

The  
**Pharmaceutical**  
*Post*

May / May 2023

## **Inhalation**

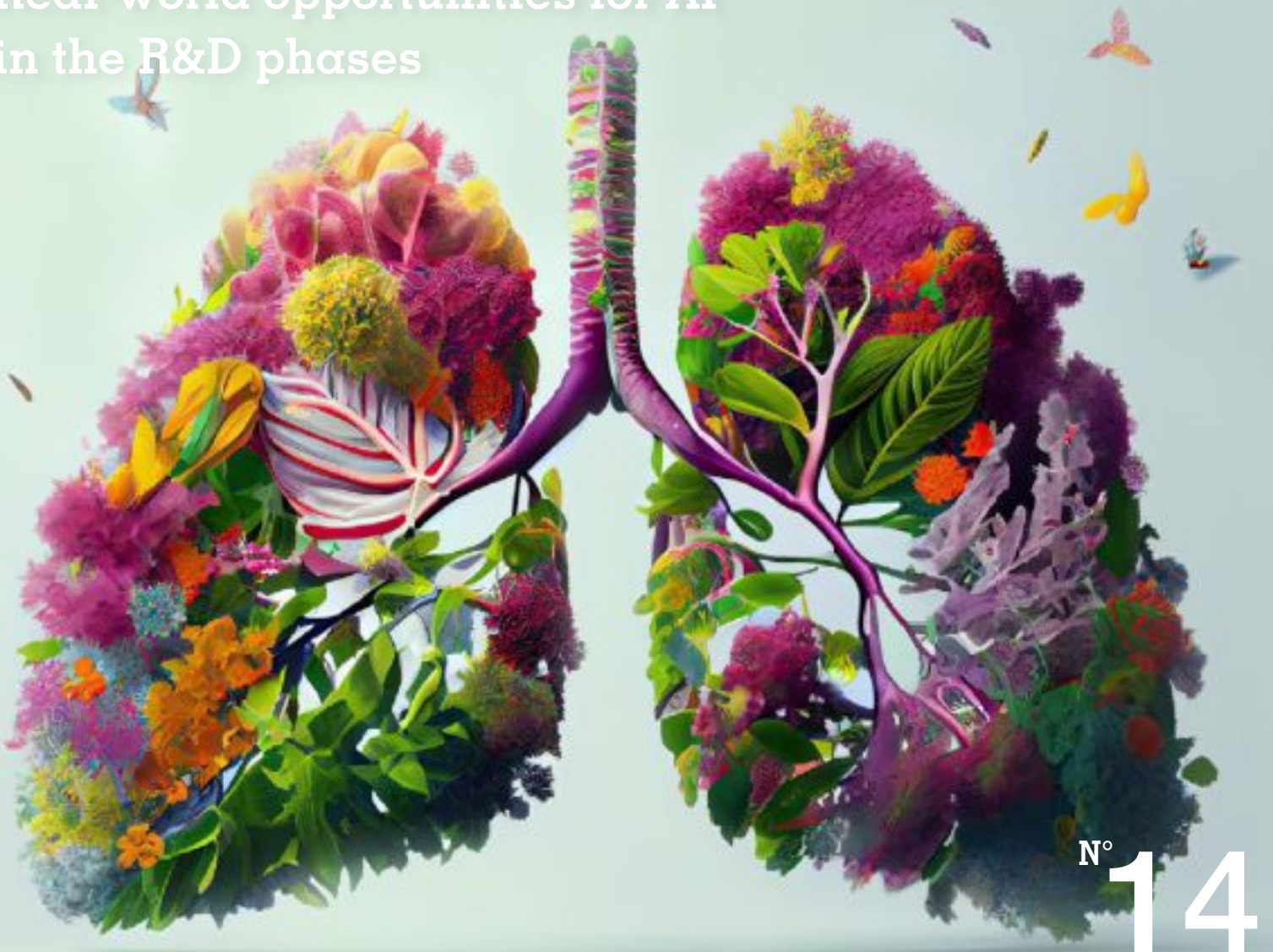
Sustainability:  
the challenge for the inhalation market

## **CDMOs**

A strong investment momentum

## **Artificial Intelligence**

Real-world opportunities for AI  
in the R&D phases



N°  
**14**

## TECHNOLOGIE ANTIMICROBIENNE MINÉRALE PROPRIÉTAIRE DE PYLOTE, LA SOLUTION EFFICACE ET SANS EFFET SECONDAIRE POUR PRÉVENIR LE RISQUE D'INFECTION MICROBIENNE DES DISPOSITIFS D'INHALATION

