

Courrier d'information

Fait à Saint Cloud, le 3 juin 2025

Objet : Utilisation des pousse-seringues et impact sur la stabilité médicamenteuse

Madame, Monsieur,

Pour faire suite à des questions et des signalements qualifiés en provenance de quelques établissements français concernant l'impact de la température, émanant des pousse-seringues en station, sur la stabilité des médicaments en cours de perfusion, et dans un souci de transparence avec nos clients, nous venons vous communiquer des informations concernant les résultats de ces études.

B. Braun a réalisé des études dans des conditions définies avec les pousse-seringues Space®^{plus} afin de déterminer le potentiel impact de l'augmentation de la température sur la stabilité du médicament perfusé.

Les résultats montrent que les degrés d'échauffement des pousse-seringues électroniques (PSE) varient selon sa position au sein de la station et selon la circulation de l'air dans la pièce.

Afin de garantir la qualité pharmaceutique des médicaments, les fabricants définissent des durées de conservation et des conditions de stockage.

La vitesse de dégradation des substances actives varie avec température et selon la durée d'exposition. Ainsi tout dépassement de la température de stockage préconisée par le fabricant du médicament n'induit pas nécessairement une altération de sa qualité pharmaceutique.

En résumé, la durée de vie d'un médicament est réduite de 2 à 4 jours, chaque jour où la température maximale de stockage préconisée est dépassée de 10°C. Par exemple, une exposition d'un médicament à 35°C pendant 24 heures n'entraîne pas de dégradation de sa qualité pharmaceutique (Référence : Ghimire P, Chandra Shrestha A, Pandey S. *Guidelines on Stability Studies of Pharmaceutical Products and Shelf Life Estimation*. IJAPB. 2020;6(1):15–23.).

Vous trouverez ci-joint le document complet du fabricant B. Braun sur les différentes études qui ont été menées afin de garantir la sécurité d'administration des médicaments au sein des dispositifs de perfusion Space®^{plus} Perfusor.

De plus, sachez que nous vous confirmons qu'à ce jour nous n'avons eu connaissance d'aucun cas de Matéiovigilance combiné à un cas de Pharmacovigilance en lien avec la température émanant de nos appareils Space®^{plus} depuis la commercialisation en 2021.

Vous remerciant de la confiance que vous nous témoignez, nous vous prions de croire, Madame, Monsieur en l'assurance de nos salutations les plus sincères.



Jeanne BENECH
Chef de produits Perfusion Automatisée Intelligente
B. Braun Médical

Pousse-seringues et impact sur la stabilité des médicaments

Livre blanc

1. RÉSUMÉ

Les pompes à perfusion Space®Plus offrent une protection IP44 contre les éclaboussures et l'humidité, empêchant ainsi la pénétration de liquide et la prolifération de germes, préservant ainsi la technologie interne et minimisant les risques d'hygiène et d'infection pour les patients.

Pour garantir cette protection, la pompe a été conçue de manière à ne pas avoir de fentes, car chaque ouverture présente un risque potentiel de pénétration de liquides et de germes. De plus, chaque pompe est équipée d'une alimentation électrique intégrée. Grâce à cette protection physique renforcée et à l'alimentation électrique intégrée, l'augmentation de température ne peut pas être totalement dissipée. Cela peut entraîner un échauffement de la seringue, **sans toutefois affecter la qualité du traitement.**

Afin d'éviter toute accumulation de température supplémentaire au sein de la station Space®Plus, une conception à plateau ouvert a été choisie, les pompes ne sont pas enfermées totalement par la station.

Cet article examine : le comportement au réchauffement des pompes à perfusion Space®Plus, les facteurs influençant les variations de température et leurs implications pour les médicaments thermosensibles ainsi que pour la stabilité des médicaments.

Les études présentées ci-dessous montrent que les pousse-seringues Space®Plus installés dans une station peuvent chauffer en fonction de la température ambiante, de la position de chacun dans la station et de la durée de fonctionnement. Ce réchauffement affecte également le liquide contenu dans les seringues de perfusion, mais n'a aucune influence sur la qualité du traitement.

