



**HAL**  
open science

# Implémentation de la guideline ICH Q3D au sein d'un site de production pharmaceutique

Amandine Grosso

► **To cite this version:**

Amandine Grosso. Implémentation de la guideline ICH Q3D au sein d'un site de production pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01977075

**HAL Id: dumas-01977075**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01977075>**

Submitted on 10 Jan 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 10 Décembre 2018

PAR

**Amandine GROSSO**

Née le 15 Janvier 1994 à GAP

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Implémentation de la guideline ICH  
Q3D au sein d'un site de production  
pharmaceutique**

### JURY :

Président : M. Alain NICOLAY

Chimie Analytique, Qualitologie et  
Nutrition

Membres : Mme Véronique ANDRIEU

Pharmacie Galénique,  
Pharmacotechnie Industrielle,  
Biopharmacie et Cosmétique

Mme Muriel DEMAEGDT

Pharmacien Responsable



## Enseignants de la Faculté

### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RAHTELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri Portugal
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET  
COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>
-------------------------------

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET  
COSMETIQUE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

<b>A.H.U</b>
--------------

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

<b>ENSEIGNANTS CONTRACTUELS</b>
---------------------------------

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

<b>DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE</b>
--

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

<b>PROFESSEURS</b>
--------------------

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE  
ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-  
MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,  
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>
-------------------------------

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE  
ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-  
RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,  
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

<b>A.H.U</b>
--------------

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES  
ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE  
CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORD

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES  
ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANCE  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA  
Mme Manon ROCHE

CHIMIE ORGANIQUE, PHARMACEUTIQUE,  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
M. Valérie MAHIOU-LEDDET  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L’OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORE
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L’ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE  
CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD  
Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU  
Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## Remerciements et dédicaces

*Je tiens à remercier Madame Véronique ANDRIEU pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, ainsi que Monsieur Alain NICOLAY, président du jury d'évaluation de celle-ci.*

*Mes remerciements s'adressent doublement à Muriel Demaegdt. Tout d'abord merci d'avoir rejoint mon jury de thèse, j'en suis très flattée. Merci ensuite de m'avoir mis le pied à l'étrier de la Qualité au cours du stage de 5<sup>ème</sup> année. Cette première expérience professionnelle m'aura énormément appris et marquée pour la suite.*

*Merci à l'équipe de SWI Ambarès en général et à Jean en particulier, pour avoir accepté de me donner ma chance en tant qu'apprentie. Merci à Magali de m'avoir si bien accueillie dans son service. Cette année d'alternance aura été riche en apprentissage, en émotions et en belles rencontres : Laure, Déborah, Cathy, Anne, Nelly, Cendrine, Cathy, Samira, Jordan... Je ne peux pas tous vous nommer ici, mais chacun d'entre vous aura contribué à la réussite de cette année. Merci !*

*Merci également au Master 2 RMQIS, à M. Tchoreloff comme à toute la promo, pour cette dernière année étudiante.*

*A mes parents, pour leur amour et la confiance inconditionnelle qu'ils me portent, j'adresse un immense « merci ». Sans votre soutien rien n'aurait été possible. Je vous aime.*

*A ma famille, la vraie comme la fausse (vous vous reconnaissez), pour avoir émaillé ces six années d'études de fêtes en tout genre. Vivement le prochain rassemblement !*

*A Marine, le plus merveilleux des binômes. Je crois qu'on ne pouvait pas rêver mieux, notre alliance était le mélange parfait de sérieux et de folie. La fac aurait été tellement plus ennuyeuse sans toi ! Même si nous n'avons plus de TP, j'espère que notre duo restera au top encore de très longues années.*

*A Séverine, à toutes nos discussions philosophiques et nos idées fumeuses. A ce weekend ski, où nous nous sommes découvert les mêmes goûts de mamies. A toutes nos prédictions, dont j'espère que quelques-unes se réaliseront,...*

*A la Team PUI, pour tous nos gâteaux et nos fous-rire à l'internat. Rachel, Audrey, Elisa, Marine, Celia, Valentine, merci d'avoir été aussi folles.*

# Table des matières

Liste des abréviations .....	17
Introduction: .....	19
Quelques Définitions Préalables .....	20
CHAPITRE I – La mise en œuvre de la guideline ICH Q3D .....	23
I. L’ICH – International Council of Harmonization <sup>[5]</sup> .....	23
1. Historique .....	23
2. Les membres fondateurs <sup>[6]</sup> .....	24
3. Les autres membres ICH <sup>[5]</sup> .....	26
4. Les différentes normes ICH <sup>[5]</sup> .....	27
II. Elaboration de l’ICH Q3D .....	29
1. La nécessité d’établir une ligne directrice harmonisée pour les impuretés métalliques 29	
<i>https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-fonctionnement-dun-ICP-MS- Source_fig10_257816226</i> .....	31
2. Rédaction de la guideline ICH Q3D <sup>[5]</sup> .....	34
III. Implémentation de l’ICH Q3D .....	37
1. En Europe <sup>[15],[16],[17]</sup> .....	37
2. Aux US <sup>[18]</sup> .....	39
3. Au Japon .....	39
IV. Les bénéfices attendus de l’ICHQ3D .....	40
CHAPITRE II : Description d’ICH Q3D, la guideline relative aux Impuretés Élémentaires <sup>[1]</sup> .....	41
I. Introduction .....	41
II. Le champ d’application .....	42
III. Evaluation des données de toxicités des Impuretés Élémentaires potentielles.....	42
IV. Classification des Impuretés Élémentaires. ....	43
V. Analyse de risque et maîtrise des impuretés élémentaires. ....	43
VI. Contrôle des Impuretés Élémentaires .....	43
VII. Conversion de la « <i>Permitted Daily Exposure</i> » en « <i>Maximum Permitted Concentration</i> ». ....	44
VIII. Autres considérations relatives à la Spéciation. <sup>[19]</sup> .....	45
IX. Méthode d’Analyse.....	46

X.	Gestion du cycle de vie .....	46
XI.	Glossaire .....	46
XII.	Les Annexes .....	47
1.	Annexe 1 .....	47
	L'annexe 1 présente la méthode utilisée par les experts pour calculer les PDE. Nous y reviendrons plus en détails dans le chapitre III de la présente thèse.....	47
2.	Annexe 2 .....	47
3.	Annexe 3 .....	47
4.	Annexe 4 .....	47
XIII.	Relation avec les autres guidelines ICH .....	48
1.	ICH Q8 « <i>Pharmaceutical Development</i> » <sup>[20]</sup> .....	48
2.	ICH Q9 « <i>Quality Risk Management</i> » <sup>[21]</sup> .....	48
3.	ICH Q10 « <i>Pharmaceutical Quality System</i> » <sup>[22]</sup> .....	49
CHAPITRE III : Les trois grandes notions définies par la guideline ICH Q3D <sup>[1]</sup> .....		51
I.	Classification des Impuretés Elémentaires.....	51
1.	Définitions .....	51
2.	Classe 1 .....	52
3.	Classe 2 .....	55
4.	Classe 3 .....	59
5.	Autres <sup>[1]</sup> .....	62
6.	Impuretés Elémentaires à considérer lors de l'analyse de risque .....	62
II.	Détermination des limites d'exposition en Impuretés Elémentaires.....	64
1.	Etablissement de la PDE par le groupe d'experts.....	64
2.	Concentration Maximale Admissible en Impuretés Elémentaires. ....	66
2.1.	Option 1 – Calcul de la Concentration Maximale Admissible pour les composants d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes.....	67
2.3.	Option 2b – Calcul des Concentrations Maximales Admissibles pour des composants dont la proportion dans les produits pharmaceutiques est considérée. ....	74
2.4.	Option 3 – Analyse du produit fini. ....	79
III.	L'analyse de risque .....	81
1.	Choix de l'approche.....	84
2.	Identifier les Impuretés Elémentaires potentielles présentes dans le médicament. ...	87
3.	Analyser trois lots représentatifs .....	88

4. Calculer la Concentration Maximale Admissible en Impuretés Élémentaire ou « <i>Maximum Permitted Concentration</i> ».....	88
5. Comparer les résultats d’analyses aux « <i>Maximum Permitted Concentrations</i> » .....	89
6. Résultats de l’Analyse de risque.....	89
7. Résumer et Documenter l’analyse de risque .....	93
8. Revue de l’analyse de risque .....	93
CHAPITRE IV – Mise en pratique : Mise en place des Analyses de risque sur un site de production pharmaceutique.....	95
I. Préalable .....	95
II. Exemple du médicament ALPHA® (PrincipeActifA), 75 mg, comprimé pelliculé.....	95
1. Présentation du médicament ALPHA®.....	95
2. Identifier les Impuretés Élémentaires potentiellement présentes dans le médicament.	96
3. Analyse de trois lots représentatifs du médicament ALPHA®.....	99
4. Calcul de la Concentration Maximale Admissible en IE par gramme de médicament ALPHA® .....	105
5. Comparaison des résultats d’analyse aux « <i>Maximum Permitted Concentrations</i> ».....	107
6. Conclusion de l’analyse de risque .....	110
III. Exemple du médicament BETA® (PrincipeActifB / PrincipeActifC), 48 mg / 5 mg, comprimé enrobé.....	110
1. Présentation du médicament BETA® .....	110
2. Identifier les Impuretés Élémentaires potentiellement présentes dans le médicament.	111
3. Rechercher les 24 impuretés élémentaires dans trois lots représentatifs du médicament BETA®.....	112
3.2. Analyse de trois lots représentatifs du médicament BETA® .....	115
4. Calcul de la Concentration Maximale Admissible .....	115
5. Comparaison des résultats d’analyses aux « <i>Maximum Permitted Concentrations</i> » .....	117
7. Conclusion de l’analyse de risque .....	120
Discussion et Conclusion .....	123
Bibliographie.....	125
Annexes.....	130
1. Annexe I – Comparaison entre le chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée Européenne et l’ICH Q3D .....	130
2. Annexe II – Les PDE selon les différentes voies d’administration.....	133

3. Annexe III – Certificat d’analyse du médicament ALPHA® .....	134
4. Annexe IV – Certificat d’analyse du médicament BETA® .....	135
Serment de Galien .....	136

## **Liste des figures**

Figure 1 - Tableau périodique des éléments et les 24 impuretés élémentaires .....	22
Figure 2 - Schéma de principe de l'ICP/MS .....	31
Figure 3 - Principe de l'analyse de risque défini par l'ICH Q9.....	49
Figure 4 - Calcul des concentrations admissibles selon l'approche choisie .....	67
Figure 5 - Déroulement de l'analyse de risque .....	83
Figure 6- Les sources d'Impuretés Élémentaires à considérer – Approche Produit fini .....	84
Figure 7- Les sources d'Impuretés Élémentaires à considérer - Approche Composant.....	85
Figure 8 - Résultats de l'analyse de risques.....	90
Figure 9- Life-cycle approach to Control Strategy .....	94
Figure 10 - Relation entre Entité Chimique et Impureté Élémentaire.....	97

## Liste des tableaux

Table 1 - Etapes de rédaction d'une norme ICH.....	34
Table 2 - Le mercure et les principaux composés mercuriels .....	45
Table 3 - Recommandation des Impuretés Élémentaires à considérer dans l'Analyse de risque .....	63
Table 4 - Composition du médicament LAMBDA®.....	68
Table 5 – Impuretés Élémentaires d'intérêt – Exemple – Option 1 .....	69
Table 6 – Impuretés élémentaires et leur PDE – Exemple – Option 1.....	69
Table 7 – Calcul des « Maximum Permitted Concentration » – Exemple – Option 1.....	70
Table 8 – Calcul de la Prise Journalière Maximale – Exemple – Option 1 .....	71
Table 9 – Impuretés Élémentaires et leur PDE – Exemple – Option 2a .....	72
Table 10 – Calcul des « Maximum Permitted Concentration » – Exemple – Option 2a .....	73
Table 11 – Calcul de la Prise Journalière Maximale – Exemple – Option 2a.....	74
Table 12 – Concentrations en Impuretés Élémentaires dans chaque composant du médicament LAMBDA – Exemple – Option 2b .....	76
Table 13 - Composition du médicament LAMBDA®.....	77
Table 14 – Calcul de la Prise journalière totale en Impuretés Élémentaires due à la prise du médicament LAMBDA – Exemple – Option 2b.....	78
Table 15 – Calcul des "Maximum Permitted Concentration" – Exemple – Option 3.....	79
Table 16 – Calcul de la Prise Journalière Maximale en impuretés élémentaires – Exemple – Option 3.....	80
Table 17 - Exemple d'identification d'IE potentielles dans le médicament .....	87
Table 18 - Composition du médicament ALPHA®.....	96
Table 19 - Potentiel d'inclusion d'impuretés élémentaires dans le médicament par le biais du conditionnement primaire.....	98
Table 20 - Fournisseurs des matières premières entrant dans la composition du médicament ALPHA®.....	101
Table 21 - Composition des trois lots représentatifs du médicament ALPHA® .....	103
Table 22 - Composition du médicament BETA ®.....	111
Table 23 - Composants du médicament BETA® et fournisseurs associés .....	113
Table 24 - Détail des trois lots représentatifs du médicament BETA®.....	114

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BIO : *Biotechnology Innovation Organization*

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CBER : *Center for Biological Evaluation and Research*

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CDSCO : *Central Drugs Standard Control Organization*

CE : Commission Européenne

CECMED : *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Medicos*

CHMP : *Comittee for Medicinal Products for Human Use*

COFEPRIS : *Comision Federal para la Proteccion contra Riesgos Sanitarios*

CTD : *Common Technical Document*

EDQM : *European Directorate for the Quality of Medicines*

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EFTA : *European Free Trade Association*

EMA ou EMEA : *European Medicines Agency*

EWG : *Expert Working Group*

FDA : *Food and Drug Administration*

IARC : *International Agency for Research on Cancer*

IGBA : *International Generic and Biosimilar Medicines Association*

ICH : *The International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

ICP/MS : *Inductively coupled plasma/ mass spectrometry*, ou spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

IPEC : *International Pharmaceutical Excipient Council*

JPMA : *Japan Pharmaceutical Manufacturers Associations*

LO(A)EL : *Lowest Observed (Adverse) Effect Level*

MHLW : *Ministry of Health, Labour and Welfare*

NOAEL : *No-Observed Adverse Effect Level*

NOEL : *No-Observed Effect Level*

PDE : *Permitted Daily Exposure*

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

PhRMA : *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

PIC/S : *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

PPM : Partie par million ( $10^{-6}$ )

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

USP : *United States Pharmacopoeia*

WHO : *World Health Organisation*

WSMI : World Self-Medication Industry

## **Introduction:**

Les Impuretés Élémentaires (IE) sont des traces d'éléments métalliques potentiellement présents dans les médicaments.

Ces Impuretés peuvent provenir des différentes étapes du procédé de fabrication du médicament, tant par le biais des équipements que par celui des matières premières utilisées. Les Impuretés Élémentaires n'apportent aucun bénéfice pour la santé humaine – elles peuvent même, pour certaines, être préjudiciables à des concentrations élevées.

Afin de garantir la protection de la santé Publique, la guideline ICH Q3D relative aux Impuretés Élémentaires, « *Guideline for Elemental Impurities* » en anglais, impose des teneurs limites en impuretés élémentaires dans les médicaments.

La guideline, applicable dès juin 2016 pour les nouveaux médicaments nécessitant une nouvelle AMM et décembre 2017 pour les médicaments ayant déjà une AMM, est un sujet d'actualité qui impose de nombreux défis à l'industrie pharmaceutique.

La guideline ICH Q3D s'articule autour de trois grands axes. Le premier consiste à établir une classification des impuretés élémentaires basée sur leur toxicité et leur probabilité d'occurrence dans le médicament. Le deuxième axe définit un « *Permitted Daily Exposure* », c'est-à-dire une exposition journalière limite pour chacune des impuretés élémentaires d'intérêt.

Enfin, la directive introduit la notion d'analyse de risque afin de maîtriser la teneur en impuretés élémentaires dans les médicaments. L'objectif de cette approche basée sur le risque est de garantir la sécurité des patients.

Dans cette thèse, nous nous attacherons tout d'abord au contexte réglementaire ayant conduit à la rédaction d'ICH Q3D et reviendrons plus précisément sur son contenu. Nous déroulerons ensuite une analyse de risque ICHQ3D en nous appuyant sur des exemples concrets.

## Quelques Définitions Préalables

### **Les Impuretés Élémentaires.**

La présente thèse a pour sujet la guideline ICH Q3D <sup>[1]</sup>, laquelle définit les exigences concernant les impuretés élémentaires. Avant de poursuivre sur le sujet, il paraît primordial de donner une définition plus précise du terme « Impureté Élémentaire. »

La notion d'Impuretés Élémentaires supplante celle des métaux lourds, dont la définition même est relativement mal déterminée.

En chimie, un métal est un matériau affichant un éclat particulier, étant bon conducteur de chaleur et d'électricité. Le métal possède des caractéristiques de malléabilité et se combine avec d'autres métaux pour former des alliages <sup>[2]</sup>. Il existe également des éléments dont les propriétés sont intermédiaires entre celles de métaux et des non-métaux : il s'agit des métalloïdes.

On appelle généralement « métaux lourds » les éléments métalliques naturels (métaux et/ou métalloïdes) caractérisés par une masse volumique élevée, c'est-à-dire supérieur à 5 grammes par cm<sup>3</sup>. Quarante et un métaux, ainsi que cinq métalloïdes, répondent à ce critère.

L'appellation « métaux lourds » reste néanmoins un terme qui n'a aucun fondement scientifique. Par confusion, un métal lourd est un toxique pour l'homme ou pour l'environnement. Mais la discussion porte sur le fait que certains métaux très toxiques ne sont pas particulièrement lourds (le zinc, par exemple), tandis que certains éléments toxiques ne sont pas des métaux à proprement parler (comme l'arsenic, qui est un métalloïde).

En 2000, l'Europe propose une définition applicable au droit européen : « Métal lourd désigne tout composé d'antimoine, d'arsenic, de cadmium, de chrome, de cuivre, de plomb, de mercure, de nickel, de sélénium, de tellure, de thallium et d'étain, ainsi que ces matériaux sous forme métallique, pour autant qu'ils soient classés comme substances dangereuse. » <sup>[3]</sup>. Une telle définition sert notamment dans le domaine environnemental (déchets). <sup>[3]</sup>

Dans le secteur pharmaceutique, le test des « Métaux Lourds » décrit aux Pharmacopées <sup>[4]</sup> a permis pendant de nombreuses années le contrôle des métaux suivants : « plomb, cuivre, argent, mercure, cadmium, bismuth, ruthénium, or, platine, palladium, vanadium, arsenic, antimoine, étain et molybdène »

Mais il s'avère, au fil du temps, que la recherche de métaux lourds dans les médicaments devient trop limitée, trop restrictive. Comme nous l'avons précédemment évoqué, certains éléments

toxiques ne sont pas des métaux « lourds », ni même des « métaux » dans le sens chimique du terme.

La notion d'Impuretés Élémentaires présente cet avantage de couvrir un spectre d'éléments bien plus large que le seul spectre des métaux lourds. Elle comprend tous les éléments métalliques du tableau périodique susceptibles de se retrouver dans les médicaments et qui n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient.

Selon l'ICH Q3D, les impuretés élémentaires peuvent être « présentes dans les produits pharmaceutiques » par le biais de « plusieurs sources ; il peut s'agir de catalyseurs résiduels ajoutés intentionnellement au cours de la synthèse », elles peuvent provenir « d'interaction avec l'équipement de production ou le contenant », ou parce qu'elles sont présentes « dans les composants du produit pharmaceutique »

Ainsi, la notion d'Impuretés Élémentaires englobe 24 éléments parmi les éléments du tableau périodique des éléments :

Antimoine (Sb)	Etain (Sn)	Palladium (Pd)
Argent (Ag)	Iridium (Ir)	Platine (Pt)
Arsenic (As)	Lithium (Li)	Plomb (Pb)
Baryum (Ba)	Mercure (Hg)	Rhodium (Rh)
Cadmium (Cd)	Molybdène (Mo)	Ruthenium (Ru)
Chromium (Cr)	Nickel (Ni)	Selenium (Se)
Cobalt (Co)	Or (Au)	Thallium (Tl)
Cuivre (Cu)	Osmium (Os)	Vanadium (V)

Dans la présente thèse, les impuretés élémentaires pourront être citées par les initiales « IE » ou mentionnées comme « impuretés ».

Periodic Table Of Elements																										
1 <b>H</b> Hydrogène																	2 <b>He</b> Hélium									
3 <b>Li</b> Lithium	4 <b>Be</b> Béryllium											5 <b>B</b> Bore	6 <b>C</b> Carbone	7 <b>N</b> Azote	8 <b>O</b> Oxygène	9 <b>F</b> Fluor	10 <b>Ne</b> Neon									
11 <b>Na</b> Sodium	12 <b>Mg</b> Magnésium											13 <b>Al</b> Aluminium	14 <b>Si</b> Silicium	15 <b>P</b> Phosphore	16 <b>S</b> Sulfure	17 <b>Cl</b> Chlore	18 <b>Ar</b> Argon									
19 <b>K</b> Potassium	20 <b>Ca</b> Calcium	21 <b>Sc</b> Scandium	22 <b>Ti</b> Titane	23 <b>V</b> Vanadium	24 <b>Cr</b> Chrome	25 <b>Mn</b> Manganèse	26 <b>Fe</b> Fer	27 <b>Co</b> Cobalt	28 <b>Ni</b> Nickel	29 <b>Cu</b> Cuivre	30 <b>Zn</b> Zinc	31 <b>Ga</b> Gallium	32 <b>Ge</b> Germanium	33 <b>As</b> Arsenic	34 <b>Se</b> Sélénium	35 <b>Br</b> Brome	36 <b>Kr</b> Krypton									
37 <b>Rb</b> Rubidium	38 <b>Sr</b> Strontium	39 <b>Y</b> 88,906 Yttrium	40 <b>Zr</b> Zirconium	41 <b>Nb</b> Niobium	42 <b>Mo</b> Molybdène	43 <b>Tc</b> Technétium	44 <b>Ru</b> Ruthénium	45 <b>Rh</b> Rhodium	46 <b>Pd</b> Palladium	47 <b>Ag</b> Argent	48 <b>Cd</b> Cadmium	49 <b>In</b> Indium	50 <b>Sn</b> Étain	51 <b>Sb</b> Antimoine	52 <b>Te</b> Tellure	53 <b>I</b> Iode	54 <b>Xe</b> Xénon									
55 <b>Cs</b> Césium	56 <b>Ba</b> Baryum											72 <b>Hf</b> Hafnium	73 <b>Ta</b> Tantalum	74 <b>W</b> Wolfram	75 <b>Re</b> Rhenium	76 <b>Os</b> Osmium	77 <b>Ir</b> Iridium	78 <b>Pt</b> Platine	79 <b>Au</b> Or	80 <b>Hg</b> Mercure	81 <b>Tl</b> Thallium	82 <b>Pb</b> Plomb	83 <b>Bi</b> Bismuth	84 <b>Po</b> Polonium	85 <b>At</b> Astatin	86 <b>Rn</b> Radon
87 <b>Fr</b> Francium	88 <b>Ra</b> Radium											104 <b>Rf</b> Rutherfordium	105 <b>Db</b> Dubnium	106 <b>Sg</b> Seaborgium	107 <b>Bh</b> Bohrium	108 <b>Hs</b> Hassium	109 <b>Mt</b> Meitnerium	110 <b>Uum</b> Ununnilium	111 <b>Uuu</b> Ununnilium	112 <b>Uub</b> Unbibium	Gas Liquid Solid					

Figure 1 - Tableau périodique des éléments et les 24 impuretés élémentaires

# **CHAPITRE I – La mise en œuvre de la guideline ICH Q3D**

## **I. L'ICH – International Council of Harmonization <sup>[5]</sup>**

« *The International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* », ou ICH, est né en 1990 d'une rencontre entre les autorités de santé et les représentants des industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des USA. La discussion porte sur les contraintes techniques et scientifiques relatives à la disponibilité des médicaments sur le marché.