Le nettoyage et la désinfection en routine des dispositifs d'inhalation et des appareils respiratoires en cours d'utilisation sont nécessaires pour prévenir la contamination microbienne et assurer la sécurité des patients<sup>[1-3]</sup>. Selon la classification de Spaulding<sup>[4]</sup>, le matériel respiratoire est semi-invasif<sup>[2]</sup>. Il entre en contact avec de la peau non intacte ou des muqueuses et nécessite un nettoyage en profondeur suivi d'une désinfection complète et une stérilisation recommandée<sup>[2,5]</sup>. La contamination microbienne des dispositifs respiratoires, destinés à l'usage à domicile ou à l'hôpital, a été largement étudiée<sup>[6-15]</sup>. En effet, la colonisation et la contamination de la chambre d'inhalation, du bouchon de l'embout buccal des aérosols doseurs, des inhalateurs multidoses à poudre sèche, des inhalateurs sans propulsion, des masques nébuliseurs et des appareils de la pression positive continue des voies respiratoires est alarmante<sup>[6-17]</sup>. Leur utilisation prolongée expose au risque de contamination environnementale ou auto-infection<sup>[18]</sup>. Les prélèvements microbiologiques sur des dispositifs en cours d'utilisation ont montré une croissance microbienne des bactéries susceptibles et résistantes, des biofilms et des champignons<sup>[7,8,9,11, 12, 15-17]</sup>.

Le risque de contamination d'autres produits pharmaceutiques, liée au mode similaire d'utilisation, a aussi été démontrée lors de l'instillation des solutions ophtalmiques, notamment au niveau de l'embout<sup>[19]</sup>. Prévenir ces risques implique un cahier des charges très complexe alliant une efficacité « large spectre », une rémanence de l'efficacité à l'usage et l'absence d'effet secondaire. Les offres actuelles sont basées sur l'ajout de substances dont le mécanisme d'action est de migrer du matériau vers la formule, l'homme et l'environnement. La solution réside dans l'activation des dispositifs par une première mondiale basée sur la technologie minérale antimicrobienne de Pylote<sup>[20]</sup>.

### Prix Pharmapack 2022

Activated™ Rispharm™ est un exemple récent du succès de cette approche. Ce produit est le résultat du partenariat entre la société Berry Global (Etats-Unis) et Pylote (France), acteur clé de la chimie minérale industrielle cleantech<sup>[20,21]</sup>. Il s'agit du premier compte-gouttes antimicrobien multidose sur le marché pour la prévention des infections microbiennes oculaires chez le patient<sup>[20]</sup>. Ce produit a remporté le prix Pharmapack 2022 pour son emballage innovant destiné à améliorer la sécurité des patients, à réduire l'impact environnemental et à maîtriser les coûts induits par l'infection<sup>[20,21]</sup>. Le concept repose sur l'intégration de microsphères d'oxydes minérales dans le matériau pour acquérir une propriété auto-décontaminante avec une efficacité prouvée contre les bactéries, les virus et les champignons<sup>[22,23]</sup>. Cette technologie est développée et brevetée depuis la fabrication cleantech jusqu'à l'application par Pylote<sup>[24,25]</sup>. Il s'agit d'une innovation non ionique, non métallique et non nanométrique. Le mécanisme d'action utilise la génération d'espèces actives rapidement biodégradables<sup>[22,23,26,27]</sup>. Cette technologie est autorisée pour des applications parentérales, notamment par la Pharmacopée Européenne<sup>[22]</sup>. Les microsphères peuvent être intégrées dans des matériaux poreux et non poreux, y compris des dispositifs médicaux et pharmaceutiques, sans modification du procédé de fabrication. La technologie Pylote

a démontré une efficacité et une durabilité prouvée in vitro et in situ dans des conditions réelles d'utilisation<sup>[23]</sup>. L'activité antimicrobienne des microsphères s'exerce sans relargage<sup>[22, 26, 27]</sup>. Cette innovation est une mesure révolutionnaire sûre, certifiée selon l'ISO 10993, pour prévenir la contamination microbienne sans avoir recours aux produits chimiques agressifs ou autres méthodes de décontamination. Les avantages sont multiples et liés à une réduction de la consommation des ressources, à la diminution des coûts liés aux infections et à l'utilisation de solutions vertes, efficaces et sans effet secondaire<sup>[20,22,23]</sup>.