Dans une pièce à température constante de 24 °C et à circulation d'air modérée, une augmentation de température allant jusqu'à +6 °C est mesurée après 3 heures. Les résultats des tests montrent également que les pompes situées en bas de la station présentent un réchauffement nettement inférieur. Dans une pièce à circulation d'air et à une température ambiante de 24 °C, un réchauffement maximal de +4 °C peut être observé.

Pour les pousse-seringue Space®Plus utilisés hors station, la plus faible variation de température mesurée est de +2°C à une température ambiante de 24°C.

2. INTRODUCTION

Les pompes à perfusion sont indispensables aux soins médicaux modernes, car elles permettent une perfusion précise et fiable des médicaments sur une longue période.

Les pompes à perfusion Space®Plus ont été évaluées dans des conditions cliniques définies et pertinentes afin de déterminer l'ampleur des augmentations de température des liquides de perfusion contenus dans les seringues.

De plus, une revue exhaustive de la littérature exhaustive a été réalisée pour analyser les effets des augmentations de température sur les médicaments réfrigérés et non réfrigérés.

3. CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES

Les pompes à perfusion Space®Plus sont de conception robuste et offrent une protection contre l'humidité et les éclaboussures conformément à la norme IP44.

Les pompes à perfusion contiennent des modules d'alimentation individuels et des composants électriques qui dégagent de la chaleur pendant leur fonctionnement. Le réchauffement modéré qui en résulte est influencé par divers facteurs, tels que :

- Consommation électrique,
- Débits de perfusion (selon la taille de la seringue),
- Luminosité de l'écran,
- Connectivité sans fil,
- Position de la pompe dans la station,
- Températures ambiantes élevées.
- Ventilation

4. MÉTHODES

4.1. Tests empiriques

Afin d'évaluer les impacts potentiels des augmentations de température sur les médicaments thermosensibles, les profils de température des pousse-seringues Space[®]Plus ont été mesurés dans des conditions contrôlées. Les variations de température ont été enregistrées lors d'une série de tests sur les pompes d'une station (Figure 1) et lors d'une autre série de tests sur des pompes individuelles fixées à une potence de perfusion (Figure 2).

Les pompes ont été testées à une température ambiante constante de 24 °C avec les paramètres spécifiques suivants :

- Alimentation continue,
- Connexion Wi-Fi activée,
- Niveau de luminosité d'écran maximal.

Figure 1

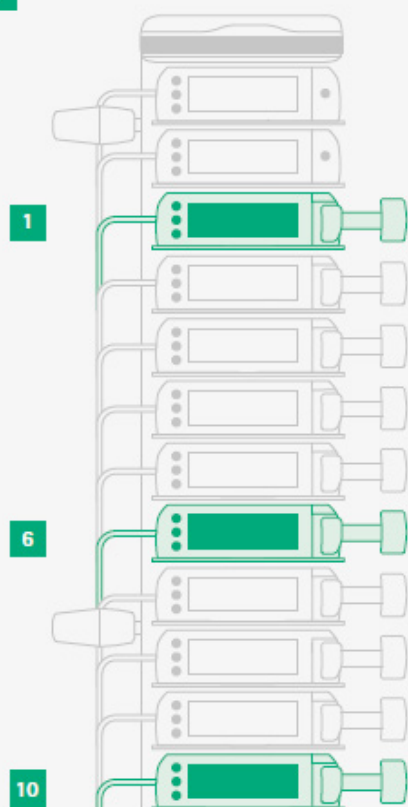
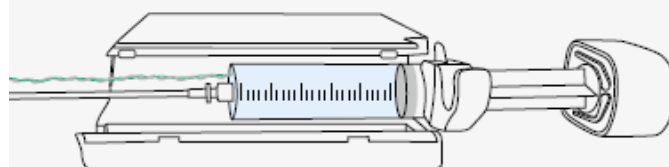


Figure 2



Des sondes de température ont été placées à des endroits précis pour déterminer la température à l'intérieur de la seringue et près de la sortie. Ces sondes mesurent la température à l'intérieur de la seringue.