La création de l'ICH répond au besoin d'établir une harmonisation mondiale des différentes exigences réglementaires, afin d'optimiser l'enregistrement de médicaments par les différentes autorités de tutelle.

L'ICH est basé à Genève, en Suisse.

### 1. Historique

Les différentes tragédies médicamenteuses survenues au niveau mondial ont contribué à la formation des différentes autorités de tutelle à travers le monde.

Au fil des années, les exigences réglementaires s'appliquent de plus en plus strictement quant à l'évaluation des médicaments : évaluation de sa sécurité, de sa qualité et de son efficacité. Toutes ces exigences ont trouvé naissance à la suite d'un problème de santé publique.

- En France, les années 1980 sont le théâtre de l'affaire du sang contaminé. Plusieurs centaines de malades ont été contaminés par le sida ou l'hépatite C lors de transfusions sanguines. Les pouvoirs publics sont alors pointés du doigt, car ils n'auraient pas su prendre les mesures nécessaires pour protéger la population.

Deux nécessités émergent de la situation :

- La sécurité sanitaire doit être séparée de toute considération purement économique
- Les décisions relatives à la sécurité sanitaire doivent être prises en toute indépendance.

Aussi l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) est-elle créée en 1998. Ses missions consistent à évaluer le médicament et contrôler les industries pharmaceutiques. Le contrôle devient totalement indépendant des activités de production.

Le premier mai 2012, l'AFSSAPS laisse place à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

- Plus généralement en Europe, cette prise de conscience s'est faite à la suite de la tragédie du Thalidomide, à la fin des années 1950.
- Aux Etats-Unis, dans les années 1930, une erreur dans la composition d'un sirop, l'Elixir Sulfanilamide, fut à l'origine de la mort de plus de cent personnes. Suite à cela, les pouvoirs de la FDA furent renforcés, garantissant un contrôle plus sévère des médicaments afin de protéger la santé publique. L'agence telle que nous la connaissons aujourd'hui s'est bâtie sur ce drame.
- Au Japon, dès les années 1950, l'autorité de tutelle exige que tous les médicaments soient enregistrés préalablement à leur vente.

Les années 1960 et 1970 ont vu fleurir diverses lois, réglementations et exigences relatives aux médicaments dans les différentes régions du monde.

Dans le même temps, le marché du médicament devient international. Il devient difficile de satisfaire aux exigences réglementaires de chaque pays quand les besoins de santé impliquent un délai de mise sur le marché minimal à travers le monde.

Le besoin d'aligner les réglementations entre les pays devient la mission principale de l'ICH.

## 2. Les membres fondateurs <sup>[6]</sup>

L'ICH regroupe dix-sept pays, lesquels représentent 90% du chiffre d'affaire annuel de l'industrie pharmaceutique.

Mais l'ICH a d'abord été formée de six entités principales que sont les six membres fondateurs.

Les trois régions ICH (Europe, Etats-Unis et Japon) sont en effet chacune représentées par :

- une entité réglementaire
- une organisation internationale de l'industrie pharmaceutique.

- En Europe



La Commission Européenne

La Commission Européenne représente les vingt-huit pays de l'Union Européenne.

Concernant la santé publique, l'objectif est de permettre la libre circulation des médicaments à travers l'Union, par le biais d'un marché unique. De fait, la CE prend les décisions concernant la mise sur le marché européen, en se basant sur les recommandations scientifiques fournies par l'EMA (*European Medicines Agency*). Ces données scientifiques et techniques proviennent d'un comité dépendant de l'EMA, le CHMP (*Comitte for Medicinal Products for Human Use*).



The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)<sup>[7]</sup>

Basée à Bruxelles l'EFPIA représente l'industrie pharmaceutique établie en Europe. Elle compte dans ses rangs pas moins de trente-trois associations nationales et quarante représentants des industries pharmaceutiques majeures.

- Aux Etats-Unis



US Food and Drug Administration (FDA)<sup>[8]</sup>

L'Agence est responsable – entre autres – de l'enregistrement de tous les médicaments pour le marché US. Son spectre d'action englobe les médicaments, les dispositifs médicaux, les radio-pharmaceutiques, les vaccins, les produits dérivés du sang, les biotechnologies et les produits cosmétiques. Les départements de la FDA consacrés à l'ICH sont ceux de recherche et d'évaluation : *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* et *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*.



Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)<sup>[9]</sup>

Le PhRMA rassemble les industries de recherche des US parmi les plus innovantes du secteur biopharmaceutique. Les industries adhérentes à l'association se consacrent à la recherche, au développement et à la fabrication de médicaments.

Etablie à Washington D.C, le PhRMA officie aux US et à travers le monde afin de promouvoir la découverte et le développement de médecines innovantes.

- Au Japon



Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW)

Le MHLW est l'autorité compétente qui encadre les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques au Japon.



The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) <sup>[10]</sup>

La JPMA est une association de 72 entreprises orientées vers la recherche pharmaceutique. La mission de l'organisation est de promouvoir la santé mondiale, par le biais de l'innovation et du développement des industries pharmaceutiques.

En collaborant avec le PhRMA et l'EFPIA, le JPMA joue un rôle dans l'organisation ICH et l'harmonisation internationale des exigences pharmaceutiques.

### 3. Les autres membres ICH <sup>[5]</sup>

D'autres entités ont rejoint les membres fondateurs de l'ICH au fil des ans. Parmi ces nouveaux membres, nous retrouvons les autorités compétentes du Canada, de la Suisse, du Brésil, de la République de Corée, de Singapour, de la Chine et de Taiwan.

Quant aux entités industrielles ayant rejoints les membres ICH, il s'agit de :

- La BIO, *Biotechnology Innovation Organization*, qui représente les entreprises dédiées aux biotechnologies à travers les Etats Unis.
- l'IGBA, *International Generic and Biosimilar Medicines Association*, association destinée à promouvoir à travers le monde les médicaments génériques et les bio similaires.
- La WSMI, *World Self-Medication Industry*, qui regroupe les fabricants et les distributeurs de médicaments non-soumis à prescription à travers le monde.

- Les membres observateurs.

Les membres observateurs de l'ICH n'ont pas la possibilité de voter, mais ils font vivre la relation entre l'ICH et les pays non ICH. On compte parmi les membres observateurs :

- The WHO (*World Health Organisation*) : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- Les autorités administratives ou législatives de plusieurs pays : le CDSCO pour l'Inde, le CECMED pour Cuba, le COFEPRIS pour le Mexique, ...
- Différentes organisations impactées par les guidelines ICH, parmi lesquelles l'EDQM, l'IPEC, le PIC/S, ...

#### 4. Les différentes normes ICH <sup>[5]</sup>

L'harmonisation se traduit par la rédaction de normes directrices, établies conjointement par des experts réglementaires et industriels. Les normes ICH se divisent en quatre catégories principales, lesquelles sont représentées par les lettres suivantes :

- **Q** : normes relatives à la Qualité (*Quality*)
- **E** : normes relatives à l'efficacité (*Efficiency*)
- **S** : normes relatives à la sécurité (*Safety*)
- **M** : normes multidisciplinaires (*Multidisciplinary*)

La catégorie Q (*Quality*) contient actuellement douze items qui balayent un large spectre de l'Assurance de la Qualité.

- Q1 : Etudes de stabilité
- Q2 : Validation analytique
- Q3 : Impuretés
- Q5 : Qualité des produits biotechnologiques
- Q6 : Spécifications
- Q7 : Bonnes pratiques de fabrication
- Q8 : Développement Pharmaceutique
- Q9 : Management du risque qualité
- Q10 : Système qualité pharmaceutique
- Q11 : Développement et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques)

- Q12 : Gestion du cycle de vie du médicament

Les quatre normes ICH Q3 relatives aux impuretés sont les suivantes :

- Q3A « Impurities in New Drug Substances ».

La présente guideline ICH établit des recommandations pour la caractérisation et la qualification des impuretés dans les nouvelles substances actives produites par synthèse chimique. Le terme « nouvelle substance active » englobe toute molécule d'intérêt thérapeutique (molécule, entité chimique, sels, ...) qui n'a pas été enregistré auprès des autorités compétentes des Etats Membres.

La guideline s'intéresse aux impuretés inorganiques, organiques et les solvants résiduels, mais exclue tous les contaminants qui devraient être maîtrisés par l'application des BPF.

- Q3B « Impurities in New Drug Products ».

La guideline ICH Q3B complète la guideline ICH Q3A précédemment citée. La guideline s'intéresse aux impuretés dans les nouveaux produits médicamenteux : c'est-à-dire les impuretés classées comme produits de dégradations ou produits résultants d'une interaction avec un excipient et/ou le contenant.

- Q3C « Impurities: Guideline for Residual Solvents ».

L'objectif de cette guideline est d'assurer la sécurité des patients en recommandant des niveaux acceptables de solvants résiduels dans les médicaments. La présente norme établit les teneurs limites de solvants résiduels dans les médicaments en se basant sur l'évaluation des données de sécurité.

- Q3D « Guideline for Elemental Impurities ».

La guideline ICH Q3D s'attache à limiter le niveau d'impuretés élémentaires dans les médicaments, en introduisant la notion de seuil limite d'exposition et d'analyse de risque.

## II. Elaboration de l'ICH Q3D

### 1. La nécessité d'établir une ligne directrice harmonisée pour les impuretés métalliques

En 2008, l'ICH se réunit à Bruxelles. Le besoin d'une ligne directrice harmonisée pour les impuretés métalliques est alors évoqué entre les experts.

Le contexte qui amène à cette constatation est le suivant :

#### *1.1. Un besoin de santé publique*

Les médicaments mis à disposition sur le marché doivent satisfaire les attentes en termes de qualité, d'efficacité, mais aussi et surtout de *sécurité* pour les consommateurs. Nous l'avons vu, les impuretés élémentaires ne sont pas bénéfiques pour la santé humaine – certaines d'entre elles sont des toxiques avérés pour l'homme. Dans cette optique, il paraissait crucial de limiter les teneurs en éléments métalliques dans les produits médicamenteux.

#### *1.2. Le test « Métaux Lourds » des pharmacopées devenu obsolète <sup>[4]</sup>*

- Le test des « Métaux Lourds »

Historiquement, le contrôle en routine des impuretés métalliques se basait sur les exigences du chapitre « Métaux lourds » des pharmacopées. (Chapitre 2.4.8 pour la Ph. Eur. et le Chapitre Général <231> *Heavy Metals* pour l'USP). La méthode décrite n'a guère connu de mises à jour depuis une cinquantaine d'année.

Huit différents essais sont décrits au chapitre 2.4.8. de la Pharmacopée Européenne. Ils sont numérotés de A à H.

- Principe général.

Les métaux lourds détectés par les différents essais décrits dans le chapitre 2.4.8 sont ceux qui précipitent à pH 3,5 sous forme de sulfures colorés : plomb, cuivre, argent, mercure, cadmium, bismuth, ruthénium, or, platine, palladium, vanadium, arsenic, antimoine, étain et molybdène, sous l'effet d'un réactif.

Le réactif utilisé est le thioacétamide R. Il est ajouté à la solution à examiner, dont le pH est amené à la valeur de pH 3,5 par le biais d'une solution tampon. Dans le même temps, le thioacétamide R est ajouté à une solution témoin, qui contient une quantité connue de Plomb.

La comparaison visuelle est effectuée avec le témoin. De fait, la teneur totale en métaux lourds est exprimée en « plomb », bien que différents métaux lourds soient testés. La coloration brune éventuelle de la solution à examiner ne doit pas être plus intense que celle de la solution témoin. Il s'agit d'une méthode colorimétrique, avec une interprétation des résultats *visuelle*. De fait, le résultat de l'essai peut être difficile à évaluer.

Les méthodes A et B reposent sur l'utilisation d'eau ou de solvant organique. Ils sont seulement applicables aux substances à examiner solubles dans ces conditions. L'intensité de coloration de la solution peut être trop importante pour être interprétable. Dans ces conditions, il s'agit d'utiliser une filtration et de comparer les membranes filtrantes. Ces essais par filtration ne sont applicables que si l'on démontre que le filtre n'interfère pas sur la précipitation des sulfures sous l'effet du réactif thioacétamide R.

Les méthodes C, D, F et G font intervenir une minéralisation préalable. La minéralisation se réalise par calcination. On les utilise lorsque les autres méthodes ne sont pas applicables, par exemple dans le cas d'une solubilité trop faible. Les essais C et D manquent de robustesse, car certains métaux lourds se volatilisent lors de la minéralisation. Les essais F et G reposent sur une minéralisation par voie humide. Néanmoins, l'essai F est long à réaliser ; l'essai G, dont le principe consiste en une minéralisation assistée par micro-ondes, est plus rapide.

L'essai H, quant à lui, repose sur la dissolution des substances à examiner dans un mélange eau-solvant organique, dans un solvant organique ou dans le mélange de plusieurs solvants organiques. Ce principe de dissolution permet de contourner les problèmes liés à la calcination préconisée par les essais C, D, F et G.

- Limites

Comme on l'a vu, les essais décrits par le chapitre 2.4.8 reposent sur une interprétation *visuelle* de la couleur obtenue lors de la précipitation. La précision de la méthode n'est pas optimale.

De plus, seuls 15 éléments métalliques sont couverts par le chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée, quand le guideline ICH Q3D en considère 24 au total. Une comparaison entre les éléments

couverts par le chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée et ceux couverts par la guideline ICH Q3D est donnée en Annexe I de la présente thèse.

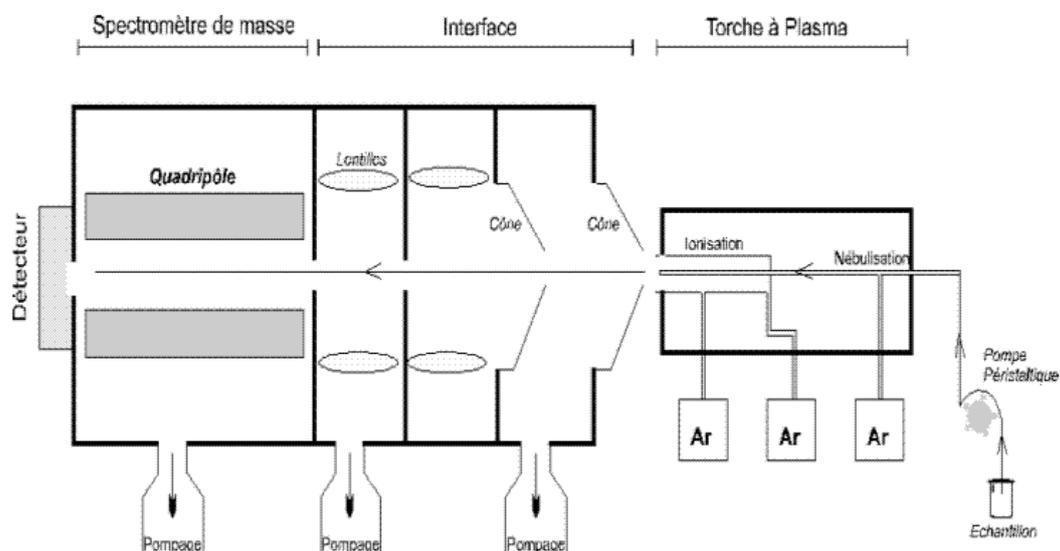
En outre, la sensibilité de la méthode n'est pas idéale. Les essais A, B, C, D, F et G ne sont pas appropriés pour détecter les métaux lourds à des concentrations inférieures à 5ppm. L'essai E permet de descendre jusqu'à 0,5 ppm.

Ces essais ne sont donc pas indiqués pour doser les métaux lourds à l'état de trace.

- La méthode ICP/MS <sup>[11]</sup>

Ces dernières années, une nouvelle méthode prend de l'importance. La méthode ICP/MS (*Inductively coupled plasma/ mass spectrometry*, ou spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif) tend à supplanter le test colorimétrique.

La spectrométrie de masse repose sur la séparation, l'identification et la quantification des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction de leur masse. L'ICP, généralement appelée torche à plasma, couplée au spectromètre, génère les ions qui seront ensuite séparés en fonction de leur masse.



<https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-fonctionnement-dun-ICP-MS->

Figure 2 - Schéma de principe de l'ICP/MS

La méthode de détection présente l'avantage d'être rapide et concerne quasiment tous les éléments du tableau périodique, dont les impuretés métalliques. Elle jouit d'une excellente sensibilité, car la limite de détection avoisine le niveau du ppb ( $10^{-9}$  g/g).

ICP/MS s'applique parfaitement au screening systématique d'IE. Elle s'intègre parfaitement dans une démarche d'analyse de risque et justifie la mise en œuvre de la guideline ICH Q3D.

### 1.3. Le besoin d'une guideline spécifique <sup>[12],[13]</sup>

Plusieurs approches ont déjà été établies pour maîtriser les taux d'impuretés organiques et les solvants résiduels au sein des médicaments. Ce sont les guidelines ICH Q3 qui s'attache aux impuretés. Il s'agit des normes ICH Q3A, Q3B et Q3C, respectivement publiées en octobre 2006, juin 2006 et novembre 2016 pour leurs versions finales.

Les impuretés inorganiques – parmi lesquelles on retrouve la famille des impuretés métalliques – sont brièvement citées dans l'ICH Q3A :

*” Inorganic impurities are normally detected and quantified using pharmacopoeials or other appropriate procedures. Carry-over of catalysts to the new drug substance should be evaluated during development. The need for inclusion or exclusion of inorganic impurities in the new drug substance specification should be discussed. Acceptance criteria should be based on pharmacopoeial standards or known safety data.”*

« Les impuretés inorganiques sont normalement détectées et quantifiées suivant les pharmacopées ou suivant d'autres procédures appropriées. La rémanence des catalyseurs dans les nouvelles substances pharmaceutiques doit être évaluée pendant la phase de développement. La nécessité d'inclure ou d'exclure les impuretés inorganiques dans les spécifications des nouvelles substances pharmaceutiques devra être discutée. Le critère d'acceptation devra se baser sur les standards des pharmacopées ou sur les données de sécurité connues. »

La notion de maîtrise des impuretés décrite ici par l'ICH Q3A s'appuie sur les essais décrits aux différentes Pharmacopées, dont nous avons vu précédemment qu'ils possédaient leurs limites concernant les métaux lourds.

Nous voyons également que la recherche d'impuretés inorganiques n'est pas systématique. En effet, elle peut être exclue des spécifications de la substance active si la raison en est justifiée.

Ainsi la recherche d'impuretés inorganiques pourra varier d'une entreprise à une autre selon la politique mise en œuvre.

De plus, la notion décrite dans Q3A est celle des *impuretés inorganiques* : il s'agit d'un ensemble regroupant toutes les impuretés qui peuvent provenir du procédé de fabrication. On y retrouve, en plus des métaux lourds et autres métaux résiduels : les réactifs, les ligands, les catalyseurs ; les sels inorganiques ; d'autres substances, telles que les adjuvants de filtration, le charbon de bois, ...

De fait, il n'existe aucune guideline ICH entièrement et spécifiquement dédiée au problème des impuretés élémentaires. L'objectif est d'en créer une qui s'aligne sur les lignes directrices ICH Q3 déjà parues.

#### 1.4. « CHMP guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents » <sup>[14]</sup>

En 2008, l'EMA publie une guideline relative aux résidus de catalyseurs métalliques. Il s'agit de « *CHMP guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents* », qui est structurée de la même manière que la norme ICH Q3C.

Néanmoins, le sujet de cette guideline est assez restreint, car il identifie seulement les **catalyseurs métalliques** comme source d'impuretés. La guidance de l'EMA ne tient pas compte de ces autres sources de contaminations potentielles :

- Les métaux qui sont, de manière intentionnelle, des composants du principe actif (on citera les sels.)
- Les excipients et leurs origines.
- Les métaux provenant d'une contamination qui devraient être maîtrisée par l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication, c'est-à-dire provenant de l'équipement ou des utilités, par exemple.

Du fait de son sujet très spécifique, la guideline ne concerne pas certains métaux dont la toxicité est pourtant avérée, comme le plomb, le mercure, l'arsenic et le cadmium, puisque ceux-ci ne sont pas des catalyseurs métalliques. L'application de « *CHMP guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents* », sous sa forme initiale, a été reportée jusqu'à l'officialisation du référentiel ICH Q3D dans sa version finale.

Le but de l'ICH Q3D a été d'étendre la portée de la directive publiée par l'EMA de sorte que toutes les sources potentielles d'impuretés métalliques soient envisagées. Cela a également permis d'englober le Japon et les Etats-Unis, où rien n'avait été officiellement introduit concernant ce sujet.