## PYLOTE'S PROPRIETARY ANTIMICROBIAL MINERAL TECHNOLOGY, THE EFFICIENT, SAFE AND RESPONSIBLE SOLUTION TO PREVENT MICROBIAL INFECTION OF INHALATION DEVICES

Routine cleaning and disinfection of in-use medical respiratory devices and equipment are necessary to prevent microbial contamination and secure patient safety<sup>[1-3]</sup>. According to Spaulding<sup>[4]</sup>, respiratory devices are classified as intermediate risk (semi-critical) because they come into contact with mucous membranes or non-intact skin<sup>[2,5]</sup>. They require thorough cleaning followed by high-level disinfection<sup>[2,5]</sup>. The microbial contamination of respiratory devices intended for home or hospital use to treat or prevent multiple diseases was extensively studied<sup>[6-15]</sup>. The colonization and contamination of spacer devices, mouthpieces of common-use pressurized metered dose inhalers (pMDI) canisters, dry powder inhalers (DPI), soft mist inhalers (SMI), nebulizers masks, chambers, and mouthpieces, and Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) are alarming<sup>[6-17]</sup>. The long-term use of these devices exposes them to the risk of contamination from the environment or auto-infection<sup>[18]</sup>. Microbial cultures taken from in-use devices showed microbial growth of susceptible and resistant bacteria, biofilm formation, and fungi<sup>[7,8,9,11, 12, 15-17]</sup>. Microbial contamination of other pharmaceutical products with a similar modality of use was demonstrated in a review of the dropper tip contamination of in-use ophthalmic solutions<sup>[19]</sup>. To prevent these risks implies a very complex specification combining a broad spectrum efficiency, a persistence of efficiency in use and the absence of side effects. Current offers are based on the addition of substances whose mechanism of action is to migrate from the material to the formula, human and the environment. The unique available solution to prevent microbial contamination is transforming critical parts or whole respiratory devices into self-decontaminating products using antimicrobial mineral technology. This technology is a green breakthrough innovation by Pylote (France), a key player in industrial Cleantech mineral chemistry<sup>[20]</sup>.

### Pharmapack Award 2022

Activated™ Rispharm™ is a recent example that represents the successful partnership between "Berry Global" (USA) and Pylote (France)<sup>[20,21]</sup>. It is the first-to-market multidose antimicrobial dropper to help prevent eye microbial infections in a patient<sup>[20]</sup>. This product won the Pharmapack 2022 award for innovative packaging that improves patient safety, reduces environmental impact and control the costs of infection<sup>[20,21]</sup>. The concept relies on integrating these oxide mineral microspheres in the material to acquire a self-decontaminating property with proven efficacy against bacteria, viruses, and fungi<sup>[22,23]</sup>. This antimicrobial mineral technology is developed and patented from cleantech production to application by Pylote<sup>[24,25]</sup>. It is a non-ionic, nonmetal, and not nanoparticles-based

innovation. The mechanism of action is based on rapidly biodegradable active molecules<sup>[22,23,26,27]</sup>. This technology is authorized, for parenteral administration, including the European Pharmacopeia<sup>[22]</sup>. The mineral microspheres can be integrated into porous and non-porous materials, including medical and pharmaceutical devices, without modification of the manufacturing process. Pylote technology is a demonstrated combination of efficiency and sustainability proven *in vitro* and *in situ* under real-life conditions<sup>[23]</sup>. The antimicrobial activity of oxide mineral microspheres is a unique non-release approach<sup>[22, 26, 27]</sup>. The technology is a breakthrough measure, certified according to ISO 10993, to prevent microbial contamination and secure patient safety without harsh chemicals or other decontamination methods. The advantages are attributable to lower resource use, reduce infections costs and the implementation of green, safe, efficient and environment-friendly solutions<sup>[25]</sup>.