4.2. Evaluation pharmaceutique

En principe, tous les médicaments sont soumis à des processus de dégradation continus. Afin de maintenir certaines caractéristiques de qualité des médicaments, les fabricants spécifient des durées de conservation et des températures de stockage.

La dégradation des principes actifs dépend de la température. En général, la vitesse de dégradation augmente avec les températures élevées et diminue avec les températures basses. Cependant, le niveau total de la dégradation dépend également de la durée d'une augmentation de température donnée.

Cela signifie que tout écart par rapport à la température de stockage prescrite n'entraîne pas nécessairement une altération de la qualité du médicament. C'est particulièrement le cas si l'écart de température est faible et de courte durée.

4.3. Règle Q

Cette règle Q décrit le facteur d'accélération des processus de dégradation d'un médicament lorsque la température de stockage est augmentée de 10 °C. Ce facteur est exprimé sous la forme d'une valeur de 2 à 4, en fonction de l'énergie d'activation.

Cela signifie, par exemple, que la contrainte thermique exercée sur un médicament à 35 °C pendant une journée est identique à celle d'un stockage à 25 °C pendant 2 à 4 jours.

En résumé, la durée de conservation d'un médicament est réduite de 2 à 4 jours pour chaque jour d'exposition à des températures supérieures à la température maximale de stockage de 10 °C. Les médicaments étant rarement administrés dans les derniers jours de leur durée de conservation habituelle, **une exposition de 24 heures à 35 °C de médicaments stables à température ambiante n'entraîne pas de dégradation.**

La vitesse de dégradation augmente avec la température et diminue avec les températures plus basses. Afin de comprendre les effets des fluctuations de température sur les médicaments thermosensibles, une revue de la littérature a été réalisée concernant les limites de température pour la stabilité chimique.

Les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) définissent les conditions de conservation des médicaments selon les critères suivants :

- **Aucune condition de conservation particulière** n'est requise pour ce médicament.
- Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C / **Conserver à une température inférieure à 30 °C.**
- Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C / **Conserver à une température inférieure à 25 °C.**
- Conserver au **réfrigérateur.**
- Conserver au **congélateur.**

Ces recommandations visent à maximiser la durée de conservation des médicaments grâce à un stockage approprié. Les médicaments qui ne restent pas stables pendant au moins 1,5 à 2 ans dans des conditions standard (25 °C) sont classés comme « réfrigérés ». Leur durée de conservation peut être prolongée en les conservant à des températures plus basses.

Il est important de noter que les conditions de stockage ne sont pas les mêmes que les conditions d'utilisation.

POUSSE-SERINGUES ET LEUR IMPACT SUR LA STABILITÉ DES MÉDICAMENTS

Température cinétique moyenne

Pour évaluer les écarts de température à court terme par rapport aux conditions de stockage, la Pharmacopée américaine (USP), <659> « Exigences en matière d'emballage et de stockage », fournit la Température Cinétique Moyenne (TMC).

La TMC, également utilisée dans les recommandations internationales pour les tests de stabilité des médicaments, permet de calculer une température équivalente qui exerce sur un médicament, sur une période définie, la même contrainte thermique que les fluctuations de température sur la même période.

La TMC est toujours supérieure à la température moyenne arithmétique.

La TMC est basée sur l'équation d'Arrhenius, qui décrit la dépendance des processus de réaction chimique à la température.