## 2. Rédaction de la guideline ICH Q3D <sup>[5]</sup>

Le processus de rédaction d'une norme ICH comporte plusieurs étapes.

				Step 5	<i>Implementation</i>
				Step 4	<i>Adoption of an ICH Harmonised Tripartite Guideline</i>
			Step 3	<i>Regulatory consultation and discussion</i>	
		Step 2b	<i>Adoption of draft guideline by Regulator Parties</i>		
	Step 2a	<i>Confirmation of six-party consensus Technical Document</i>			
Step 1	<i>Consensus building – Technical document</i>				

**Table 1 - Etapes de rédaction d'une norme ICH**

Préalablement à toute autre démarche, la procédure débute lorsque l'*ICH Assembly* approuve un *Concept Paper* et un *Business Plan*, lesquels présentent le projet et ses objectifs. Pour rappel, l'*ICH Assembly* regroupe tous les membres de l'ICH et représente le corps décisionnaire de celui-ci. Elle se charge entre autres de l'adoption des guidelines.

- Etape 0 : Constitution du Groupe de Travail

Au préalable, il est nécessaire de constituer un Groupe de Travail d'Experts, ou *Expert Working Group* (EWG). Le Groupe de Travail rédigera le « *draft* » de la guideline et le fera vivre tout au long des différentes étapes du processus.

Concernant l'ICH Q3D, le Groupe de Travail d'Experts se compose aussi bien de chimistes que de toxicologues. Le domaine d'expertise des chimistes concerne principalement la Qualité et la R&D, tandis que les toxicologues se consacrent aux données de toxicités liés aux impuretés ainsi qu'aux limites d'exposition.

- Etape 1 : Etablir le Consensus

Le groupe de Travail d'Experts prépare un *Technical Document*, construit pour répondre aux objectifs définis par le *Concept Paper*. Plusieurs versions successives circulent au sein du

groupe d'experts tout au long de sa rédaction. L'avancée du projet est régulièrement suivie par l'*ICH Assembly*.

Dans le cas de l'ICH Q3D, le groupe de travail procède de la sorte :

- Identifier les éléments d'intérêt
- Choisir la méthodologie pour établir les limites d'exposition
- Fixer une limite d'exposition pour chaque impureté élémentaire identifiée

Lorsque le *Technical Document* atteint un niveau satisfaisant – c'est-à-dire qu'un consensus est adopté par les experts – les membres du Groupe de Travail signent l'étape 1. Les membres observateurs de l'ICH ou les parties intéressées peuvent aussi acter leur contribution au projet, le cas échéant.

Le *Technical Document* signé est alors soumis à l'*ICH Assembly* afin d'enclencher l'étape 2 du processus ICH.

- Etape 2a : Confirmer le Consensus

L'*ICH Assembly* estime que le consensus scientifique est suffisamment abouti pour répondre aux problématiques du projet. Le *Technical Document* peut alors poursuivre le processus ICH via l'étape 3.

- Etape 2b : Adoption du projet par les Entités Règlementaires

Sur la base du *Technical Document*, les entités règlementaires de l'ICH vont prendre les mesures nécessaires pour développer la Guideline.

- Etape 3 : Consultation et Discussion Règlementaire.

L'étape 3 est divisée en trois différentes parties :

- Consultation règlementaire étendue aux régions ICH.

A cette étape, la guideline quitte le processus ICH pour suivre le flux normal de revue règlementaire dans les trois régions. Chacune des trois autorités de tutelle publie le document pour une consultation interne. Il est également soumis au public par le biais d'une consultation externe. Les commentaires obtenus sont transmis au Secrétariat ICH.

Les autorités réglementaires et les associations d'Industriels des autres régions peuvent aussi commenter le document.

- Discussion sur les commentaires inhérents à la consultation réglementaire.

Après avoir recueilli tous les commentaires obtenus suite à la consultation, le groupe d'expert répond aux observations. Le but est d'atteindre un consensus sur les réponses à apporter.

- Finalisation de l'étape 3

Si le consensus est adopté parmi les experts à propos de la guideline et des réponses aux commentaires, le « *step 3* » « *Expert Draft Guideline* » est signé par les experts des entités réglementaires. Le document est alors soumis aux entités réglementaires de l'*ICH Assembly* pour l'adoption de la version *step 4*.

- Etape 4 : Adoption de la guideline harmonisée

L'étape 4 est finalisée quand les membres réglementaires de l'*ICH Assembly* jugent que le consensus scientifique est assez fort pour répondre aux attentes techniques.

En ce qui nous concerne, la version « *Step 4* » de la norme ICH Q3D est achevée le 16 Décembre 2014.

- Etape 5 : Implémentation

L'étape finale du processus est la mise en œuvre de la guideline. Cette étape est réalisée différemment dans les régions ICH (Europe, Japon et US), car elle suit les mêmes modalités que les procédures nationales/régionales.

### III. Implémentation de l'ICH Q3D

La signature finale de la guideline ICH Q3D a eu lieu en fin d'année 2014, précédant la mise en ligne sur le site internet de l'ICH le 16 décembre 2014.

Le délai pour l'application des exigences du guideline diffère selon les régions ICH.

#### 1. En Europe <sup>[15],[16],[17]</sup>

Suite à la publication de la version finale du guideline ICH Q3D, le CHMP (*Committee for Medicinal Product for Human Use*) – comité siégeant à l'EMA – s'est prononcé sur les dates effectives de mise en application de la présente guideline. Deux situations se distinguent :

- Pour les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché, les exigences décrites dans l'ICH Q3D doivent être mises en application dès juin 2016.
- Pour l'ensemble des médicaments déjà présents sur le marché Européen (c'est-à-dire les produits ayant déjà obtenu leur AMM auparavant), la date d'entrée en application a été fixée à décembre 2017.

Dans le même temps, la Commission Européenne de la Pharmacopée s'est penchée sur les différents textes de la Pharmacopée Européenne impactés par la guideline. La stratégie de mise à jour de la Pharmacopée est la suivante :

#### - **Essai des Métaux Lourds (chapitre 2.4.8)**

L'essai des métaux lourds est supprimé des monographies de la Pharmacopée Européenne.

Au vu du nombre élevé de monographies qui doivent être modifiées, la date de suppression de l'essai des Métaux Lourds dans toutes les monographies coïncide avec la publication de la 9<sup>ième</sup> édition de la Ph. Eur. La 9<sup>ième</sup> édition, paru mi-2016, est applicable depuis le premier janvier 2018.

Il faut néanmoins préciser que l'absence d'essai des métaux lourds dans une monographie spécifique ne dispense pas le fabricant de maîtriser la teneur en impuretés élémentaires dans ses médicaments.

## - **Chapitre 5.20**

Ce chapitre général intitulé « Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques » reprenait la guideline de l'EMA sur les limites de teneur en résidus de catalyseurs ou réactifs métalliques. Le chapitre a été révisé afin de remplacer la référence à la guideline de l'EMA par les principes généraux du guideline ICH Q3D (introduction et champs d'application). La guideline ICH Q3D complète ainsi que les modules complémentaires sont disponibles sur le site de l'ICH ; le chapitre 5.20 y fait référence.

Le chapitre 5.20 révisé est publié dans la version 9.3 de la Ph. Eur. (Date d'entrée en vigueur 1er Janvier 2018)

## - **Chapitre 2.4.20**

Le chapitre 2.4.20 s'intitule « Dosage des résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques ». Il donne des précisions sur le développement des méthodes de dosage, en insistant notamment sur la préparation d'échantillons ou la validation.

Le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) a pris la décision d'harmoniser les chapitres généraux portant sur les impuretés élémentaires. L'harmonisation du chapitre 2.4.20 est toujours en cours de discussion. La Commission Européenne de la Pharmacopée pourrait être dans la nécessité de réviser le chapitre 2.4.20 pour en aligner le contenu avec celui de l'ICH Q3D.

## - **Essai portant sur les métaux particuliers.**

Les essais particuliers de la Ph. Eur portent sur certaines impuretés élémentaires que l'on retrouve dans la guideline ICH Q3D.

Ces essais particuliers feront l'objet d'une évaluation au cas par cas par le Groupe d'Expert.

La Commission Européenne de la Pharmacopée a recommandé que ces essais soient supprimés des monographies une fois ICH Q3D en vigueur, s'il n'y a pas d'exception justifiée.

En revanche, ces essais sont maintenus s'ils concernent les impuretés élémentaires que l'ICH Q3D a classées comme « autres » (par exemple l'Aluminium ou le fer), pour lequel le seuil d'exposition journalière admissible n'a pas été défini.

## 2. Aux US <sup>[18]</sup>

### - **Les chapitres généraux <232> et <233> de l'US Pharmacopoeia**

L'USP a introduit les chapitres généraux <232> Elemental Impurities—Limits et <233>Elemental Impurities—Procedures.

En ce sens, l'USP a aligné le contenu de ces nouveaux chapitres généraux avec la guideline ICH Q3D. Le chapitre <232> aborde une approche basée sur le risque afin de contrôler les impuretés élémentaires, tout comme le définit ICH Q3D.

Les chapitres généraux <232> et <233> remplacent le chapitre général <231> Heavy Metals dans toutes les monographies individuelles. La version révisée des chapitres <232> et <233> qui s'aligne avec l'ICH Q3D est parue le premier décembre 2015 (second supplément de l'USP 38–NF 33).

Les chapitres Généraux <232> et <233> sont applicables à tous les produits médicamenteux ayant une monographie USP depuis le 1 janvier 2018.

La FDA recommande que tous les produits commercialisés sur le marché US suivent les exigences de l'ICH Q3D, à moins que le produit doive s'aligner sur les exigences de l'USP–NF. Dans ce cas où le produit possède sa monographie officielle USP, les exigences des chapitres généraux <232> et <233> doivent être suivies.

## 3. Au Japon

L'ICH Q3D a officiellement été publiée le 30 septembre 2015. Pour les nouveaux produits, c'est-à-dire ceux ne disposant pas encore d'une AMM, la date de mise en application est le 1<sup>er</sup> avril 2017.

Néanmoins, pour les produits déjà commercialisés sur le marché Japonais, la situation nécessite encore d'être clarifiée.

La suppression de l'essai des métaux lourds dans la Pharmacopée Japonaise n'a pas encore été planifiée, tout comme l'implémentation de nouveaux chapitres concernant les impuretés élémentaires alignés sur l'ICH Q3D.

#### IV. Les bénéfices attendus de l'ICHQ3D

En conclusion, l'implémentation de la guideline ICH Q3D apportera les avantages suivants :

- La sécurité des patients concernant les impuretés métalliques sera assurée par les méthodes de contrôle mises en place.
- Les tests redondants et non-harmonisés que réalisait l'industrie pharmaceutiques seront éliminés. Au lieu des trois méthodes différentes décrites dans les pharmacopées européenne, américaine et japonaise, une seule fera loi. En outre, les tests performés en routine sont maintenant limités par l'approche basée sur le risque de l'ICH Q3D.
- La guideline harmonisée facilitera la revue règlementaire. Les résultats de l'analyse de risque ICH Q3D sont intégrés au dossier d'enregistrement du médicament (*Common Technical Document*). La section concernée du dossier est la section du Module 3, c'est-à-dire le module Qualité, relative au produit fini (section 3.2.P). Il s'agit de la section 3.2.P.5.5 « *Characterization of impurities* ». L'objectif général de cette section est de compiler les données concernant les impuretés présentes dans le médicament. On y retrouve des informations sur les produits de dégradation, les solvants résiduels, les impuretés liées aux excipients et, bien entendu, sur les impuretés élémentaires telles que définies par la guideline ICH Q3D. Intégrer les résultats de l'analyse de risque ICH Q3D dans le module 3.2.P.5.5 du CTD s'inscrit dans la démarche d'harmonisation. En effet, comme son nom l'indique, le CTD a pour intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde – celles appartenant aux régions ICH. Les informations inhérentes aux impuretés élémentaires seront facilement consultables pour les différentes autorités de tutelles.

## **CHAPITRE II : Description d'ICH Q3D, la guideline relative aux Impuretés Élémentaires** <sup>[1]</sup>

Ce deuxième chapitre présentera succinctement la guideline ICH Q3D : sa structure générale, son champ d'application, les textes réglementaires et autres guidelines avec lesquels la présente guideline est en relation.

L'ICH Q3D se constitue de dix chapitres, d'un glossaire et de quatre annexes. Le but de cette partie est de donner un aperçu global de son contenu. Certaines notions primordiales seront explicitées plus précisément dans le chapitre III de cette thèse.

### **I. Introduction**

Les impuretés élémentaires dans les médicaments sont un important sujet de préoccupation. Les raisons potentielles de leur présence sont nombreuses : elles peuvent se retrouver dans le produit final par le biais de catalyseurs métalliques utilisés lors de la synthèse chimique, par le biais d'interactions avec l'équipement de production ou le packaging, selon la nature ou l'origine des matières premières...

Comme les impuretés élémentaires sont potentiellement toxiques pour le patient – ou, tout au moins, elles ne fournissent aucun bénéfice thérapeutique – il s'agit d'en contrôler la teneur dans les médicaments.

L'ICH Q3D expose ses exigences afin que les impuretés élémentaires dans les produits médicamenteux restent maîtrisées : elles ne doivent pas dépasser une limite acceptable préalablement établie. Cette limite est calculée pour garantir la sécurité des patients.

Ainsi, trois grands axes sont développés par la guideline ICH Q3D :

- L'évaluation des données de toxicité des impuretés élémentaires, (à partir des données disponibles dans la littérature scientifique). Selon leur toxicité, les Impuretés Élémentaire sont alors classées entre quatre groupes.
- A partir de ces données de toxicité, une limite d'exposition est calculée pour chaque impureté élémentaire. Il s'agit de l'Exposition Journalière Admissible (EJA) (*Permitted Daily Expose* en anglais, ou PDE).
- Le troisième axe développe l'approche basée sur le risque pour maîtriser la teneur en impuretés élémentaires dans les médicaments.

## II. Le champ d'application

La guideline s'applique aux nouveaux produits finis (tels que définis dans les guidelines ICH Q6A et Q6B) et les nouveaux produits pharmaceutiques qui contiennent des substances pharmaceutiques existantes.

D'autres produits rentrent dans le champ d'application : les médicaments contenant des protéines purifiées ou des polypeptides, leurs dérivés et les produits dont ils sont des composants, ainsi que les produits contenant des polypeptides, des polynucléotides et des oligosaccharides de synthèse.

En revanche, les exigences de l'ICH Q3D ne s'appliquent pas aux :

- produits à base de plantes
- les médicaments radiopharmaceutiques
- les vaccins
- les métabolites cellulaires
- les produits dérivés de l'ADN
- les extraits d'allergène
- les cellules, le sang total, les composants cellulaires du sang ou les solutions de dialyse qui ne sont pas destinées à la circulation systémique.
- les médicaments de thérapie innovante : thérapies génique, cellulaire ou ingénierie tissulaire.
- les produits pharmaceutiques utilisés pendant les essais cliniques (l'application des exigences de l'ICH Q3D peut se faire plus tard, tout au long du procédé de commercialisation).

Pour ces produits-là, les exigences en termes d'impuretés métalliques sont comprises dans les spécifications du produit fini (par exemple pour les produits à base de plantes).

## III. Evaluation des données de toxicité des Impuretés Élémentaires potentielles.

Cette partie explique la méthode utilisée pour calculer la limite d'exposition, soit l'Exposition Journalière Admissible (EJA), (*Permitted Daily Exposure* ou PDE en anglais), pour chaque impureté élémentaire.

La PDE est la quantité maximale d'impureté que l'on peut absorber par jour sans que cela n'entraîne d'effets adverses sur la santé.

Pour chaque impureté élémentaire, trois PDE ont été calculées en fonction de la voie d'administration : pour la voie orale, pour la voie parentérale et pour la voie par inhalation.

Les données servant à calculer les PDE sont obtenues à partir de la littérature accessible au grand public : les revues scientifiques, les rapports de recherche et d'évaluation soumis aux autorités réglementaires.

Il s'agit là d'une notion essentielle exposée par la guideline ICH Q3D : nous y reviendrons dans le chapitre III de cette thèse.

#### **IV. Classification des Impuretés Élémentaires.**

Les éléments métalliques inclus dans la directive ICH Q3D ont été répartis en quatre groupes selon leur toxicité et selon leur probabilité de présences dans les produits pharmaceutiques, ainsi que selon l'abondance naturelle de l'impureté dans l'environnement. Les différents groupes d'Impuretés Élémentaires seront détaillés plus bas.

#### **V. Analyse de risque et maîtrise des impuretés élémentaires.**

L'évaluation du risque doit se faire selon les grands principes exposés dans l'ICH Q9. D'une manière générale, le processus peut être décomposé en trois grandes étapes, que nous développerons dans le chapitre III de la présente thèse :

- Déterminer les sources connues et potentielles d'impuretés qui peuvent se retrouver dans le médicament, par le biais d'une approche 5M notamment.
- Evaluer la présence d'IE dans des échantillons représentatifs du médicament au moyen d'une méthode de dosage adéquate (par exemple la méthode par ICP/MS). Comparer le résultat obtenu avec la *PDE*.
- Mettre en forme l'évaluation des risques. Déterminer si les résultats sont satisfaisants – déterminer des mesures de contrôle supplémentaires si le niveau d'impureté élémentaire n'est pas suffisamment maîtrisé.

#### **VI. Contrôle des Impuretés Élémentaires**

Cette partie s'applique si les Impuretés Élémentaires dans le médicament dépassent la limite d'exposition, c'est-à-dire si le taux d'IE outrepassé l'Exposition Journalière Admissible (PDE). Dans ce cas-là, la sécurité du patient est compromise. Le fabricant doit mettre en place des mesures de contrôles supplémentaires qui peuvent être parmi les propositions suivantes :

- Modification des étapes du processus de fabrication : par exemple, ajout d'une étape de purification.
  - Mise en place d'un contrôle en cours de production, à dessein de limiter la concentration en IE sous les limites acceptables.
  - Etablir des spécifications concernant les IE pour les principes actifs, les excipients et les matières premières. Cette étape implique d'entretenir une relation de confiance avec ses fournisseurs.
  - Etablir des spécifications concernant les IE pour le produit fini.
  - Sélectionner des contenants appropriés, c'est-à-dire constitués de composants inertes qui n'interagissent pas avec le produit et n'entraînent pas la présence d'extractibles ou de relargables.
- Des contrôles en routines peuvent être également mis en place pour s'assurer que le taux d'Impuretés Élémentaires est sous contrôle.

## **VII. Conversion de la « *Permitted Daily Exposure* » en « *Maximum Permitted Concentration* ».**

La « *Permitted Daily Exposure* » (PDE) correspond à l'Exposition Journalière Admissible en impuretés, c'est-à-dire : la quantité maximale en Impureté Élémentaire qui peut être absorbée par jour, sans que cela n'ait d'effet pour la santé humaine.

Elle est exprimée en µg/jour. Néanmoins, la PDE exprimée en µg/jour est le reflet d'une quantité en impuretés : elle rend compte de l'exposition totale.

Il est utile de convertir cette quantité d'IE en concentration, pour évaluer quelle quantité d'Impureté Élémentaire peut être présente dans quelle quantité de médicament afin que la PDE ne soit pas dépassée. Il s'agit de la « *Maximum Permitted Concentration* », qui s'exprime en µg/g. Elle reflète la quantité maximale d'impureté permise par gramme de médicament, afin qu'il n'y ait pas d'effets indésirables pour le patient.

Trois méthodes sont données par l'ICH Q3D pour calculer la « *Maximum Permitted Concentration* ». Nous détaillerons ces trois méthodes et les illustrerons par des exemples dans le chapitre suivant.

### VIII. Autres considérations relatives à la Spéciation. [19]

Par spéciation, on entend la répartition des impuretés élémentaires parmi les espèces chimiques, c'est-à-dire la répartition parmi la composition isotopique, l'état électronique, l'état d'oxydation et la structure moléculaire.

Illustrons la spéciation des impuretés élémentaires avec l'exemple de la spéciation du mercure. Le mercure est présent sous deux formes différentes dans l'environnement : sa forme inorganique avec des degrés d'oxydation de 0, I ou II, et sous sa forme organique avec les degrés d'oxydation I ou II.

Le tableau ci-dessous présente les différents composés du mercure (spéciation) :

	<b>Définition</b>	<b>Symbole/Formule</b>	<b>Exemples</b>
<b>Mercure élémentaire</b>	Mercure de valence 0	$\text{Hg}^0$ ou $\text{Hg}(0)$	
<b>Mercure divalent</b>	Mercure de valence 2	$\text{Hg}^{2+}$ ou $\text{Hg}(\text{II})$	
<b>Composé mercurieux</b>	Composé mercuriel de valence 1	$\text{Hg}(\text{I})$	$\text{HgCl}$ ou $\text{HG}_2\text{Cl}_2$ calomel
<b>Composé mercurique</b>	Composé mercuriel de valence 2	$\text{Hg}(\text{II})$	$\text{Hg}(\text{OH})_2$ , $\text{HgCl}^+$ , $\text{HgCl}_2$
<b>Composé organique du mercure</b>	Le composé possède au moins du mercure et un élément organique  (groupe méthyle, groupe dyméthyle, dérivés alkylés...)	$\text{Hg}(\text{II})$	$\text{CH}_3\text{Hg}^+$ , $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ , $\text{CH}_3\text{HgCl}$ , $\text{CH}_3\text{Hg}, \dots$
<b>Composé inorganique du mercure</b>	Le composé possède au moins du mercure et un groupement inorganique	$\text{Hg}(\text{II})$	$\text{HgS}$ , $\text{HgCl}^+$ , $\text{HgOH}^-$

Table 2 - Le mercure et les principaux composés mercuriels

L'ICH Q3D précise que le fabricant n'est pas tenu de prendre en compte les données sur la spéciation des impuretés élémentaires lors de son analyse de risque. Cela signifie que, pour le Mercure, il faudra s'attacher au Mercure total et non pas évaluer chacun de ses composés ou dérivés.

Il faut cependant noter que ces données pourraient servir à justifier une concentration en IE trop élevée si l'IE appartient à une espèce chimique moins toxique.

## **IX. Méthode d'Analyse**

La guideline précise que les impuretés élémentaires doivent être analysées selon les méthodes analysées qui conviennent à l'usage prévu.

