%)	
9,7 (97%)			9,8 (98%)	9,7 (97%)			9,9 (99%)	9,6 (96%)			9,7 (97%)	
1,8 (89%)			1,8 (90%)	1,8 (90%)			1,8 (90%)	1,8 (89%)			1,8 (91%)	
9,9 (99%)			9,7 (97%)	9,9 (99%)			9,7 (97%)	9,9 (99%)			9,8 (98%)	