La TMC est calculée à l'aide de la formule :

$$T_k = \frac{\frac{H}{R}}{-\ln \frac{e^{-\frac{H}{RT_1}} + e^{-\frac{H}{RT_2}} + \dots + e^{-\frac{H}{RT_n}}}{n}}$$

T_k : température cinétique moyenne (en °K)

H : Énergie d'activation

(valeur standard : 83,144 kJ · mol⁻¹ selon 4)

R : constante universelle des gaz (0,008314 kJ · K⁻¹ · mol⁻¹)

T_n : température dans le n-ième intervalle de temps (en °K)

n : température dans le n-ième intervalle de temps (en °K)

Pour un médicament dont la durée de conservation est de 3 ans à une température de stockage maximale de 25 °C, le scénario suivant peut être décrit à l'aide du TMC :

Conservation du médicament pendant 1,5 an à 24 °C

- Conservation ultérieure pendant 1,5 an à 25 °C
- Administration ultérieure sur 24 heures avec une seringue chauffée à 30 °C (24 °C à température ambiante + 6 °C de réchauffement par le pousse-seringue)

Il en résulte une TMC de 24,52 °C. Cela signifie que le médicament, dans le scénario ci-dessus, est exposé pendant 3 ans au même stress thermique qu'un stockage à une température constante de 24,52 °C. Cette température est inférieure à la température maximale de stockage autorisée de 25 °C. Par conséquent, on peut supposer qu'un réchauffement à court terme à 30 °C n'a pas d'impact significatif sur la dégradation du médicament.

L'exemple montre que de légères augmentations de température jusqu'à 30 °C sur de courtes périodes allant jusqu'à 24 heures ne sont pas critiques pour les médicaments stables à température ambiante, à condition que le médicament ait été conservé aux températures de stockage spécifiées.

RÉFÉRENCES

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). Step 4 version dated 6 February 2003.
2. Haynes JD. Worldwide virtual temperatures for product stability testing. *J Pharm Sci.* 1971 Jun;60(6):927-9.
3. Taylor J. Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. *The Pharmaceutical Journal.* 2001 Jul 28;267:128-31.
4. Jenkins D, Cancel A, Layloff T. Mean kinetic temperature evaluations through simulated temperature excursions and risk assessment with oral dosage usage for health programs. *BMC Public Health.* 2022 Feb 14;22(1):300.
5. Ghimire P, Chandra Shrestha A, Pandey S. Guidelines on Stability Studies of Pharmaceutical Products and Shelf Life Estimation. *IJAPB.* 2020;6(1):15-23.
6. European Medicines Agency. Guideline on declaration of storage conditions. CPMP/QWP/609/96/Rev 2. London, Nov 2007.
7. Parra MA, Campanero MA, Sadaba B, Irigoyen A, Garcia-Lopez L, Fernandez-Reyes MJ et al. Effect of glucose concentration on the stability of daptomycin in peritoneal solutions. *Perit Dial Int.* 2013;33(4):458-61.
8. Peyro Saint Paul L, Albessard F, Gaillard C, Debruyne D, Ryckelynck J-P, Coquerel A et al. Daptomycin compatibility in peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int.* 2011;31(4):492-5.
9. Sanchez-Rubio Ferrandez J, Vazquez Sanchez R, Cordoba Diaz D, Cordoba Diaz M, Lozano Estevan MC, Molina Garcia T. Stability of daptomycin reconstituted vials and infusion solutions. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(2):107-10.
10. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf M-I. Thermal stability and storage of human insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11(11):CD015385.
11. Heeb RM, Stollhof B, Reichhold J, Thiesen J, Kramer I. Stability of Ready-to-Administer and Ready-to-Use Epinephrine and Norepinephrine Injection Solutions. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 2017;2(4).
12. Walker SE, Law S, Garland J, Fung E, Iazzetta J. Stability of norepinephrine solutions in normal saline and 5% dextrose in water. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(2):113-8.
13. Yadav V, Garapati S, Hingorani T, Ilitchev I, Akasapu PS, Soppimath K et al., inventors. Norepinephrine Compositions and Methods Therefor. Patent publication no.: WO 2018/140894, Patent application no.: PCT/US2018/015779.