## **X. Gestion du cycle de vie**

L'analyse de risque imposée par l'ICH Q3D prend en compte nombreux facteurs : les différents composants du produit fini, le processus de fabrication, la nature du contenant utilisé, etc.... Néanmoins, si des changements de ces paramètres (ou d'autres) surviennent, il convient de réévaluer l'analyse de risque avec les conditions actuelles.

Nous pouvons citer quelques exemples non exhaustifs suite auxquels il faudrait réévaluer le risque :

- Un changement de fournisseur de matière première,
- Un changement d'origine d'une matière première,
- Un changement dans l'équipement de fabrication,
- Changement du dispositif de fermeture d'un composant.

Tous les changements doivent être managés selon la méthode de gestion du changement décrite dans l'ICH Q10 « système qualité pharmaceutique ».

## **XI. Glossaire**

Le glossaire explicite un ensemble de termes et d'abréviations utilisés tout au long de l'ICH Q3D.

## **XII. Les Annexes**

### 1. Annexe 1

L'annexe 1 présente la méthode utilisée par les experts pour calculer les PDE. Nous y reviendrons plus en détails dans le chapitre III de la présente thèse.

### 2. Annexe 2

L'annexe 2 fournit les « *Permitted Daily Exposure* » pour chacune des impuretés élémentaires et pour chacune des trois voies d'administration considérées : orale, parentérale, inhalation.

Ce tableau est indexé à la présente thèse pour consultation (voir l'Annexe II de la présente thèse). L'annexe 2 de l'ICH Q3D fournit également les « *Maximum Permitted Concentration* », ou concentrations maximales admissibles pour chaque impureté, calculées au moyen de l'Option 1.

### 3. Annexe 3

L'annexe 3 rassemble les évaluations de toxicité de chaque impureté élémentaire. Elles sont globalement construites sur le même modèle :

- Une brève introduction qui reprend les principales origines de l'Impureté dans l'environnement.
- La toxicité limitante : il s'agit d'un résumé des études de toxicité disponibles dans la littérature.
- Les PDE respectives pour les voies d'administration orale, parentérale et par inhalation.
- Les Références : bibliographie des études desquelles sont tirées les données de toxicité.

NB : Il est à noter que l'Iridium, l'Osmium, le Rhodium et le Ruthénium ne disposent que de peu de données issues de la littérature. De fait, ils ont été rassemblés en une seule même famille pour le calcul de leur PDE.

### 4. Annexe 4

L'annexe 4 explique quels calculs utiliser pour la convertir la PDE en « *Maximum Permitted Concentration* ». Ces calculs sont illustrés au moyen d'exemples.

### **XIII. Relation avec les autres guidelines ICH**

Nous venons de voir le contenu général de la guideline ICH Q3D. Tout au long du texte, plusieurs références sont faites à d'autres guidelines ICH, dont les grands principes ne sont pas rappelés. Ainsi, si la structure générale de la guideline ICH Q3D est similaire à celle d'ICH Q3C, la nouvelle guideline est modernisée par l'intégration des concepts essentiels d'ICH Q8, Q9 et Q10.

#### **1. ICH Q8 « Pharmaceutical Development » <sup>[20]</sup>**

L'ICH Q8 « *Pharmaceutical development* » est une guideline qui propose une description de la partie 3.2.P.2 (Développement Pharmaceutique) du Common Technical Document (CTD).

Par le biais de Q8, une meilleure compréhension du produit et du procédé de fabrication est sensée être acquise. Cette connaissance du produit fini et du procédé permet également de créer une base pour une approche réglementaire plus flexible, car les modifications comprises dans le « *design space* » du QBD n'auront pas d'impact sur la qualité finale du médicament.

Ces notions sont donc essentielles dans l'ICH Q3D, car l'analyse de risque de l'ICH Q3D implique de comprendre le produit et son procédé de fabrication pour en identifier toutes les sources d'impuretés élémentaires. La meilleure connaissance possible du produit et du procédé permet de déterminer efficacement toutes les sources potentielles dans le produit – et ainsi de les maîtriser.

En outre, l'analyse de risque ICH Q3D exige une réévaluation du risque d'inclusion d'IE si des changements surviennent (ex. changement d'équipement). Mais ces changements qui resteraient compris dans le champ de maîtrise du « *design space* » ne nécessiteraient pas de revoir l'analyse de risque concernant les IE, puisque son impact aurait déjà été pris en compte par le QBD.

#### **2. ICH Q9 « Quality Risk Management » <sup>[21]</sup>**

Les grands principes de Gestion du Risque lié à la Qualité, décrits dans l'ICH Q9, sont applicables à l'analyse de risque ICH Q3D. Ces grands principes sont : l'analyse du risque, la maîtrise du risque, et la revue.

L'évaluation du risque doit reposer sur des connaissances adéquates.



De la même manière, la maîtrise des changements décrite par l'ICH Q10 est essentielle. Afin d'évaluer, d'améliorer, de mettre en place correctement ces changements, le système de gestion des changements de l'entreprise doit être efficace.

Ainsi, tous les changements doivent être évalués par une équipe d'expert : ils devront tenir compte de l'impact sur l'apport ou non d'impuretés élémentaires dans le produit. S'il s'avère que les changements apportés influent sur le profil d'impureté élémentaire, il conviendra de réexaminer l'évaluation de risque.

## **CHAPITRE III : Les trois grandes notions définies par la guideline ICH Q3D <sup>[1]</sup>**

### **I. Classification des Impuretés Élémentaires.**

La guideline ICH Q3D classe les impuretés élémentaires en quatre catégories distinctes. Les impuretés élémentaires sont réparties entre ces classes selon leur toxicité et leur probabilité de présence dans le médicament.

Pour établir la probabilité de présence d'IE dans les médicaments, plusieurs facteurs ont été pris en compte par les Experts responsables de l'élaboration d'ICH Q3D :

- La probabilité que l'élément soit utilisé pendant le processus de fabrication. On pensera notamment aux catalyseurs métalliques utilisés lors de la production, qui sont une source connue d'impuretés élémentaires.
- L'abondance naturelle de l'impureté élémentaire dans l'environnement.

L'objectif de la classification est de porter l'accent sur les molécules toxiques, mais aussi sur celles dont la probabilité de présence dans le médicament est importante.

#### **1. Définitions**

La classification des éléments s'établit en partie selon leur toxicité. Comme nous emploierons dans cette partie des termes spécifiques relatifs à la toxicité, il paraissait judicieux de les définir brièvement.

*Reprotoxique* <sup>[23]</sup> – Un produit classé comme reprotoxique affecte les fonctions de reproduction ; il réduit la fertilité ou entraîne une stérilité. Un reprotoxique peut également altérer le développement fœtal de l'enfant à naître, ou altérer le développement post-natal. La substance reprotoxique peut également provoquer des avortements spontanés ou mort in-utéro.

*Mutagénique* <sup>[23]</sup> – Une substance mutagénique augmente le risque d'apparition de mutation. Les mutations sont des modifications irréversibles du nombre ou de la structure des chromosomes, pouvant produire des anomalies héréditaires ou en augmenter la fréquence.

*Génotoxique* <sup>[23]</sup> – Une substance est dite génotoxique quand elle peut compromettre l'intégrité physique ou fonctionnelle du génome. Elle peut se manifester soit directement par action sur le

matériel génétique (adduits, cassures de brins) et indirectement par l'intermédiaire de lésions oxydatives de l'ADN.

*Cancérogène* <sup>[23]</sup> – une substance cancérogène est susceptible de provoquer le cancer ou d'augmenter la fréquence.

## 2. Classe 1

La classe 1 contient des éléments toxiques pour l'organisme qui ne devraient pas être utilisés pour la fabrication des médicaments. Les impuretés élémentaires de la classe 1 sont les suivants : L'Arsenic (As), le Cadmium (Cd), le Mercure (Hg) et le Plomb (Pb).

Origine : Ces impuretés se retrouvent potentiellement dans les médicaments par le biais des matières premières utilisées. Par exemple, les excipients minéraux extraits de mines, tel le kaolin, peuvent contenir d'importantes traces de plomb.

Analyse de risque : Les impuretés élémentaires de la classe 1 devront être considérées dans l'analyse de risques quelles que soient les conditions de fabrication du médicament et la voie d'administration utilisée.

Toxicité : L'Arsenic, le Cadmium, le Mercure et le Plomb sont des toxiques avérés pour l'être humain. Sur la base des données de la littérature, les Experts toxicologiques de l'ICH Q3D ont établi le profil de toxicité de ces éléments.

Nous résumerons la toxicité de chacune des impuretés de classe 1 ci-dessous :

- Arsenic (As) <sup>[24]</sup>

L'Arsenic est connu pour son potentiel génotoxique (non mutagène) et cancérogène. L'Arsenic appartient au groupe I de la classification IARC – il s'agit de la classification des substances cancérogènes effectuée par l' « *International Agency for Research on Cancer* ».

L'Arsenic est reconnu toxique en cas d'ingestion, toxique par inhalation et très toxique pour les organismes aquatiques. Une exposition orale chez l'homme provoquerait des cancers de la peau, du foie, des poumons, du rein et de la vessie. L'exposition par inhalation augmente significativement le risque de cancer du poumon. Plusieurs études épidémiologiques ont révélé une élévation du nombre de cancers du poumon et de la peau chez des personnes exposées à l'arsenic.

D'autres effets indésirables, non-cancéreux, ont été rapportés. La symptomatologie de l'intoxication chronique à l'arsenic associe des troubles digestifs tels que nausées ou vomissements, à des mélanodermies avec kératoses palmo-plantaire, polynévrite des membres inférieurs, troubles hématologiques (anémie, neutropénie ou thrombocytopénie).

- Cadmium (Cd) <sup>[25]</sup>

Le Cadmium est un génotoxique (non mutagène) et cancérogène, appartenant au groupe I IARC. L'exposition au Cadmium et à ses composants (oxydes de cadmium, sels de cadmium) entraîne le cancer du poumon. Il a également été montré une corrélation positive entre exposition au cadmium et cancer du rein et de la prostate (lésions prolifératives).

Par voie orale, les effets rénaux se manifestent en premier, pour des doses très faibles. Ceci se caractérise par des lésions des tubules proximaux, un gonflement et une protéinurie. Le Cadmium agit aussi sur la formation des os.

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) lui attribue les toxicités suivantes :

- Peut provoquer le Cancer
- Susceptible d'induire des anomalies génétiques
- Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus
- Mortel par inhalation (toxicité aiguë)
- Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

- Mercure (Hg) <sup>[26]</sup>

Le mercure existe sous trois formes différentes : le mercure élémentaire, le mercure inorganique et le mercure organique. La forme la plus courante dans les médicaments est la forme inorganique.

Aucune étude ne prouve que le mercure inorganique est cancérogène chez l'humain. Les études épidémiologiques conduites sur des salariés exposés au mercure ne sont pas en faveur d'un effet cancérogène. Pour cette raison, l'« *International Agency for Research on Cancer* » IARC classe le mercure dans le Groupe III, ce qui signifie que son statut cancérogène chez l'homme n'est pas reconnu.

L'INRS lui reconnaît en revanche les effets suivants :

- Peut nuire au fœtus
- Mortel par inhalation (toxicité aigüe)
- Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

D'autres effets indésirables non liés au cancer sont attribuables au mercure. L'exposition chronique au mercure par inhalation induit des lésions neurologiques, respiratoires et hépatiques, dont la sévérité croît en fonction de la durée et de la dose d'exposition. Les troubles neurologiques observés sont progressifs et aboutissent à des encéphalopathies, avec trouble de l'humeur et de la motricité. L'organe cible reste le rein. L'ingestion de sels mercuriques provoque une atteinte tubulaire rénale.

- Plomb (Pb) <sup>[27]</sup>

La toxicité du plomb est bien connue depuis longtemps ; l'intoxication chronique par le plomb est nommée saturnisme. La problématique concerne plutôt la détermination du seuil d'apparition des effets indésirables.

La première manifestation d'une intoxication chronique au plomb est hématologique. L'effet principal est une anémie, car le plomb impacte les enzymes responsables de la synthèse de l'hémoglobine. Pour certaines intoxications chroniques, il peut exister des formes sévères associées à des hémolyses intravasculaires.

L'appareil digestif est lui aussi touché : on observe des douleurs abdominales d'intensité variable. Des dépôts de plomb au niveau de gencives sont également présents.

Pour l'atteinte du système nerveux, elle est d'autant plus sévère que le sujet exposé est jeune. Les études épidémiologiques en milieu professionnel montrent que l'exposition chronique se manifeste par une altération des fonctions cognitives. Une forme rare de neuropathie se manifeste par une paralysie pseudo-radiale.

Le plomb entraîne également une néphropathie tubulaire interstitielle. La néphropathie chronique survient tardivement, pour une plombémie élevée. Néanmoins, une atteinte rénale précoce peut survenir dès une concentration sérique en plomb de 30µg/100mL.

Plusieurs études mentionnent une faible corrélation positive entre la plombémie et la pression artérielle. En outre, l'os est considéré comme l'organe principal concerné par le stockage du plomb.

En revanche, les effets cancérogènes du plomb ne sont pas avérés. Des effets sur les fonctions de reproduction sont mentionnés.

### 3. Classe 2

Les impuretés élémentaires regroupées dans cette catégorie sont considérées comme des toxiques pour l'homme, avec toutefois une nuance quant à l'importance de la voie d'administration considérée. La Classe 2 est elle-même sous-divisée en deux classes, 2A et 2B, selon la probabilité de présence de l'IE dans le médicament.

#### ○ Classe 2A

Il existe une haute probabilité que les impuretés de la classe 2A se retrouvent dans le médicament. La Classe 2A comprend les éléments suivants : Cobalt (Co), Nickel (Ni) and Vanadium (V).

Origine : Ces éléments peuvent se retrouver dans le médicament à partir de toutes les sources possibles (excipient, contenant, ...), mais ils sont surtout connus pour être des catalyseurs métalliques utilisés lors de synthèses chimiques. Par exemple, les composés issus du Cobalt servent de catalyseurs notamment pour les réactions d'hydrogénation sélective.

Analyse de risque : Les impuretés élémentaires de la classe 2A devront être considérées dans l'analyse de risques quelles que soient les conditions de fabrication du médicament et la voie d'administration utilisée.

Toxicité : D'une manière générale, la toxicité des éléments de la classe 2A est moins documentée que celle de la classe 1. Nous résumerons néanmoins les données de toxicité disponibles pour le Cobalt, le Nickel et le Vanadium.

- Cobalt (Co) <sup>[28]</sup>

Les effets d'une exposition aiguë au cobalt sont peu documentés. L'exposition chronique en milieu professionnel est à l'origine de pathologies respiratoires par inhalation de poussières, ou cutanées par contact allergisant.

Certaines anomalies cardiologiques ou hématologiques ont été décrites, mais les impacts cliniques restent à prouver. En revanche, des effets génotoxique sont observés : augmentation de la fréquence des micronoyaux et des cassures d'ADN simple brin dans les lymphocytes circulant. Le cobalt et ses dérivés sont des cancérogènes potentiels : la localisation des tumeurs se limite aux poumons (étude menée chez le rat). Aucune donnée concernant un effet reprotoxique n'est disponible.

L'INRS lui attribue les caractéristiques suivantes :

- Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.
  - Peut provoquer une allergie cutanée
  - Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques.
- 
- Nickel (Ni) <sup>[29]</sup>

Le Nickel existe sous plusieurs formes selon son degré d'oxydation (de 0 à +3). En général, les composites issus du Nickel sont solubles dans l'eau, et la toxicité est corrélée positivement à la solubilité des composites.

On lui reconnaît les toxicités suivantes :

- Susceptible de provoquer le cancer
- Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- Peut provoquer une allergie cutanée.

L'exposition aiguë est responsable de troubles digestifs assez peu significatifs, ainsi qu'une perte de poids. En revanche, le nickel est connu depuis longtemps comme l'allergène le plus courant pour la peau. Les effets chroniques respiratoires ont été largement étudiés : excès de bronchites chroniques, emphysèmes, perturbation des fonctions respiratoires. La toxicité du Nickel apparaît avec sa forme la plus soluble, qui est plus sélectivement absorbée par le poumon.

Plusieurs études montrent une augmentation du risque de cancer du poumon ainsi que de cancer des cavités nasales chez les sujets exposés à long terme au nickel. Les temps de latence observés entre l'exposition et le développement du cancer sont très long (25 à 35 ans et plus).

On ne dispose pas de données chez l'homme à propos de la toxicité sur la reproduction.

- Vanadium (V)<sup>[1]</sup>

Le Vanadium est ubiquitaire dans le corps humain. En dépit de cela, aucun rôle biologique essentiel n'a été établi.

Le vanadium est reconnu comme génotoxique, mais pas comme un mutagénique. Le pentoxyde de Vanadium est classifié comme une substance cancérigène potentielle.

- Classe 2B

Les éléments appartenant à la classe 2B ont une probabilité moindre de se retrouver dans le produit fini que ceux appartenant à la classe 2A. Leur toxicité est également moindre.

Les impuretés élémentaires que l'on retrouve dans cette catégorie sont les suivants : Argent (Ag), Or (Au), Iridium (Ir), Osmium (Os), Palladium (Pd), Platinium (Pt), Rhodium (Rh), Ruthenium (Ru), Selenium (Se) et Thallium (TI).

Origine : Ces impuretés sont très peu abondantes naturellement dans le milieu extérieur. Il y a très peu de chance de les retrouver dans un médicament, à moins qu'ils ne soient ajoutés intentionnellement au processus.

Analyse de risque : De fait, les impuretés élémentaires de la classe 2B ne devront être considérées dans l'analyse de risque si et seulement si elles sont ajoutées intentionnellement pendant le procédé de fabrication.

Toxicité :

- Argent (Ag)<sup>[1]</sup>

Les études de toxicité sur l'animal et les données épidémiologiques chez l'homme ne permettent pas de statuer sur un potentiel effet cancérigène.

L'absorption de l'Argent se fait essentiellement par voie pulmonaire. Il s'avère que le principal effet indésirable inhérent à l'absorption d'argent est l'argyrose : une coloration en bleu-gris des yeux, des muqueuses et de la peau.

A long terme, l'absorption d'argent par voie respiratoire entraîne une irritation des voies aériennes supérieures.

- Palladium (Pd) <sup>[30]</sup>

Les études sur la sensibilisation cutanée due au palladium s'avèrent peu concluantes. Aucune donnée ne concerne la sensibilisation respiratoire. Chez l'animal, le palladium montre une tendance à s'accumuler dans le rein.

- Platine (Pt) <sup>[31]</sup>

Les données toxicologiques sur la toxicité du platine sont limitées. Le Platine n'est pas cancérigène. Le risque majeur pour la santé consiste en une hypersensibilisation due au platine sous forme ionique. Le terme de « platinose » est utilisé pour désigner les effets causés par l'hypersensibilisation.

Les symptômes cutanés sont les suivants : prurit localisé, érythème prurigineux et de l'urticaire. Quant aux troubles respiratoires, ils se manifestent par une rhinite, une toux sèche, une respiration bruyante pouvant aller jusqu'à la crise d'asthme.

Le risque d'hypersensibilisation par le platine semble être corrélé avec la dose et la durée de l'exposition.

- Les métaux platineux : Iridium (Ir), Osmium (Os), Rhodium (Rh), Ruthenium (Ru)

Les données sur la toxicité des métaux platineux sont très pauvres. Seules quelques publications les concernent.

L'Iridium induit des cassures d'ADN dans des fibroblastes de rat (test des comètes). Sous forme de vapeur, l'Osmium peut causer de sévères irritations de la sphère ORL. Le rhodium est similaire au platine en termes de cytotoxicité. Le test des comètes montre également des cassures d'ADN provoquées par le Rhodium.

Quant au Ruthénium, son exposition in vitro sur des *Salmonella typhimurum* induit des réponses génotoxique.

Dû au manque d'information sur la toxicité de ces impuretés élémentaires, le calcul des *Permitted Daily Exposure* (PDE) s'est basé sur les données toxicologiques du Palladium.

- Selenium (Se) <sup>[32]</sup>

Quelques cas d'intoxication aiguë au sélénium sont décrits dans la littérature lors d'ingestion accidentelle ou volontaire de compléments diététiques. L'intoxication aiguë se traduit par une irritation de muqueuses digestives. Des cas d'atteintes neurologiques ont été rapportés.

Les cas de toxicité chronique concernent principalement les expositions professionnelles par inhalation. Des syndromes non spécifiques sont rapportés : asthénie, irritabilité, tremblements, troubles gastro-intestinaux. On observe également des signes d'irritation de l'appareil respiratoire. D'autres signes sont quant à eux plus évocateurs d'une intoxication au sélénium : odeur d'ail de la sueur et de l'haleine, goût métallique dans la bouche, coloration rose des muqueuses, modification des phanères.

Il existe peu de données établissant un potentiel effet cancérigène de Sélénium. Ainsi, le Sélénium appartient au groupe 3 (cancérogénicité non classifiable) établi par le IARC.

L'effet tératogène chez l'homme semble pouvoir être écarté.

- Thallium (TI) <sup>[33]</sup>

A la fois chez l'homme et chez l'animal, il semblerait que le follicule pileux soit l'organe cible suite à une exposition répétée au Thallium.

De manière historique, le sulfate de thallium était utilisé en médecine pour réduire la sudation et entrainé dans la composition de crèmes dépilatoires. Aujourd'hui, ces utilisations sont strictement limitées ; le thallium et ses composés ont des applications essentiellement industrielles.

L'intoxication au thallium se traduit tout d'abord par des troubles peu spécifiques : douleurs dans le dos, fièvre, hypertension. La chute des cheveux survient plus tardivement.

#### 4. Classe 3

Les impuretés élémentaires de la classe 3 sont globalement peu toxiques par voie orale. Néanmoins, la toxicité pour les autres voies d'administrations reste un sujet de préoccupation.

Les impuretés élémentaires que l'on retrouve dans cette catégorie sont les suivants : Baryum (Ba), Chrome (Cr), Cuivre (Cu), Lithium (Li), Molybdène (Mo), Antimoine (Sb) and Etain (Sn).

Analyse de risque : Pour la voie orale, ces éléments pourront ne pas être pris en compte dans l'analyse de risque, à moins qu'ils ne soient sciemment ajoutés durant le processus de fabrication. En revanche, si la voie d'administration est parentérale ou par inhalation, les impuretés élémentaires du groupe 3 devront être prises en comptes dans l'analyse de risque.

Toxicité : De manière générale, la toxicité de ces éléments est assez limitée.