## References

- O'Malley, C. A. (2015). Device cleaning and infection control in aerosol therapy. *Respiratory Care*, 60(6), 917-930.
- World Health Organization. (2016). Decontamination and reprocessing of medical devices for health-care facilities.
- World Health Organization. (2022). Decontamination and reprocessing of medical devices for health-care facilities: aide-memoire (No. WHO/UHL/IHS/IPC/2022.4). World Health Organization.
- Spaulding, E. H. (1968). Chemical disinfection of medical and surgical materials. *Disinfection, sterilization and prevention*, 517-531.
- Rutala, W. A., & Weber, D. J. (2008). *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities*, 2008.
- Vries, T. W. D., Rienstra, S. R., & Vorm, E. R. V. D. (2004). Bacterial contamination of inhalation chambers: results of a pilot study. *Journal of aerosol medicine*, 17(4), 354-356.
- Cohen, H. A., Cohen, Z., Pomeranz, A. S., Czitron, B., & Kahan, E. (2005). Bacterial contamination of spacer devices used by asthmatic children. *Journal of Asthma*, 42(3), 169-172.
- Shepherd, M. W., Hogan, M. B., Hayes, R., Flesher, S., & Gillette, C. (2022). Spacer microbial contamination and asthma outcomes: case series. *Journal of Asthma*, 59(4), 755-756.
- Borovina, L. R., Tremellen, K. E., Walker, M. P., Hawley, T. M., Horgan, A. R., Grant, G. D., & King, M. A. (2012). The microbial contamination of pressurised metered-dose inhalers anonymously sourced from the South-East Queensland Australia community population. *International Journal of Pharmacy Practice*, 20(2), 129-133.
- Tay, E. T., Needleman, J. P., & Avner, J. R. (2009). Nebulizer and spacer device maintenance in children with asthma. *Journal of Asthma*, 46(2), 153-155.
- Jarvis, S., Ind, P. W., Thomas, C., Goonesekera, S., Haffenden, R., Abdolrasouli, A., ... & Shiner, R. J. (2014). Microbial contamination of domiciliary nebulisers and clinical implications in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respiratory Research*, 1(1), e000018.
- Mabbott, F. A., Mullen, A. B., Smith, A., Smith, G., & Boyter, A. C. (2011). Qualitative analysis of microbial contamination of inhalers. *Journal of Hospital Infection*, 77(3), 277-278.
- Tabatabaai, S. A., Khanbabaee, G., Sadr, S., Farahbakhsh, N., Aghdam, M. K., Lorfolahzadeh, S., ... & Gorji, F. A. (2020). Microbial contamination of home nebulizers in children with cystic fibrosis and clinical implication on the number of pulmonary exacerbations. *BMC Pulmonary Medicine*, 20, 1-8.
- Grüssinger, M. (2013). Shared metered dose inhalers among multiple patients: can cross-contamination be avoided?. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(8), 434.
- Special Edition: Medication Safety Alert! April 3, 2020. Institute For Safe Medication Practices <https://ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-3-2020/covid-19>.
- Riquena, B., Monte, L. D. F. V., Lopes, A. J., Silva-Filho, L. V. R. F. D., Damaceno, N., Aquino, E. D. S., ... & Ribeiro, J. D. (2019). Microbiological contamination of nebulizers used by cystic fibrosis patients: an underestimated problem. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45.
- Blau, H., Mussaffi, H., Mei Zahav, M., Prais, D., Livne, M., Czitron, B. M., & Cohen, H. A. (2007). Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child: care, health and development*, 33(4), 491-495.
- Last, T. S., Winkler, T. E., Stemme, G., & Roxhed, N. (2022). Self-sealing MEMS spray-nozzles to prevent bacterial contamination of portable inhalers for aqueous drug delivery. *Biomedical Microdevices*, 24(3), 25.
- Iskandar, K., Marchin, L., Kodjikian, L., Rocher, M., & Roques, C. (2022). Highlighting the Microbial Contamination of the Dropper Tip and Cap of In-Use Eye Drops, the Associated Contributory Factors, and the Risk of Infection: A Past-30-Years Literature Review. *Pharmaceutics*, 14(10), 2176.
- The unique antimicrobial mineral technology by Pylote. <https://pylote.com/>
- Berry Global and Pylote wins prestigious packaging innovation award at Pharmapack. <https://www.berryglobal.com/en/news/articles/berry-global-and-pylote-win-prestigious-packaging-innovation-award-at-pharmapack>
- Feuillolay, C., Haddioui, L., Verelst, M., Furiga, A., Marchin, L., & Roques, C. (2018). Antimicrobial activity of metal oxide microspheres: an innovative process for Homogeneous incorporation into materials. *Journal of Applied microbiology*, 125(1), 45-55.
- Iskandar, K., Pecaistaings, S., LeGac, C., Salvatico, S., Feuillolay, C., Guittard, M., ... & Roques, C. (2023). Demonstrating the In Vitro and In Situ Antimicrobial Activity of Oxide Mineral Microspheres: An Innovative Technology to Be Incorporated into Porous and Nonporous Materials. *Pharmaceutics*, 15(4), 1261.
- Marchin, L. (2015a) Individualised inorganic particles. Patent WO2015170060(A1). Patent WO2015170060(A1). 2 November, 2015a.
- Marchin, L. (2015b) Use of materials incorporating microparticles for avoiding the proliferation of contaminants. Patent WO2015197992. 30 December, 2015b.
- Brown, G.E., Jr.; Henrich, V.; Casey, W.; Clark, D.; Eggleston; et al. Metal oxide surfaces and their interactions with aqueous solutions and microbial organisms. *Chem. Rev.* 1999, 99, 77-174.
- Applerot, G.; Lipovsky, A.; Dror, R.; Perkas, N.; Nitzan, Y.; Lubart, R.; Gedanken, A. Enhanced antibacterial activity of nanocrystalline ZnO due to increased ROS-mediated cell injury. *Adv. Funct. Mater.* 2009, 19, 842-852.