- Baryum (Ba) <sup>[1]</sup>

Le rein semble être l'organe cible du Baryum. Sur l'homme, la finalité de cette toxicité serait une hypertension artérielle. Néanmoins, une étude conduite sur deux populations – l'une buvant une eau riche en Baryum et pas l'autre – ne permet pas de constater de différence significative sur la tension artérielle.

L'exposition répétée par inhalation causerait des atteintes bronchiques.

- Chrome (Cr) <sup>[1][34][35]</sup>

Le chrome existe sous différents états d'oxydation : les formes les plus fréquemment rencontrées sont le Cr(2+), le Cr(3+) et Cr (6+).

Le chrome sous sa forme trivalente Cr(3+) est naturellement présent dans le corps humain. Il intervient dans le métabolisme du glucose et des lipides. De manière générale, l'absorption journalière de 1.5mg/kg de Cr(3+) n'entraîne pas d'effet indésirable[1]. Les limites d'exposition présentées dans la guideline ICH Q3D sont calculées à partir d'une étude évaluant la cancérogénicité du Cr(3+) Picolinate chez le rat (augmentation de l'incidence des adénomes des glandes préputiales).L'inhalation de Cr(3+) entraîne une inflammation chronique des voies respiratoires.

Le chrome sous sa forme hexavalente est la forme la plus toxique : il induit la prolifération de cellules malignes sur les modèles animaux. L'exposition répétée au chrome Cr(6+) entraîne en outre inflammations et ulcérations, du fait de son fort potentiel oxydatif. Il est à noter que le chrome (6+) est en partie réduit en chrome (3+) par l'estomac.

- Cuivre (Cu) <sup>[36]</sup>

Le cuivre est présent à l'état de traces dans l'organisme humain.

Les données de la littérature montrent que l'exposition au cuivre à des doses toxiques peut provoquer des troubles gastro-intestinaux, affecter le foie ainsi que les poumons.

- Lithium (Li) <sup>[37]</sup>

Le lithium est utilisé en médecine chez l'homme, principalement en psychiatrie. Les sels de lithium traitent les troubles bipolaires ou les dépressions. Ces traitements impliquent d'ailleurs un contrôle fréquent de la lithiémie, en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite. Certains effets indésirables peuvent même apparaître lorsque la lithiémie est contrôlée.

En termes d'effets indésirables, le lithium affecte la capacité de concentration urinaire, la glande thyroïde et la glande parathyroïde, ainsi que la prise de poids.

- Molybdène (Mo) <sup>[1]</sup>

Le molybdène est un élément largement présent dans la nature. On le retrouve dans les légumes, les produits laitiers et la viande. Chez l'homme, le Molybdène est indispensable. Une carence se caractérise par cécité nocturne, nausées, désorientation, tachycardie et tachypnée.

La toxicité du Molybdène par voie orale s'avère être faible. Chez la souris, il existe quelques preuves de cancérogénicité après exposition par inhalation.

- Antimoine (Sb) <sup>[1]</sup>

L'antimoine et ses dérivés trouvent leur utilité dans les procédés de fabrication comme catalyseurs. En médecine, ses vertus antiparasitaires étaient autrefois bien connues.

L'appareil digestif s'avère être l'organe cible de l'antimoine. Il conduit à des irritations, nausées et vomissements. L'inhalation sur le long terme de grandes quantités d'antimoine induit des troubles respiratoires.

- Etain (Sn) <sup>[38]</sup>

Les études in vivo ne démontrent aucune activité cancérogène ou génotoxique pour l'Etain. Chez le rat, l'anémie est le premier effet indésirable détecté : les limites d'expositions sont fixées en considération de cet effet adverse.

## 5. Autres <sup>[1]</sup>

Quelques éléments ne sont pas inclus dans la version définitive de la guideline ICH Q3D, du fait de leur toxicité limitée. Ces éléments sont les suivants : Aluminium (Al), Bore (B), Calcium (Ca), Fer (Fe), Potassium (K), Magnésium (Mg), Manganèse (Mn), Sodium (Na), Tungstène (W) et Zinc (Zn). Notons que certains de ces éléments étaient présents dans la première version publique de la Guideline.

Il faut néanmoins préciser que certaines de ces impuretés peuvent être concernées par une réglementation spécifique. Par exemple, la présence de tungstène (W) doit être évaluée pour les protéines thérapeutiques.

## 6. Impuretés Élémentaires à considérer lors de l'analyse de risque

Ainsi, la guideline ICH Q3D classe les impuretés élémentaires en fonction de leur toxicité et de leur probabilité de présence dans les médicaments.

Selon la classe de l'impureté élémentaire ainsi que sa voie d'administration, la guideline recommande ou non de la prendre en compte dans l'analyse de risque.

Il paraît évident que les éléments les plus toxiques sont à considérer dans tous les cas. En revanche, une impureté qui n'a aucune chance de se retrouver dans le médicament du fait de sa faible abondance sera considérée seulement si elle a été délibérément ajoutée au processus de fabrication.

Le tableau ci-dessous récapitule quelles sont les impuretés élémentaires à prendre en compte lors de l'analyse de risque.

Impureté Elémentaire	Classe	Dans le cas où l'IE est intentionnellement ajoutée au process	Dans le cas où l'IE n'est pas intentionnellement ajoutée		
			Voie orale	Voie parentérale	Inhalation
Cd	1	oui	oui	oui	oui
Pb	1	oui	oui	oui	oui
As	1	oui	oui	oui	oui
Hg	1	oui	oui	oui	oui
Co	2A	oui	oui	oui	oui
V	2A	oui	oui	oui	oui
Ni	2A	oui	oui	oui	oui
Tl	2B	oui	non	non	non
Au	2B	oui	non	non	non
Pd	2B	oui	non	non	non
Ir	2B	oui	non	non	non
Os	2B	oui	non	non	non
Rh	2B	oui	non	non	non
Ru	2B	oui	non	non	non
Se	2B	oui	non	non	non
Ag	2B	oui	non	non	non
Pt	2B	oui	non	non	non
Li	3	oui	non	oui	oui
Sb	3	oui	non	oui	oui
Ba	3	oui	non	non	oui
Mo	3	oui	non	non	oui
Cu	3	oui	non	oui	oui
Sn	3	oui	non	non	oui
Cr	3	oui	non	non	oui

Table 3 - Recommandation des Impuretés Élémentaires à considérer dans l'Analyse de risque

## II. Détermination des limites d'exposition en Impuretés Élémentaires.

Comme nous l'avons abordé dans la partie précédente, la quantité maximale d'impureté qui peut être quotidiennement absorbée par l'homme sans que cela n'impacte sa santé est définie par l'Exposition Journalière Admissible, ou « *Permitted Daily Exposure* » en anglais (PDE).

### 1. Etablissement de la PDE par le groupe d'experts

La PDE est calculée à partir de la NOAEL, c'est-à-dire la « *No-Observed-Adverse-Effect Level* », obtenue lors des études de toxicité. En français, il s'agit de la dose pour laquelle l'on n'observe aucun effet indésirable.

Si cette donnée n'est pas disponible dans la littérature, la PDE peut être issue de la NOEL « *No-Observed-Effet-Level* », c'est-à-dire la dose pour laquelle on n'observe aucun effet, pas même l'effet thérapeutique attendu.

La « *Lowest-Observed-(Adverse)-Effet-Level* » (LO(A) EL), soit la dose la plus faible produisant un effet adverse (ou une action pharmacologique pour la LOAEL) peut également être utilisée pour le calcul de la PDE.

Préférentiellement, la NOAEL sera utilisée.

La PDE se calcule comme suit :

$$PDE = NO(A)EL \times \text{Ajustement du poids} \div [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5]$$

Avec la PDE exprimée en  $\mu\text{g}/\text{jour}$ .

La NO(A)EL est exprimée  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ .

Le poids est exprimé en kg.

L'ajustement du poids est de 50 kilogrammes. Le poids choisi paraît faible pour représenter un corps humain adulte, mais cela permet d'avoir une limite plus stricte – et donc plus sûre – que si le poids standard de 70 kilogrammes avait été choisi. Il s'avère que les patients adultes de 50 kilogrammes (ou moins) représentent une réalité médicale, et il s'agit d'une population particulièrement sensible.

Les différents facteurs F représentent les facteurs d'ajustement.

- F1 est le facteur d'ajustement *inter-espèce*. En effet, la NO(A)EL est le plus souvent déterminée par le biais d'études de toxicité conduites sur des animaux. Selon l'étude, l'animal utilisé est différent. Le facteur F1 prend en compte l'animal sur lequel s'est déroulé l'étude, et extrapole le résultat à l'homme. Les différences de surface corporelle et le ratio de poids sont pris en compte pour l'extrapolation.

F1 = 1 si la NO(A)EL provient d'une étude de toxicité menée sur l'homme. Il est néanmoins rare que ce soit le cas.

F1 = 5 pour extrapoler les résultats issus d'études sur le rat à l'homme.

F1 = 12 pour extrapoler les résultats issus d'études sur la souris à l'homme.

F1 = 2 pour extrapoler les résultats issus d'études sur le chien à l'homme.

F1 = 2.5 pour extrapoler les résultats issus d'études sur le lapin à l'homme.

F1 = 3 pour extrapoler les résultats issus d'études sur le singe à l'homme.

F = 10 si d'autres espèces animales que celles précédemment citées sont utilisées pour les études de toxicité.

- Le facteur F2 est le facteur qui considère la variabilité entre les individus, c'est-à-dire la variabilité *intra-espèces*. En effet, exposés à une même substance, deux individus ne réagiront pas de façon identique. Par définition, la variabilité intra-espèce est constante. Ainsi, F2 = 10 sera toujours utilisé pour la présente directive.

- Le facteur F3 varie selon le type d'étude de toxicité. Il tient compte de la durée de l'étude (court ou long terme) et de la nature de l'étude (quelles sont les toxicités qui ont été étudiées).

F3 = 1 pour les études qui s'étendent au minimum sur la moitié de la vie de l'animal. Par exemple, une étude qui dure 1 an chez les rongeurs, ou 7 ans chez les chats ou les chiens.

F3 = 1 pour les études de reprotoxicité qui s'étendent sur toute la durée de l'organogénèse.

F3 = 2 pour les études de 6 mois chez le rongeur ou 3,5 ans chez les non-rongeurs.

F3 = 5 pour les études de 3 mois chez le rongeur ou 2 ans chez les non-rongeurs.

F3 = 10 pour toutes les études de plus courtes durées.

Si la durée de l'étude se trouve *entre* les valeurs définies ci-dessus, le facteur le plus sévère sera choisi. Par exemple, si l'étude dure 5 mois chez le rongeur, on choisira F3

= 5 plutôt que  $F3 = 2$ , même si l'on peut penser qu'une étude de 5 mois est plus semblable à une étude de 6 mois qu'à une étude de 3 mois.

- Le facteur F4 est appliqué dans le cas où des toxicités sévères sont constatées : cancérogénicité, neurotoxicité ou toxicité fœtale.  
F4 = 1 si une toxicité fœtale est associée à une toxicité maternelle.  
F4 = 5 si la toxicité fœtale n'est pas associée à la toxicité maternelle.  
F4 = 5 pour un effet tératogène avec toxicité maternelle.  
F4 = 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle.
- Le facteur F5 s'applique si la NOEL ou la NOAEL ne sont pas disponibles dans les données de la littérature. Ainsi, si la PDE est calculée avec les valeurs de NOEL, ou de NOAEL préférentiellement, le facteur F5 sera égal à 1. Mais si ces données ne sont pas établies, la LOEL peut être considérée. Dans ce cas-là, F5 variera entre 5 et 10. Si la LOAEL est considérée, alors  $F5 = 10$ .

NB : Pour chaque Impureté Élémentaire, la guideline ICH Q3D établit trois PDE, en fonction de la voie d'administration considérée : l'administration par voie orale, par voie parentérale et par inhalation. Pour établir ces différentes PDE, les experts se basent sur des études de toxicité où les voies d'administration adéquates sont employées.

## 2. Concentration Maximale Admissible en Impuretés Élémentaires.

La PDE reflète la quantité maximale d'Impuretés Élémentaires qui peut être absorbée quotidiennement. Il est bon de ramener cette quantité à la prise en médicament quotidienne, afin d'obtenir la concentration maximale d'IE permise par gramme de médicament.

La concentration maximale permise représente donc la quantité maximale d'impureté qui peut être présente (exprimée en  $\mu\text{g}$ ) *dans un gramme de médicament* sans que cela ne mette en jeu la sécurité du patient. Nous appellerons cette concentration « Concentration Maximale Admissible » ou « Concentration Admissible », « *Maximum Permitted Concentration* » en anglais.

Quatre options différentes sont exposées dans la guideline ICH Q3D pour convertir la PDE en concentration maximale admissible.

Ces options diffèrent selon que l'on considère le médicament dans son ensemble ou si l'on analyse chaque composant du médicament (Cf. figure 4).

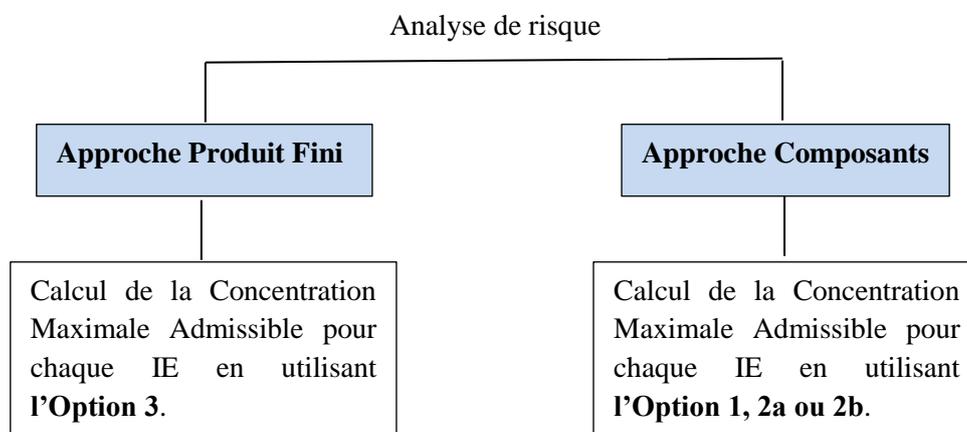


Figure 4 - Calcul des concentrations admissibles selon l'approche choisie

2.1. Option 1 – Calcul de la Concentration Maximale Admissible pour les composants d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes.

Il s'agit de la méthode de calcul la plus simple. Cette option considère que la quantité de médicament prise par jour est de 10 grammes ou moins.

Cette option prend en compte chaque composant individuellement. Si, pour chaque composant, la concentration en IE ne dépasse pas la « *Maximum Permitted Concentration* » calculée au moyen de l'Option 1, les différents composants pourront être utilisés dans n'importe quelles proportions dans le produit fini.

$$Concentration (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/jour)}{Dose\ journali\ere\ en\ m\edicament\ (g/jour)}$$

Avec la dose journalière en médicament égale à 10 grammes/jour.

**NB :** la dose journalière en médicament (en grammes) correspond à la quantité prise de principe(s) actif(s) mais aussi à la quantité des excipients constituant le médicament.

- **EXEMPLE :**

Considérons un médicament LAMBDA® pesant 2,5 gramme dont la posologie est d'un comprimé par jour : la dose journalière du médicament sera de 2,5 grammes. Néanmoins, comme il s'agit de l'Option 1, la dose journalière sera considérée comme étant de 10 grammes. Cela permet d'être plus strict dans les concentrations limites imposées.

Cette option suppose que les impuretés élémentaires identifiées sont présentes dans tous les composants du médicament.

Le médicament LAMBDA® contient 9 composants :

<b>Composant</b>	<b>Prise journalière M (gramme)</b>
Principe actif	0.200
Cellulose microcristalline	1.100
Lactose	0.450
Ca Phosphate	0.350
Crospovidone	0.265
Magnésium stéarate	0.035
HPMC	0.060
Dioxyde de Titane	0.025
Dioxyde de fer	0.015
<b><u>Prise journalière de produit médicamenteux</u></b>	<b><u>2.5</u></b>

Table 4 - Composition du médicament LAMBDA®

Dans notre exemple, les impuretés élémentaires d'intérêt sont les suivantes : As, Cd, Hg et Pb, car elles appartiennent à la classe 1, et du fait de leur toxicité, il est prescrit qu'elles soient systématiquement évaluées. De la même manière, les éléments de la classe 2 A (Co, Ni et V) seront évaluées.

En revanche, nous estimerons que les éléments de la Classe 2B n'ont pas été utilisés pendant le processus de fabrication : nous ne les prendrons donc pas en considération. Comme le médicament LAMBDA® est un comprimé administré par voie orale, les impuretés élémentaires de la classe 3 seront elles aussi exclues.

Les Impuretés Élémentaires identifiées comme potentiellement présentes dans le médicament et que nous prendrons en considération sont donc les suivantes :

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
--------------	----	----	----	----	----	----	---

Table 5 – Impuretés Élémentaires d'intérêt – Exemple – Option 1

La première étape est de déterminer la PDE pour les impuretés élémentaires identifiées. Comme le médicament LAMBDA® s'administre par voie orale, il faudra choisir la PDE établie pour la voie orale. Pour rappel, les PDE sont données par l'Annexe 2 de la guideline ICH Q3D.

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
PDE (µg/jour)	15	5	30	5	50	200	100

Table 6 – Impuretés élémentaires et leur PDE – Exemple – Option 1

Maintenant, il s'agit de calculer la « *Maximum Permitted Concentration* » pour chacun des composants du médicament. Pour ce faire, l'équation suivante est utilisée :

$$Concentration (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/jour)}{Dose\ journali\ere\ en\ m\edicament\ (g/jour)}$$

Avec

- La PDE donnée par la guideline ICH Q3D
- la dose journalière en médicament égale à **10 grammes/jours**.

Par exemple, la « *Maximum Permitted Concentration* » pour l'Arsenic dans la substance active se calcule ainsi :

$$\frac{PDE\ (Arsenic)}{10} = \frac{15}{10} = 1.5\ \mu g/g$$

Le processus est répété pour chaque composant du médicament LAMBDA®, puis pour chaque impureté élémentaire.

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
PDE (µg/jour)	15	5	30	5	50	200	100
Composants	Maximum Permitted Concentration (µg/g)						
Principe actif	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Cellulose microcristalline	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Lactose	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Ca Phosphate	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Crospovidone	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Magnésium stéarate	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
HPMC	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Dioxyde de Titane	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Dioxyde de fer	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10

Table 7 – Calcul des « Maximum Permitted Concentration » – Exemple – Option 1

A présent, il faut déterminer pour chaque Impureté Élémentaire le « *Maximum potentiel Daily Intake* », soit la prise journalière maximale potentielle. Il s'agit de déterminer quelle quantité de chaque Impureté on absorberait si l'on prenait le médicament LAMBDA® à la posologie prescrite.

La prise journalière maximale potentielle pour chaque IE ne correspond pas à la somme des concentrations d'IE de tous les composants. Par exemple, si l'on voulait calculer la prise journalière maximale de l'Arsenic, il ne faudrait pas faire  $9 \times 1.5$ .

La prise journalière maximale potentielle se calcule de la sorte :

$$\begin{aligned} & \text{Prise Journalière Maximale potentielle} \\ & = \text{Dose Journalière en Médicament} \times \text{"Maximum Permitted Concentration"} \end{aligned}$$

Nous avons vu que la posologie maximale du médicament LAMBDA® est d'un comprimé par jour. Comme ce comprimé pèse 2.5 grammes, la dose journalière en médicament est égale à 2.5 grammes/jour.

Par l'Arsenic, nous avons précédemment calculé la « Maximum Permitted Concentration », alors égale à 1.5 µg/g.

Ainsi la Prise journalière maximale de l'Arsenic est la suivante :

$$\text{Prise Journalière Maximale d'Arsenic} = 2.5 \times 1.5 = 3.75 \mu\text{g}$$

Nous procédons de la sorte pour chacune des impuretés élémentaires identifiées.

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
<b>PDE (µg/jour)</b>	15	5	30	5	50	200	100
<b>Composants</b>	<b>Maximum Permitted Concentration (µg/g)</b>						
Principe actif	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Cellulose microcristalline	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Lactose	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Ca Phosphate	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Crospovidone	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Magnésium stéarate	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
HPMC	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Dioxyde de Titane	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
Dioxyde de fer	1,5	0,5	3	0,5	5	20	10
<b>Prise Journalière Maximale en EI (µg/jour)</b>	<b>3,75</b>	<b>1,25</b>	<b>7,5</b>	<b>1,25</b>	<b>12,5</b>	<b>50</b>	<b>25</b>

Table 8 – Calcul de la Prise Journalière Maximale – Exemple – Option 1

Il s'agira ensuite de montrer que les concentrations « réelles » en IE dans chaque composant (déterminées par dosage) ne dépassent pas celles du tableau.

Nous pourrions ensuite affirmer – ou non – que le médicament n'induit pas une prise journalière d'Impureté Élémentaire qui soit supérieure à la PDE, c'est-à-dire qui entraînerait un effet indésirable chez le patient.

2.2. Option 2a – Calcul des Concentrations Maximales Admissibles pour les composants d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est spécifiée.

Cette option est la même que celle-ci-dessus, à l'exception que la dose journalière de médicament n'est plus estimée à 10 grammes.

$$Concentration (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/jour)}{Dose\ journali\ere\ en\ m\edicament\ (g/jour)}$$

La dose journalière considérée est celle *effectivement utilisée*.

- **EXEMPLE**

Reprenons l'exemple du médicament LAMBDA®, dont les Impuretés Élémentaires que nous allons considérer sont les suivantes :

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
PDE (µg/jour)	15	5	30	5	50	200	100

Table 9 – Impuretés Élémentaires et leur PDE – Exemple – Option 2a

La posologie du médicament LAMBDA® est d'un comprimé par jour, pour un comprimé d'une masse égale à 2,5 gramme.

$$Concentration (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/jour)}{Dose\ journali\ere\ effective\ en\ m\edicament\ (g/jour)}$$

La dose journalière est effectivement de **2,5 grammes**.

Si nous reprenons l'exemple de l'Arsenic, la « Maximum Permitted Concentration » se calcule ainsi :

$$\text{Maximum Permitted Concentration} = \frac{PDE (Arsenic)}{2.5} = \frac{15}{2.5} = 6\mu g/g$$

Les « *Maximum Permitted Concentration* » pour chaque IE/Composant sont calculées de la même manière.

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
<b>PDE (µg/jour)</b>	15	5	30	5	50	200	100
<b>Composants</b>	<b>Maximum Permitted Concentration (µg/g)</b>						
Principe actif	6	2	12	2	20	80	40
Cellulose microcristalline	6	2	12	2	20	80	40
Lactose	6	2	12	2	20	80	40
Ca Phosphate	6	2	12	2	20	80	40
Crospovidone	6	2	12	2	20	80	40
Magnésium stéarate	6	2	12	2	20	80	40
HPMC	6	2	12	2	20	80	40
Dioxyde de Titane	6	2	12	2	20	80	40
Dioxyde de fer	6	2	12	2	20	80	40

**Table 10 – Calcul des « Maximum Permitted Concentration » – Exemple – Option 2a**

Le calcul de la Prise Journalière maximale potentielle en impureté élémentaire se calcule de la même manière pour l'Option 1 :

*Prise Journalière Maximale*

$$= \text{Dose Journalière en Médicament} \times \text{"Maximum Permitted Concentration"}$$

Avec la Dose journalière en Médicament égale à 2.5 grammes (prise d'un comprimé pesant 2.5 grammes par jour).

<b>IE d'intérêt</b>	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
<b>PDE (µg/jour)</b>	15	5	30	5	50	200	100
<b>Composants</b>	<b>Maximum Permitted Concentration (µg/g)</b>						
Principe actif	6	2	12	2	20	80	40
Cellulose microcristalline	6	2	12	2	20	80	40
Lactose	6	2	12	2	20	80	40
Ca Phosphate	6	2	12	2	20	80	40
Crospovidone	6	2	12	2	20	80	40
Magnésium stéarate	6	2	12	2	20	80	40
HPMC	6	2	12	2	20	80	40
Dioxyde de Titane	6	2	12	2	20	80	40
Dioxyde de fer	6	2	12	2	20	80	40
<b>Prise Journalière Maximale en EI (µg)</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>5</b>	<b>50</b>	<b>200</b>	<b>100</b>

Table 11 – Calcul de la Prise Journalière Maximale – Exemple – Option 2a

Il s'agira ensuite de montrer que les concentrations « réelles » en IE de chaque composant (déterminées par dosage) ne dépassent pas celles calculées dans le tableau.

L'Option 2a peut être utilisée si l'Option 1 est trop stricte.

### 2.3. Option 2b – Calcul des Concentrations Maximales Admissibles pour des composants dont la proportion dans les produits pharmaceutiques est considérée.

Avec l'Option 2b, la composition du médicament est prise en compte, car la proportion de chaque composant dans le produit fini est intégrée au calcul.

Le calcul se base sur la connaissance préalable des concentrations en IE dans les composants.

De telles connaissances sont basées sur :

- La littérature scientifique
- Les limites dans les monographies des composants concernant les IE
- Des données fournies par les fabricants/fournisseurs des composants
- Le dosage des IE dans les composants.

L'Option 2b nécessite de calculer la prise totale d'IE due à la prise du médicament, exprimée en µg/jour. La formule est la suivante.

$$\text{Prise totale d'IE } (\mu\text{g/j}) = \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k$$

- Avec k : indice pour chacun des composants du produit pharmaceutique
- $C_k$  : La concentration admissible de l'IE dans le Composant k (µg/g)
- $M_k$  : masse du composant k dans la dose journalière maximale du médicament (g)

La prise totale d'IE, exprimée en µg/jour, pourra directement être comparée à la PDE.

- **EXEMPLE**

Nous reprendrons ici l'exemple du médicament LAMBDA® que nous avons utilisé dans les exemples précédents.

Les revues de la littérature scientifique, les données fournies par le fournisseur et le dosage des IE dans chaque composant nous permettent de déterminer la concentration en IE dans chaque composant (Cf. tableau suivant).

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
<b>Composants</b>	<b>Concentration en IE (C) (µg/g)</b>						
Principe actif	0.5	< LdD	< LdD	20	30	50	< LdD
Cellulose microcristalline	0.1	0.1	0.1	< LdD	< LdD	< LdD	< LdD
Lactose	0.1	0.1	0.1	< LdD	< LdD	< LdD	< LdD
Ca Phosphate	1	1	1	< LdD	< LdD	5	10
Crospovidone	0.1	0.1	0.1	< LdD	< LdD	< LdD	< LdD
Magnésium stéarate	0.5	0.5	0.5	< LdD	0.5	0.5	< LdD
HPMC	0.1	0.1	0.1	< LdD	< LdD	< LdD	< LdD
Dioxyde de Titane	1	1.0	1	< LdD	< LdD	< LdD	1
Dioxyde de fer	10	10	10	< LdD	10	50	2000

Table 12 – Concentrations en Impuretés Élémentaires dans chaque composant du médicament LAMBDA – Exemple – Option 2b

LdD : limite de détection. Le COFRAC la définit comme étant « le plus petit signal exprimé en quantité ou en concentration qui peut être distingué avec une probabilité donnée d'un blanc de réaction réalisé dans les mêmes conditions »<sup>[39]</sup>. Une valeur inférieure à la LdD ne peut pas être différenciée du blanc de réaction ; dans nos calculs, on estimera qu'une valeur inférieure à la LdD est équivalente à zéro.

Il faut maintenant multiplier chaque concentration (C) par la prise quotidienne maximale de chaque composant (M), selon la formule  $C.k \times M.k$

Avec k : indice pour chacun des composants du produit pharmaceutique.

Pour rappel, la prise quotidienne maximale (M) des composants est fournie ici :

<b>Composant</b>	<b>Prise journalière (M) (gramme)</b>
Principe actif	0.200
Cellulose microcristalline	1.100
Lactose	0.450
Ca Phosphate	0.350
Crospovidone	0.265
Magnésium stéarate	0.035
HPMC	0.060
Dioxyde de Titane	0.025
Dioxyde de fer	0.015

**Table 13 - Composition du médicament LAMBDA®**

Une fois tous les  $C.k \times M.k$  calculés, il faudra calculer leur somme pour chaque impureté du tableau, selon la formule suivante.

$$\text{Prise totale d'IE } (\mu\text{g/j}) = \sum_{k=1}^N Ck . Mk$$

IE d'intérêt	As		Cd		Hg		Pb		Co		Ni		V	
	C	C*M	C	C*M	C	C*M	C	C*M	C	C*M	C	C*M	C	C*M
Principe actif	0.5	0.1	< LdD	0	< LdD	0	20	4	30	6	50	10	< LdD	0
Cellulose microcristalline	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0
Lactose	0.1	0.045	0.1	0.045	0.1	0.045	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0
Ca Phosphate	1	0.35	1	0.35	1	0.35	< LdD	0	< LdD	0	5	1.75	10	3.5
Crospovidone	0.1	0.027	0.1	0.027	0.1	0.027	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0
Magnésium stéarate	0.5	0.018	0.5	0.018	0.5	0.018	< LdD	0	0.5	0.018	0.5	0.018	< LdD	0
HPMC	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0
Dioxyde de Titane	1	0.025	1	0.025	1	0.025	< LdD	0	< LdD	0	< LdD	0	1	0
Dioxyde de fer	10	0.15	10	0.15	10	0.15	< LdD	0	10	0.15	50	0.75	2000	30
<b>Prise totale d'IE</b> $\sum_{k=1}^N Ck . Mk$ ( $\mu\text{g/jour}$ )	–	<b>0.83</b>	–	<b>0.73</b>	–	<b>0.73</b>	–	<b>4</b>	–	<b>6.17</b>	–	<b>12.52</b>	–	<b>33.5</b>

Table 14 – Calcul de la Prise journalière totale en Impuretés Élémentaires due à la prise du médicament LAMBDA – Exemple – Option 2b

La prise totale d'IE, exprimée en  $\mu\text{g/jour}$ , sera directement comparée à la PDE.

La difficulté avec cette méthode est que les informations concernant la concentration en impuretés dans chaque composant doivent être disponibles. Le fabricant doit s'assurer que de telles informations soient accessibles, soit en dosant chaque composant, soit en se basant sur la documentation de ses fournisseurs, mais il n'est pas toujours possible de les obtenir.

#### 2.4. Option 3 – Analyse du produit fini.

Avec cette option, la concentration en Impuretés Élémentaires est mesurée directement à partir du produit fini. Dans ce cas-là, la même équation que l’Option 1 ou 2a peut être utilisée.

- **EXEMPLE**

Nous reprenons dans ce cas l’exemple du médicament LAMBDA®, dont la posologie est d’un comprimé de 2,5 grammes par jour.

La dose maximale journalière en produit fini est donc de 2,5 grammes.

Pour chaque impureté élémentaire, il s’agit de calculer la « *Maximum Permitted Concentration* » au moyen de l’équation présentée dans l’Option 2a.

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose max. journalière en médicament (g/jour)}}$$

Avec la dose journalière en médicament égale à 2,5 grammes.

Si nous considérons l’Arsenic, la concentration maximale permise se calcule de la sorte :

$$\text{Concentration Arsenic } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE (Arsenic)}}{2.5} = \frac{15}{2.5} = 6$$

Le même calcul est reproduit pour chaque impureté élémentaire du tableau :

IE d’intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
<b>PDE</b> ( $\mu\text{g/jour}$ )	15	5	30	5	50	200	100
	<b>Maximum Permitted Concentration (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>						
<b>Produit fini</b>	6	2	12	2	20	80	40

Table 15 – Calcul des "Maximum Permitted Concentration" – Exemple – Option 3

Il est à noter ici que la concentration se calcule pour chaque IE, mais non plus pour chaque composant : c'est la globalité du produit fini qui est prise en considération.

Le calcul de la Prise Journalière maximale potentielle en impureté élémentaire se calcule de la même manière pour l'Option 1 :

$$\text{Prise Journalière Maximale potentielle } (\mu\text{g}) = \text{Dose Journalière en Médicament} \times \text{"Maximum Permitted Concentration"}$$

IE d'intérêt	As	Cd	Hg	Pb	Co	Ni	V
<b>PDE (<math>\mu\text{g}/\text{jour}</math>)</b>	15	5	30	5	50	200	100
	<b>Maximum Permitted Concentration (<math>\mu\text{g}/\text{g}</math>)</b>						
<b>Produit fini</b>	6	2	12	2	20	80	40
<b>Prise Journalière Maximale en IE (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>5</b>	<b>50</b>	<b>200</b>	<b>100</b>

Table 16 – Calcul de la Prise Journalière Maximale en impuretés élémentaires – Exemple – Option 3

Une fois encore, les teneurs « réelles » en IE dosées dans le médicament seront comparées aux « *Maximum Permitted Concentration* » calculées dans le tableau.

L'Option 3 est moins vertueuse que les Options précédentes car elle ne tient pas compte de la contamination en IE de chaque composant. Seul le produit fini est pris en compte. Néanmoins, cette Option présente l'avantage d'être plus rapide et plus simple à mettre en œuvre.

### **III. L'analyse de risque**

L'analyse de risques constitue un point essentiel de la guideline ICH Q3D. En effet, l'approche basée sur le risque doit s'appuyer sur les connaissances scientifiques suffisantes (confère ICH Q9), dans le but d'identifier, d'évaluer et de contrôler la présence d'impuretés élémentaires dans le médicament. Il est à noter que l'effort fourni pour l'approche basée sur le risque doit être en cohérence avec le niveau de risque.

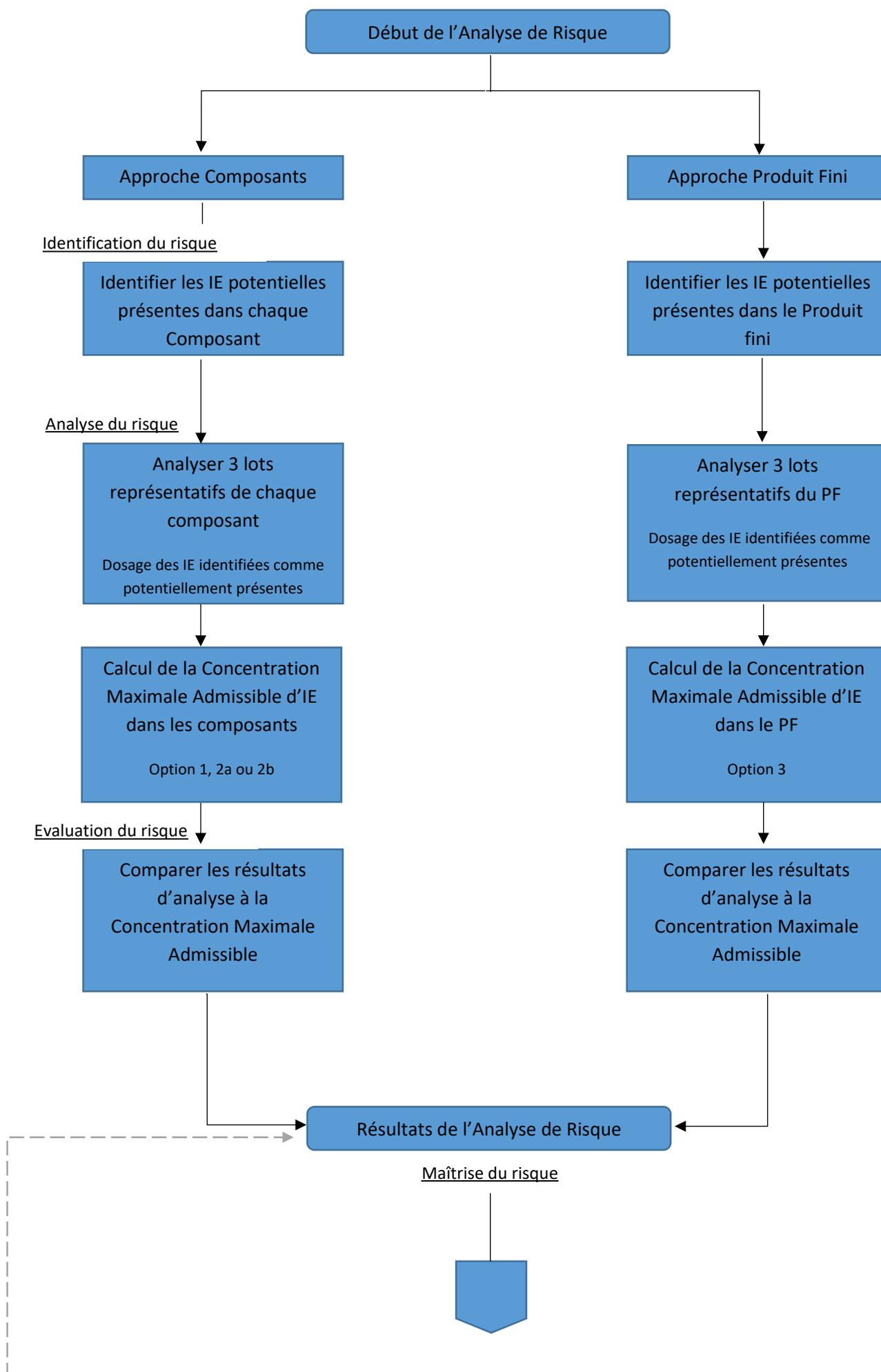
Selon l'ICH Q3D, l'analyse de risque se déroule en trois étapes successives :

« - Identifier toutes les sources (connues comme potentielles) d'impuretés élémentaires qui pourraient se retrouver dans le produit fini.

- Evaluer la présence des impuretés élémentaires dans le médicament, et la comparer avec la PDE établie.

- Résumer et documenter l'analyse de risque. Statuer si les contrôles en place sont suffisants, ou identifier des mesures additionnelles pour limiter le taux d'impuretés élémentaires dans le médicament. »

Afin de faciliter l'explication de cette partie, nous fournirons d'abord le schéma général de l'analyse de risque et nous en expliciterons chaque partie successivement.



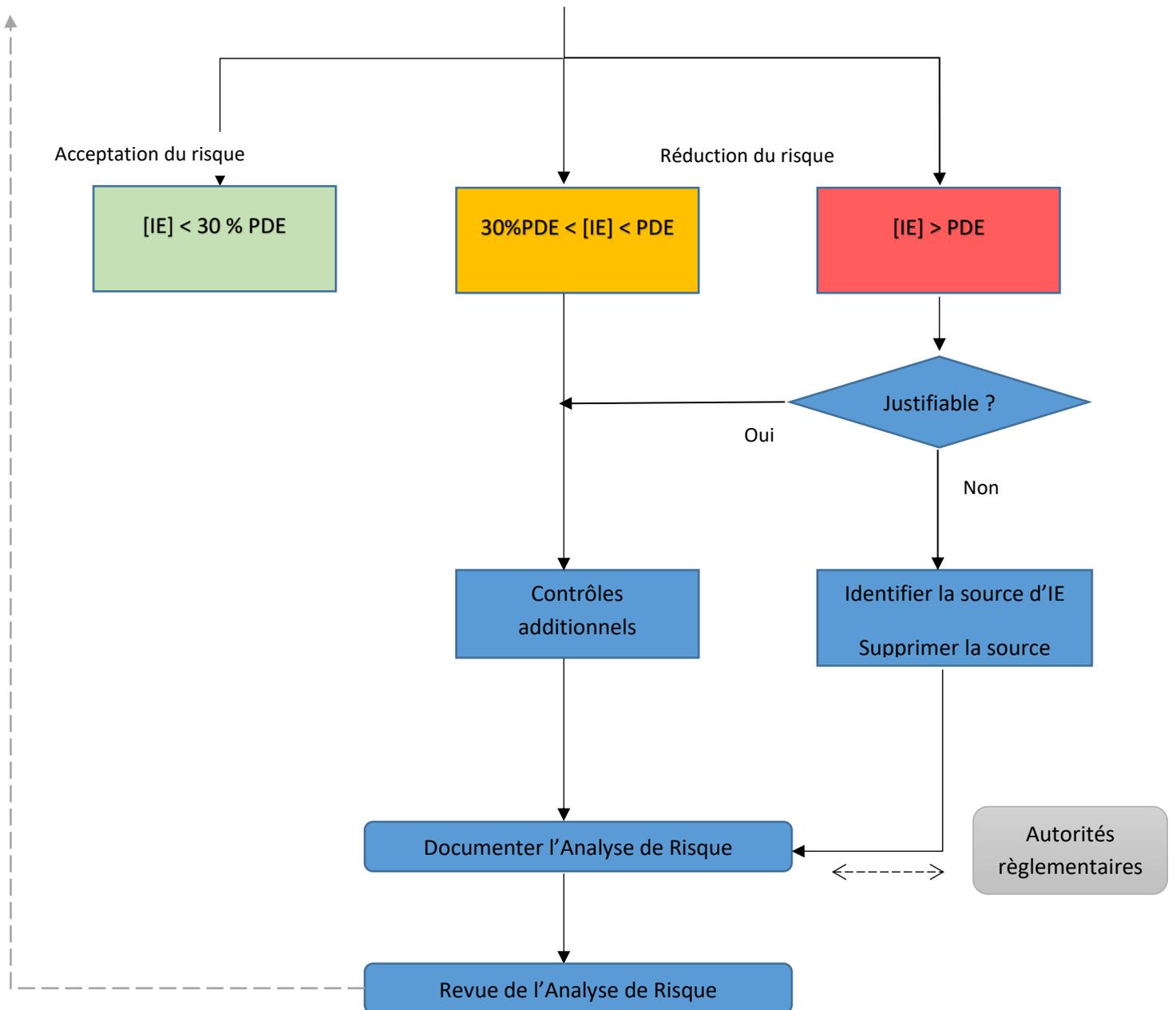


Figure 5 - Déroulement de l'analyse de risque

## 1. Choix de l'approche.

Comme nous l'avons vu, deux approches peuvent être envisagées : l'une qui considère le médicament dans sa globalité, et l'autre qui implique d'analyser chaque composant du produit fini.

- Approche « produit fini »

Le diagramme d'Ishikawa en arêtes de poisson nous donne les principales sources d'impuretés élémentaires qui peuvent se retrouver dans le médicament.

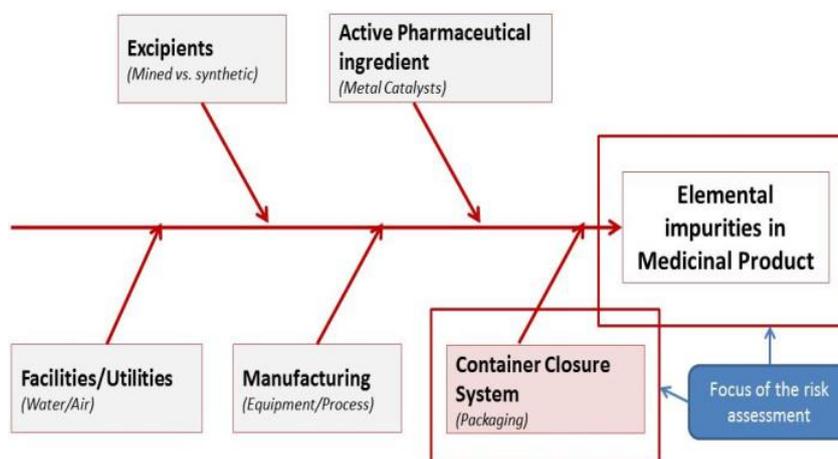


Figure 6- Les sources d'Impuretés Élémentaires à considérer – Approche Produit fini

Ce diagramme tiré de l'ICH Q3D nous indique que même si le produit fini est le point principal à évaluer lors de l'analyse de risque, nous ne pouvons pas oublier l'impact du packaging primaire, celui qui est en contact direct avec le produit fini.

L'influence du packaging sera à prendre en compte, surtout si le médicament est sous forme liquide. En effet, les risques d'interactions avec le contenant, de type relargable/extractible, sont d'autant plus élevés si le produit est un liquide.

- Approche « Composant »

Dans ce cas, tous les facteurs qui peuvent influencer le médicament sont à considérer :

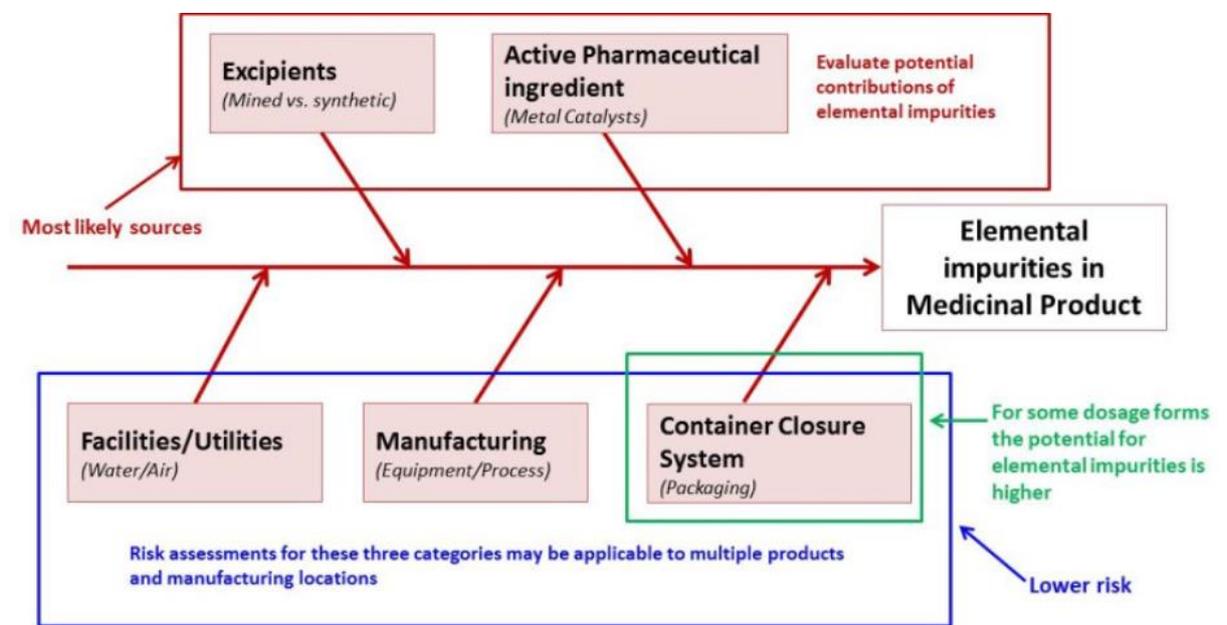


Figure 7- Les sources d'Impuretés Élémentaires à considérer - Approche Composant

- Les matières premières

Il s'agit de la source la plus fréquente de contamination par les impuretés élémentaires.

De quelle nature sont les matières premières ? Les excipients d'origine naturelle peuvent être riches en impuretés élémentaires du fait de leur abondance naturelle dans l'environnement. Les excipients minéraux (kaolin, talc) sont naturellement riches en impuretés élémentaires, du fait de leur structure moléculaire.

Quant aux substances actives, la plupart sont issues de synthèses chimiques. Il n'est pas rare qu'un catalyseur entre en jeu dans la réaction, lequel apporte son lot d'impuretés élémentaire. De même, la question suivante a son importance : dans quelles quantités les matières premières sont-elles présentes dans le produit fini ? Un excipient présent en très grande quantité (diluant) aura plus d'impact qu'un excipient seulement présent à l'état de traces (enrobage).

- Le conditionnement primaire

De la même manière que pour l'approche « produit fini », le packaging est un facteur essentiel à prendre en compte. Le conditionnement primaire est en contact permanent avec le produit.

Des phénomènes d'interaction et de transfert d'impureté peuvent survenir suite au contact matériau/matière.

- Le procédé de fabrication

L'équipement utilisé pour la production est un autre des facteurs à étudier. En effet, le choix des matériaux conditionne en partie le phénomène d'extractibles/relargables : par exemple, les matériaux de type acier inoxydable 316L limitent le risque d'inclusion d'impuretés élémentaires.

Une bonne connaissance du processus permet également d'identifier les étapes à risque d'inclusion d'IE. Par exemple, les conditions de production agressives (pH extrêmes, fortes températures, phénomènes de *rouging* récurrents), sont à même d'extraire des impuretés de l'équipement.

Très logiquement, si une étape du procédé de fabrication requiert l'usage d'un catalyseur métallique, le risque d'apport d'impureté métallique est accru.

- Les utilités (eau)

L'eau peut être une source potentielle d'impuretés élémentaires, en particulier dans le cas des médicaments injectables. Néanmoins, le risque d'apport en IE par l'eau est réduit si l'on utilise de l'eau pour préparation injectable qui répond aux exigences des pharmacopées.

L'eau potable présente déjà une teneur faible en ce qui concerne les impuretés les plus toxiques (As, Hg, Ni, Pb, Mo...), dont les spécifications sont définies par les réglementations en vigueur (« Directive pour la qualité de l'eau de boisson » édictée par l'OMS, par exemple <sup>[40]</sup>).

La production d'eau ppi (préparation pour injection) réduit encore les teneurs en impuretés élémentaires à des seuils très inférieurs aux concentrations toxiques.

La surveillance périodique du système de production et de distribution de l'eau est nécessaire afin de s'assurer que la qualité de l'eau utilisée reste constante.

- Quelle approche choisir ?

L'approche « composant » apparaît comme plus exhaustive, plus compétente. En outre, si un site de production utilise le même excipient pour plusieurs médicaments, ou met en œuvre le même processus de production pour plusieurs médicaments, l'évaluation qui aura été faite une fois pour ce facteur sera applicable pour tous les médicaments.

La difficulté de cette approche consiste à avoir le niveau de connaissance suffisant pour chacun des différents facteurs. Les excipients, par exemple, sont délivrés par des fournisseurs divers : les informations relatives à leurs profils d'impuretés élémentaires sont parfois difficiles à obtenir.

L'approche « produit fini » permet de s'affranchir de cette difficulté.

## 2. Identifier les Impuretés Élémentaires potentielles présentes dans le médicament.

Ici, il s'agit de dresser la liste de toutes les impuretés élémentaires que l'on pourra potentiellement retrouver dans le médicament. Ces impuretés que l'on identifie seront celles à prendre en considération pour le reste de l'analyse de risque. Nous allons illustrer ce paragraphe au moyen d'un exemple.

- Exemple

Considérons un médicament LAMDA®. Son fabricant décide de choisir l'approche « **composant** ». Il étudie attentivement l'influence des matières premières utilisées, du processus de fabrication, du packaging. Ses connaissances du procédé ainsi que les informations récoltées auprès des différents fournisseurs lui permettent de dresser le profil suivant :

Composant	Impuretés Élémentaires potentielles			
	Impuretés ajoutées intentionnellement	Impuretés présentes dans les excipients	Impuretés issues de l'équipement de fabrication	Impuretés provenant du packaging
Substance active	Pd, Ni	As	Ni	Aucune
Excipient n°1	Aucune	Pb	Aucune	Aucune
Excipient n°2	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Excipient n°3	Aucune	As, Pb	V	Aucune

Table 17 - Exemple d'identification d'IE potentielles dans le médicament

Le fabricant considère que les impuretés suivantes sont potentiellement présentes dans le médicament LAMBDA® : As, Pb, Ni, V.

En outre, le médicament LAMBDA® est un comprimé qui se prend par voie orale. Nous savons que les impuretés élémentaires dont il faut se soucier alors sont celles de la classe 1 et 2A, c'est-à-dire : Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni.

Il devra donc rajouter Cd, Hg, Co à son analyse de risque. En définitive, il devra statuer de la présence des éléments suivants dans son analyse de risque : Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni.

Les impuretés élémentaires identifiées comme potentiellement présentes dans le médicament sont celles que l'on va rechercher par dosage lors de l'analyse des trois lots représentatifs de produit médicamenteux.

### 3. Analyser trois lots représentatifs

L'analyse des lots doit se faire selon une méthode appropriée (ICP-MS, par exemple).

Les choix des lots à analyser n'est pas anodin. Les lots doivent couvrir la variabilité intrinsèque qui peut exister entre plusieurs lots du même médicament.

Les lots choisis doivent être représentatifs du processus de fabrication, des matières premières utilisés, du conditionnement.

Les impuretés élémentaires recherchées dans ces lots sont celles identifiées comme potentiellement présentes dans le produit médicamenteux (§ précédent).

### 4. Calculer la Concentration Maximale Admissible en Impuretés Élémentaire ou « *Maximum Permitted Concentration* »

La Concentration Maximale Admissible en impuretés élémentaires dans le médicament sera calculée avec l'une des quatre options détaillées dans la partie précédente. Si l'approche « Produit fini » est adoptée, l'option choisie sera l'Option 3. Les options 1, 2a ou 2b seront utilisées pour calculer la Concentration Maximale Admissible si l'approche « composant » a été choisie.

Pour rappel, la Concentration Maximale Admissible est le rapport de la PDE à la prise quotidienne maximale en médicament. Il s'agit de la quantité maximale d'impureté que l'on peut retrouver par gramme de médicament que sans que cela n'entraîne d'effets indésirables chez le patient lors de la prise dudit médicament.

La Concentration Maximale Permise est calculée à partir de la PDE et de la prise quotidienne maximale autorisée en médicament.

La prise quotidienne maximale autorisée est médicament est une donnée disponible sur le résumé de caractéristiques du produit. Le RCP est disponible sur le site internet des autorités règlementaires, ainsi la fiabilité des informations est optimale.

#### 5. Comparer les résultats d'analyses aux « *Maximum Permitted Concentrations* »

L'analyse des trois lots représentatifs (Cf. paragraphe 3) donne la concentration « réelle » en impuretés élémentaires dans le médicament. Elle reflète la quantité « réelle » d'impureté contenue par gramme de médicament (approche produit fini) ou de matières premières (approche composant).

Il s'agit donc de comparer ces concentrations « réelles » aux concentrations maximales en impuretés élémentaires précédemment calculées, les « *Maximum Permitted Concentration* ».

Pour assurer la sécurité maximale des patients, un seuil de sécurité a été établi à une valeur de 30% de la « *Maximum Permitted Concentration.* » Ainsi, la comparaison des résultats s'effectue sur deux niveaux. Les concentrations « réelles » sont comparées :

- à la « *Maximum Permitted Concentration* »
- Au seuil de 30% de la PDE.

#### 6. Résultats de l'Analyse de risque.

Trois situations sont définies pour chacune des impuretés élémentaires :

- La quantité d'impureté élémentaire dans le médicament est inférieure au seuil de contrôle établi à 30% de la PDE
- La quantité d'impureté élémentaire dans le médicament est comprise entre le seuil de contrôle et la PDE
- La quantité d'impureté élémentaire dans le médicament outrepassé la PDE

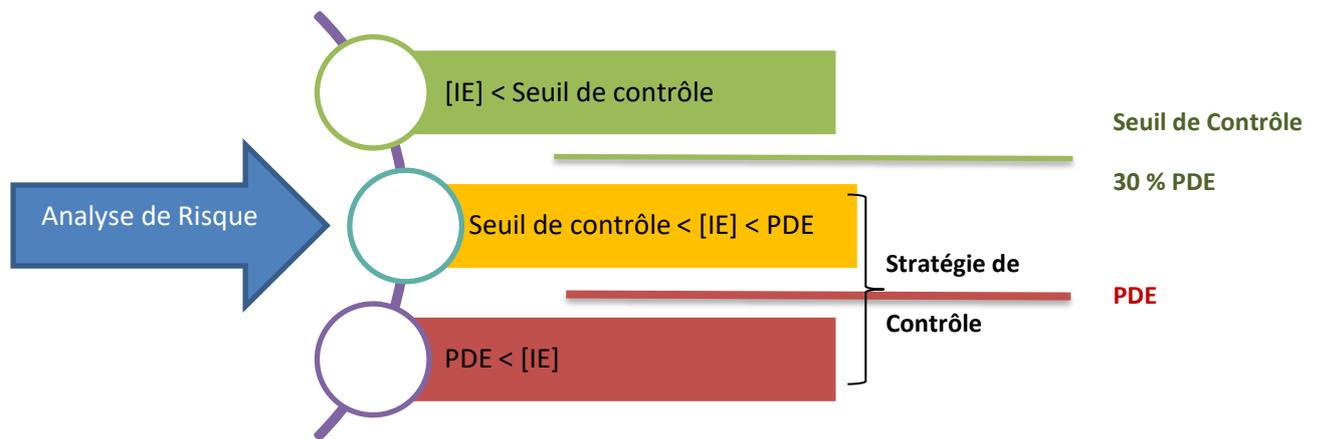


Figure 8 - Résultats de l'analyse de risques

Selon la situation, il faudra envisager une stratégie de contrôle pour maîtriser le taux d'impureté.

Attention, établir une stratégie de contrôle n'équivaut pas à tester en routine le taux d'impuretés élémentaires, qui est un contrôle *à postériori*. La stratégie de contrôle à établir devra permettre de maîtriser l'impact des impuretés tout au long du procédé de fabrication du médicament.

- Impureté Élémentaire inférieure au seuil de contrôle

Il convient de rappeler que la PDE est la limite d'exposition pour laquelle il n'y aura pas d'impact sur la santé humaine. Ici nous nous trouvons à un seuil équivalent à 30% de cette limite d'exposition. Ce facteur de 30% nous permet d'affirmer avec certitude que, même potentiellement présentes dans le médicament, les impuretés élémentaires inférieures à ce seuil se retrouveront en de très faibles quantités et n'impacteront pas la santé humaine. Il n'y a pas de risque pour le patient.

Ce résultat laisse présager d'un procédé de fabrication fiable dont les étapes ne sont pas des « portes d'entrées » pour les impuretés élémentaires. S'il s'avère que l'impureté élémentaire est effectivement au-dessous du seuil de contrôle établi à 30% de la PDE, aucun contrôle additionnel n'est à prévoir pour cette impureté.

Le risque est jugé comme « acceptable ». Le produit fini est conforme aux exigences de l'ICH Q3D.

D'un point de vue réglementaire, les actions à entreprendre par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sont les suivantes.

- Pour les marchés US/Canada : soumission du résumé de l'analyse de risque aux autorités compétentes (FDA et *Health Canada*) par le biais d'un *Annual Report*.
  - Pour le marché Européen : aucune action réglementaire n'est requise. L'analyse de risque complète doit être disponible en cas d'inspection sur le site.
- Impureté Élémentaire supérieure au seuil de contrôle ET inférieure à la PDE

Tout ou partie des impuretés élémentaires dépassent le seuil de contrôle mais restent en dessous de la PDE établie.

Quand le seuil de sécurité de 30% est dépassé, cela amène à douter de la fiabilité du procédé de fabrication. Au fil du temps, pouvons-nous nous assurer que la quantité d'impuretés élémentaires dans le médicament restera toujours inférieure à la PDE ? Sommes-nous capables de maîtriser tous les acteurs qui impactent sur la teneur en impuretés ?

Notons néanmoins que dans ce cas, la santé des patients n'est pas menacée. Le taux d'impureté reste inférieur à l'exposition journalière permise, la PDE ; par définition, cela n'entraîne pas d'effets indésirables chez les patients.

Le risque est jugé « inacceptable », bien que sans risque pour le patient, et des actions sont à implémenter afin de maîtriser la présence d'impuretés élémentaires dans le produit fini.

Les mesures à mettre en œuvre peuvent être les suivantes :

- Réduction du taux d'Impuretés Élémentaires présent dans le produit fini en mettant en place une ou plusieurs étapes de purification.
- Revoir les spécifications du produit fini, des excipients ou/et du principe active pour y introduire des limites relatives aux impuretés élémentaires. Le contrôle continu des matières premières permettra de sélectionner celles dont le profil en impuretés sera acceptable.

D'un point de vue réglementaire, les actions à entreprendre sont les suivantes :

- Pour les marchés US/Canada/Europe : Soumission d'une variation aux autorités compétentes selon la procédure en vigueur. La variation initiera la mise à jour du module 3.2.P.5.5 en y intégrant le résumé de l'analyse de risque et ses conclusions. Si les actions mises en place suite à l'AR impactent d'autres sections du dossier

d'enregistrement (ex. modification des spécifications), les sections concernées devront elles aussi faire l'objet d'une variation.

- Impureté Élémentaire supérieure à la PDE

Tout ou partie des 24 impuretés élémentaires dépassent leur PDE.

Dans ce cas, le produit fini n'est pas en conformité avec les exigences de la guideline ICH Q3D. Le risque concernant la sécurité des patients est inacceptable. Il est recommandé d'initier au plus tôt un dialogue avec les autorités compétentes afin d'évaluer la situation.

Notons que la teneur en impuretés élémentaires supérieure à la PDE est justifiable dans certaines circonstances. Par exemple, la teneur en IE pourra être acceptable pour un médicament dont la posologie est inférieure à 30 jours. De la même manière, la situation pourra être reconsidérée pour un médicament orphelin, ou un médicament vital. Une argumentation scientifique solide est alors nécessaire pour évaluer la balance bénéfices/risques et justifier la teneur élevée en impuretés élémentaires.

Si le niveau n'est pas justifiable, des actions doivent être mises en place afin de ramener la teneur en impuretés élémentaires sous la PDE. Il s'agit d'identifier la source de la contamination. Une fois la source identifiée, des contrôles en amont doivent être mis en place.

Dans certains cas, la teneur en impuretés ne peut pas être réduite. Pour certains excipients, notamment minés, les IE sont naturellement présentes dans la structure des minéraux. Les procédés de purification seront alors inefficaces. Remplacer la source devient une autre option envisageable (par exemple : changement d'origine d'une matière première).

D'un point de vue réglementaire, les actions à entreprendre sont les suivantes :

- Pour les marchés US/Canada/Europe : Soumission d'une variation aux autorités compétentes selon la procédure en vigueur. La variation initiera la mise à jour du module 3.2.P.5.5 en y intégrant le résumé de l'analyse de risque et de ses conclusions. Si les actions mises en place suite à l'AR impactent d'autres sections du dossier d'enregistrement (ex. changement d'un fournisseur pour une matière première), les sections concernées devront elles aussi faire l'objet d'une variation.

Il est à noter que si la teneur en impureté n'est pas justifiable et ne peut pas être ramenée sous la limite de la PDE, il faut envisager l'arrêt de commercialisation du médicament.

## 7. Résumer et Documenter l'analyse de risque

Les analyses de risques doivent être dûment documentées, car il s'agit de documents qui peuvent être consultés lors des inspections des autorités de santé. Le titulaire de l'AMM veille à ce que les analyses de risque restent disponibles sur le site.

Chacune des étapes de l'analyse de risque est tracée.

## 8. Revue de l'analyse de risque

Comme le décline la guideline ICH Q10, les changements doivent être maîtrisés. La vie d'un produit n'est pas rectiligne ; les modifications peuvent être positives comme négatives. Les modifications font partie intégrante du processus, aussi doivent-elles être conséquemment prises en compte, c'est-à-dire qu'elles doivent être tracées et leurs impacts évalués.

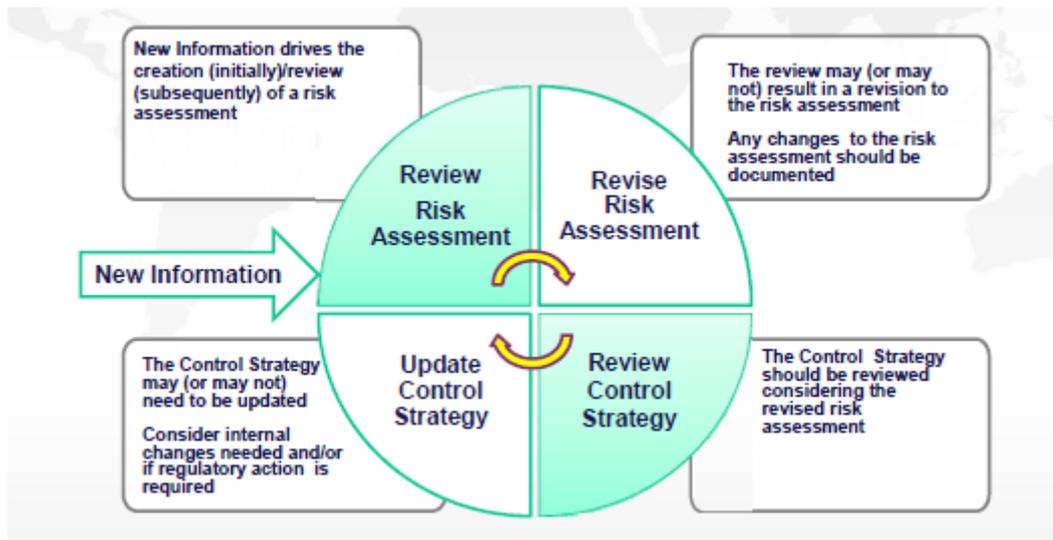
Le principe de gestion des modifications s'applique à la guideline ICH Q3D. L'analyse de risque n'est pas un document figé dans le temps, elle convient d'être revue au fil des changements.

Voici quelques exemples non-exhaustifs de changements qui peuvent survenir : changement du processus de fabrication, changement de la nature du packaging primaire, changement de fournisseur de matières premières,...

L'impact de ces changements devra être évalué en termes de probabilité d'inclusion d'impuretés élémentaires dans le produit fini. Au besoin, l'analyse de risque sera revue et mise à jour.

Si besoin, les stratégies de contrôles précédemment mises en place pour maîtriser la teneur en impuretés élémentaires seront réévaluées et adaptées. Si les changements impactent l'analyse de risque, les autorités réglementaires devront en être notifiées selon les modalités d'échanges en vigueur dans le pays (dépôt d'une variation, ...).

Le schéma ci-dessous présente les différentes étapes de la révision de l'analyse de risque :



<https://www.slideshare.net/MohamedGamalEIDinCMQ/guideline-for-elemental-impurities-q3d> (slide 59)

**Figure 9- Life-cycle approach to Control Strategy**

Au préalable, il est nécessaire d'avoir un processus de gestion des modifications bien défini. Les acteurs de ce processus devront être sensibilisés au besoin d'inclure le spectre ICH Q3D lors des analyses d'impact des changements.

Si aucun changement ne survient, cela ne signifie pas pour autant qu'il ne faut pas effectuer de revue régulière. Le rapport de l'analyse de risque ainsi que les stratégies de contrôles devront être réévalués selon une fréquence établie (généralement tous les 5 ans).

## **CHAPITRE IV – Mise en pratique : Mise en place des Analyses de risque sur un site de production pharmaceutique.**

### **I. Préalable**

Avant d'entamer le développement de cette partie, il est nécessaire de préciser quelques points. Nous l'avons vu dans la partie précédente, la première étape de l'analyse de risque consiste à choisir l'approche que l'on va dérouler, entre :

- L'approche « composant »
- L'approche « produit fini »

Le choix entre les deux approches s'appuie sur le niveau de connaissance que l'on a sur le produit fini et sur chacun des composants.

Dans notre cas, l'approche « produit fini » est recommandée par la stratégie du groupe pharmaceutique auquel appartient notre site de production. De fait, l'approche « produit fini » sera suivie tout au long des exemples choisis pour illustrer cette partie.

### **II. Exemple du médicament ALPHA® (PrincipeActifA), 75 mg, comprimé pelliculé.**

#### **1. Présentation du médicament ALPHA®**

Le médicament ALPHA® est un comprimé pelliculé. Chaque comprimé contient 75 mg de principe actif, le PrincipeActifA. Chaque comprimé pèse 255.5 mg.

- Posologie

La posologie chez l'adulte est de 300 mg de principe actif une fois par jour à l'initiation du traitement, comme dose d'attaque. L'entretien du traitement est réalisé au moyen d'une prise quotidienne de 75 mg par jour.

- Contre-indication

Le médicament ALPHA® est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, d'insuffisance hépatique sévère ou de risques hémorragiques (ulcère).

- Composition

Le médicament ALPHA® contient un principe actif et sept excipients.

Médicament	Composition	Origine du composant
ALPHA® (PrincipeActifA) 75 mg	<u>PrincipeActifA</u>	Synthétique
	Mannitol	Végétal
	Cellulose microcristalline	Végétal
	Macrogol 6000	Synthétique
	Hydroxypropylcellulose	Hémi-synthétique
	Huile de ricin hydrogénée	Vegetal
	Colorant	Animal Végétal Mineral Synthétique
	Cire de Carnauba	Végétal Synthétique
<b>Poids total du comprimé</b>		<b>255.5 mg</b>

Table 18 - Composition du médicament ALPHA®

## 2. Identifier les Impuretés Élémentaires potentiellement présentes dans le médicament.

### 2.1. Impact du conditionnement primaire sur le médicament ALPHA®. <sup>[41]</sup>

Le conditionnement primaire du médicament ALPHA® est un blister constitué d'un film de PVC/PVDC transparent scellé avec un film d'aluminium.

Le médicament ALPHA® peut également être conditionné sous forme de vrac, dans des sacs de polyéthylène maintenus dans des containers. Le produit vrac est envoyé à d'autres sites pharmaceutiques qui réaliseront le conditionnement primaire.

Le but de cette partie est d'évaluer l'impact du conditionnement primaire sur le produit. Le conditionnement peut être une source d'impuretés élémentaires par le biais de la migration d'entités chimiques hors du matériau jusqu'au médicament (phénomène d'extractibles et relargables).

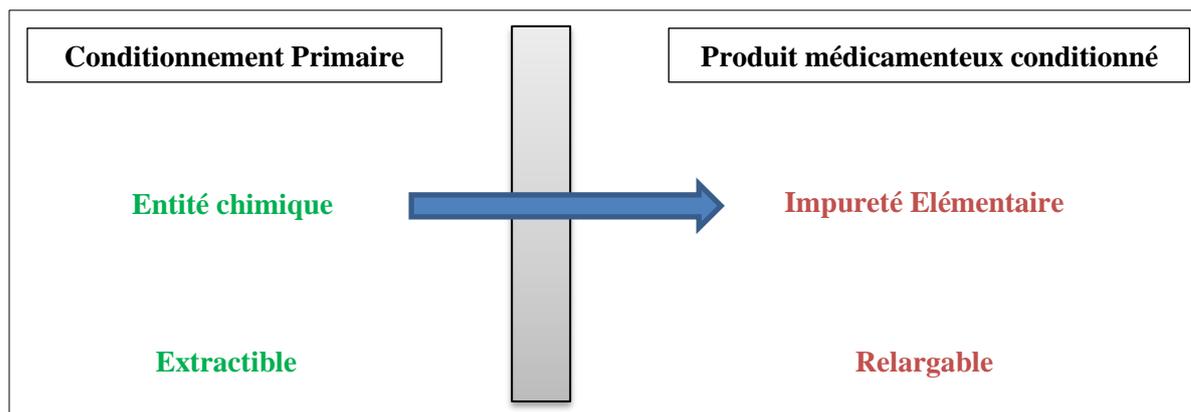


Figure 10 - Relation entre Entité Chimique et Impureté Élémentaire

Extractible : les extractibles sont par définition des composés qui peuvent être extraits d'un matériau quand ils sont en présence de solvants de polarités variables dans des conditions extrêmes. Les extractibles peuvent être extraits des matériaux du conditionnement et/ou des équipements de production. En général, on connaît le type de composés qui peuvent être extraits.

Relargable : par analogie, les relargables sont les substances trouvées dans le produit suite à la migration de composants. Dans notre cas, les Impuretés Élémentaires s'apparentent aux relargables.

Les données de la littérature scientifique sont riches quant aux entités chimiques susceptibles d'être extraites des différents matériaux. Identifions quelles sont ces entités présentes dans les différents articles de conditionnement du médicament ALPHA®.

- Conditionnement vrac – sac de polyéthylène <sup>[41]</sup>

Trois éléments sont fréquemment rencontrés dans le polyéthylène à des teneurs supérieures à 1mg/kg. Il s'agit d'Al, de Cr et Ti. D'autres matières sont occasionnellement présentes à des teneurs supérieures à 1mg/kg : Ba, Ca, Cu, Mg, Ni, Pb, Sb, Si.

- Blister PVC-PVDC/Aluminium <sup>[41]</sup>

Les éléments fréquemment rencontrés dans le PVC (teneur > 1mg/kg) sont les suivants : Ca, Cd, Ir, Pb, Zn. Le Cr quant à lui est occasionnellement rencontré.

Il semblerait donc que les éléments cités ci-dessus puissent impacter le médicament ALPHA® par le biais du conditionnement.

Néanmoins, il convient de souligner un fait important : ALPHA® est un comprimé, c'est-à-dire qu'il est sous forme *solide*. Nous avons vu précédemment que les extractibles sont des entités extraites des matériaux lorsqu'ils sont en présence de solvants, dans des conditions extrêmes. Du fait de la nature solide du médicament LAMBDA® (comprimé), il n'existe pas de mécanisme qui permette le transfert d'impuretés élémentaires depuis le packaging.

Potential for inclusion of elemental impurities introduced to the drug product from the container closure system	Specific drug product classes	Example considerations/potential packaging components of concern
High	Injections and Injectable Suspensions Inhalation Aerosols and Solutions; Parenteral solutions	Glass containers – potential to leach As
Moderate	Ophthalmic Solutions and Suspensions;	Glass containers – potential to leach As
	Transdermal patches	Metal containers – potential to leach elemental impurities (dependent upon composition of CCS and composition/pH of formulation)
	Ointments and Creams	
	Nasal Aerosols and Sprays	
	Topical Solutions and Suspensions	
	Topical and Lingual Aerosols	
Negligible	Oral Solutions and Suspensions	
	Oral Tablets	Solid – solid interaction provides little or no opportunity to transfer elemental impurities from CCS to drug product
	Oral (Hard and Soft) Capsules	
	Oral Powders	
	Sterile Powders	
	Inhalation Powders	
	Powders for Injection	
Topical Powders		

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html#3-5> (Q3D Training, module 5)

**Table 19 - Potentiel d'inclusion d'impuretés élémentaires dans le médicament par le biais du conditionnement primaire**

Bien évidemment, le risque de transfert est à considérer lorsque les médicaments sont sous forme liquide (solutions pour injections, solutions parentérales) mais également pour les crèmes, les sprays, les suspensions... Si le pH de la solution est extrême, cela renforcera d'autant plus les risques de transfert.

Mais dans le cas des interactions solide-solide, comme c'est le cas ici, le risque que le conditionnement primaire contribue à l'inclusion d'IE dans le médicament est négligeable. De fait, l'impact du conditionnement primaire est jugé comme nul et ne sera pas évalué davantage lors de l'analyse de risque.

## 2.2. Impuretés Élémentaires présentes dans le médicament ALPHA®

L'objectif est de dresser le profil des impuretés élémentaires qui seront potentiellement présentes dans le produit fini. Pour ce faire, il s'agit d'évaluer chaque étape de fabrication en termes de risque d'inclusion d'IE.

Comme nos connaissances à ce sujet sont encore limitées, la décision a été prise par le groupe pharmaceutique de tester les 24 impuretés élémentaires listées dans l'Annexe 2 de la guideline ICH Q3D. Il s'agit d'une politique instaurée par l'entreprise.

Si une ou plusieurs impuretés devraient être exclues de l'analyse, cela devrait être justifié au moyen d'un fort rationnel scientifique. Tester les 24 impuretés permet d'offrir un niveau optimal de confiance quant aux résultats de l'analyse de risque. Ainsi, les trois lots représentatifs de médicament ALPHA® subiront une analyse où les 24 impuretés élémentaires seront recherchées.

## 3. Analyse de trois lots représentatifs du médicament ALPHA®.

Il est nécessaire d'analyser trois lots du médicament ALPHA®. Nous avons précédemment statué que les 24 impuretés élémentaires sont potentiellement présentes dans le médicament. De fait, l'analyse se constituera d'un dosage des 24 impuretés élémentaires dans chacun des trois lots.

Néanmoins, il convient de se poser la question suivante : quels sont les trois lots qui devront être analysés ? Comment les choisir ?

En effet, les trois lots choisis doivent être *représentatifs* du médicament, c'est-à-dire qu'ils doivent couvrir toutes les variations mineures – et normales – qui surviennent lors de sa fabrication et qui peuvent impacter sur la teneur en impuretés élémentaires.

Les lots représentatifs doivent refléter l'impact :

- Des différentes matières premières entrant dans la composition du médicament et de leur origine, ainsi que des conditions de fabrication chez le fournisseur dont ils sont issus.
- Du processus de fabrication du produit fini et des différents équipements utilisés le cas échéant.
- Des différents articles de conditionnement primaires utilisés le cas échéant.

Exemples concrets de variations mineures qui surviennent lors de la fabrication :

- Pour une matière première, il peut exister un « *dual sourcing* » : la même matière première est fournie par deux fournisseurs différents. Le « *dual-sourcing* » est fréquent dans les industries pharmaceutiques, afin d'assurer un approvisionnement sécurisé des matières premières. Si l'un des fournisseurs est en rupture, on pourra aisément se tourner vers l'autre. Selon les lots de médicament ALPHA® fabriqués, la matière première proviendra donc de l'un ou de l'autre fournisseur. Les conditions de fabrication chez ces deux producteurs sont différentes ; les risques en termes d'inclusion d'impuretés élémentaires le sont également. Il faut vérifier que, quelle que soit l'origine de la matière première, elle n'apporte pas d'IE dans le produit fini.
- Le même médicament peut être fabriqué sur deux lignes de production différentes. Les équipements ne seront alors pas exactement identiques (cuves différentes,...). Il faut évaluer la contribution de tous les équipements en termes d'inclusion d'IE ; aussi sera-t-il nécessaire de choisir des lots issus de chacune de ces lignes de production.

Notons que trois lots représentent le minimum à tester. On pourra en choisir davantage si cela est justifié.

Les lots choisis sont sensés couvrir toutes les combinaisons possibles des variations intrinsèques au médicament. Si les lots choisis ne permettent pas de couvrir toutes les combinaisons possibles, il faut choisir les lots en fonction du « *worst-case* » et/ou de la situation la plus fréquente.

### 3.1. Choix des trois lots représentatifs du médicament ALPHA®

Dans le cas de notre médicament ALPHA®, il est fabriqué sur une même ligne de production, avec les mêmes équipements et utilités. Ce facteur ne sera donc pas à prendre en considération pour le choix des lots.

Nous avons vu qu'il n'y a aucun transfert d'impureté possible entre l'article de conditionnement primaire et le médicament du fait de l'interaction solide-solide entre les deux. Les différents articles de conditionnement utilisés pour le packaging du médicament ALPHA® ne seront donc pas à considérer pour le choix des trois lots représentatifs.

Les matières premières entrant dans la composition du médicament ALPHA® proviennent de divers fournisseurs :

Médicament	Composants	Fournisseur(s)
ALPHA® (PrincipeActifA) 75 mg	<u>PrincipeActifA</u>	Fournisseur A.
	Mannitol	Fournisseur B.
		Fournisseur C. <sup>(1)</sup>
	Cellulose microcristalline	Fournisseur D.
		Fournisseur E. <sup>(1)</sup>
	Macrogol 6000	Fournisseur F.
		Fournisseur G.
	Hydroxypropylcellulose	Fournisseur H.
	Huile de ricin hydrogénée	Fournisseur I.
		Fournisseur J.
	Colorant	Fournisseur K.
		Fournisseur L. <sup>(1)</sup>
Cire de Carnauba	Fournisseur M.	
	Fournisseur N. <sup>(1)</sup>	

Table 20 - Fournisseurs des matières premières entrant dans la composition du médicament ALPHA®

<sup>(1)</sup> Fournisseur approuvé mais non utilisé au moment de l'analyse de risque (*back-up*)

Nous pouvons distinguer trois situations différentes :

- PrincipeActifA - Hydroxypropylcellulose

Le PrincipeActifA ainsi que l'Hydroxypropylcellulose sont approvisionnés via un seul fournisseur. Quels que soient les lots que nous choisirons, les fournisseurs A. et H. seront logiquement couverts par l'analyse de risque.

- Mannitol – Cellulose Microcristalline – Colorant – Cire de Carnauba

Concernant le Mannitol, la Cellulose Microcristalline, le Colorant et la cire de Carnauba, nous constatons qu'ils proviennent chacun de deux fournisseurs, dont l'un n'est pas utilisé au moment de l'analyse de risque. De manière générale, les fournisseurs C., E., L. et M. n'ont pas

été utilisés depuis plus de trois ans. Il s'agit de *back-up*, c'est-à-dire de fournisseurs agréés, prêts à être utilisés si besoin (rupture chez l'autre fournisseur), mais qui ne sont pas sollicités en routine.

Il a été décidé de ne pas tester de lots du médicament ALPHA® dont les matières proviennent de ces fournisseurs, de fait de leur très rare utilisation. Dans le cas où l'une de ces matières serait utilisée en production, une évaluation sera réalisée au cas par cas afin de déterminer le risque d'inclusion d'impuretés élémentaires.

Ainsi, les lots que l'on va choisir couvriront les fournisseurs B., D., K. et M.

- Macrogol 6000 – Huile de Ricin hydrogénée.

Chacune de ces matières provient de deux fournisseurs différents. Ces fournisseurs sont régulièrement sollicités et fournissent les matières premières à intervalles réguliers.

Les lots qu'il faut choisir pour s'assurer de la représentativité du médicament ALPHA® doivent ainsi couvrir les fournisseurs F. et G. pour le Macrogol ainsi qu'I. et J pour l'huile de ricin.

Concernant le Macrogol 6000, le fournisseur le plus utilisé est le fournisseur F : 13 réceptions sur l'année contre 1 réception pour le fournisseur G. Pour l'huile de ricin hydrogénée, le fournisseur I. est le plus utilisé avec 4 réceptions sur l'année contre 1 réception pour le fournisseur J.

Il a été décidé de favoriser l'analyse de la situation *la plus fréquente* :

- Choix de deux lots de médicament ALPHA® où le Macrogol provient du fournisseur F. et l'huile de ricin du fournisseur I.
- Choix d'un lot de médicament ALPHA® où le Macrogol provient du fournisseur G. et l'huile de ricin du fournisseur J.

Les données relatives à la production d'un lot de médicament sont tracées via le logiciel GPAO (Gestion de Production Assistée par Ordinateur). La traçabilité permet, entre autre, de savoir quels lots de matières premières ont été impliqués dans la fabrication du produit fini et de quels fournisseurs ils proviennent.

L'analyse de ces données de production permet d'identifier les trois lots suivants, représentatifs du médicament ALPHA® :

Composition	Lot 1	Lot 2	Lot 3
<u>Principe Actif A</u>	Fournisseur A.	Fournisseur A.	Fournisseur A.
Mannitol	Fournisseur B.	Fournisseur B.	Fournisseur B.
Cellulose Microcristalline	Fournisseur D.	Fournisseur D.	Fournisseur D.
Macrogol 6000	Fournisseur F.	Fournisseur F.	Fournisseur G.
Hydroxypropylcellulose	Fournisseur H.	Fournisseur H.	Fournisseur H.
Huile de ricin hydrogéné	Fournisseur I.	Fournisseur I.	Fournisseur J.
Colorant	Fournisseur K.	Fournisseur K.	Fournisseur K.
Cire de Carnauba	Fournisseur M.	Fournisseur M.	Fournisseur M.

Table 21 - Composition des trois lots représentatifs du médicament ALPHA®

Afin d'avoir un reflet de la qualité des lots dans le temps, les lots ont été choisis de telle sorte que le lot 1 a été produit en 2015, le lot 2 en 2016 et le lot 3 en 2017.

Ces trois lots sont destinés à être analysés afin d'y doser les 24 impuretés élémentaires. Un échantillon de chaque lot sera testé.

### 3.2. Analyse des trois lots représentatifs sous-traitée à un laboratoire.

Le dosage des impuretés élémentaires se réalise par la méthode ICP-MS. Le département de Contrôle Qualité de notre site de production ne possédant pas les ressources nécessaires pour réaliser ces analyses, la sous-traitance à un laboratoire de contrôle s'est donc révélée nécessaire. Il faut noter que le laboratoire de contrôle fait partie du groupe pharmaceutique auquel appartient notre site de production. Il a été dédié aux analyses relatives à l'ICH Q3D.

- Le contrat

La sous-traitance de services analytiques se doit de répondre aux exigences telles que décrites dans le chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le Donneur d'Ordre (ici notre entreprise pharmaceutique) et le Sous-Traitant (ici le laboratoire) sont liés par le biais d'un contrat. L'annexe Qualité de ce contrat, ou *Quality Agreement*, définit les devoirs et les responsabilités des deux parties.

Parmi les différentes clauses, sont mentionnées :

- Les exigences en termes de durée du contrat et de confidentialité.
  - Les exigences réglementaires auxquelles doit répondre le laboratoire. Les analyses doivent répondre aux exigences des BPF (européennes comme US), mais aussi aux pharmacopées (Ph. Eur, USP, JP).
  - Les exigences en termes de Système de Management de la Qualité, de Personnel, de Locaux et d'Équipements et de Documentation auxquelles doit répondre le Sous-traitant afin d'intégrer les exigences des GMP.
  - Les exigences en termes de délais de communication entre les deux parties.
  - Les exigences concernant la gestion des échantillons.
  - Les responsabilités en cas de Change-Control, de déviations et d'investigation.
  - Les mesures à suivre en cas de conflit.
- 
- Déroulement de l'Analyse

Le donneur d'ordre prépare un échantillon pour chacun des trois lots de médicament ALPHA® choisis. Les échantillons sont prélevés et étiquetés selon la méthodologie en vigueur au sein de l'entreprise. L'échantillon doit être au minimum de 3 grammes pour les produits sous forme de poudre ou de vingt comprimés pour les formes solides.

Aux échantillons sont joints la MSDS (*Material Safety Data Sheet*). Il s'agit, en français, de la Fiche de Données Sécurité : c'est un document qui fournit des explications sur les risques de santé liés à l'exposition ou l'utilisation des produits chimiques et sur les précautions à prendre lors de la manipulation desdits produits.

Les échantillons sont également accompagnés d'une fiche de requête d'analyse précisant le nom du produit, le numéro des lots et quelles sont les impuretés élémentaires à tester.

L'envoi des échantillons est sous la responsabilité du Donneur d'Ordre.

A réception, le laboratoire d'analyse procède à une réconciliation entre les échantillons reçus et la fiche de requête d'analyse. L'état des échantillons est vérifié et il y a discussion avec le Donneur d'Ordre si les contenants sont endommagés.

Le laboratoire procède à l'analyse par ICP-MS. Après analyse, les échantillons sont conservés un mois. Le Certificat d'Analyse est envoyé au Donneur d'Ordre.

### 3.3. Résultats

Les résultats de l'analyse du médicament ALPHA® sont fournis en annexe III de la présente thèse. Il faut noter que les concentrations d'impuretés élémentaires présentes dans le médicament sont inférieures à la limite de quantification.

#### 4. Calcul de la Concentration Maximale Admissible en IE par gramme de médicament ALPHA®

La Concentration Maximale Admissible, ou « *Maximum Permitted Concentration* » est la quantité maximale d'impureté que l'on peut retrouver par gramme de médicament sans que cela n'impacte la santé humaine. Cette concentration est propre à chacune des 24 impuretés et est calculée à partir de la PDE.

Comme nous avons choisi l'approche Produit Fini pour cette analyse de risque, la concentration Maximale Permise se calcule avec l'option 3 :

$$Concentration (\mu g/g) = \frac{PDE (\mu g/jour)}{Dose\ max.\ journalière\ en\ médicament\ (g/jour)}$$

La dose maximale journalière en médicament se calcule comme suit :

La posologie habituelle du médicament ALPHA® est la suivante : « La posologie chez l'adulte est de 300 mg une fois par jour à l'initiation du traitement, comme dose d'attaque. L'entretien du traitement est réalisé au moyen d'une prise quotidienne de 75 mg par jour. »

De fait, la prise maximale de principe actif est de 300 mg par jour.

Le médicament ALPHA® est sous la forme de comprimés dosés à 75 mg de substance active. Pour avoir une prise de 300 mg par jour, il faut prendre 4 comprimés quotidiennement. Chaque comprimé pèse 255.5 mg.

La dose maximale journalière en médicament est donc  $4 \times 255.5 = 1022\ mg = 1.022\ g$

La Concentration Maximale Admissible pour chaque IE se calculera donc comme suit :

$$Concentration\ Maximale\ Admissible\ (\mu g/g) = \frac{PDE\ orale\ (\mu g/jour)}{1.022\ (g/jour)}$$

Appliquons maintenant cette formule pour chacune des 24 impuretés élémentaire :

Eléments de Cd à Os.

Impureté Élémentaire	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
PDE voie orale (µg/jour)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100
Concentration Maximale Admissible (µg/g)	<b>4.9</b>	<b>4.9</b>	<b>14.7</b>	<b>29.4</b>	<b>48.9</b>	<b>97.8</b>	<b>195.7</b>	<b>7.8</b>	<b>97.8</b>	<b>97.8</b>	<b>97.8</b>	<b>97.8</b>

Eléments de Rh à Cr.

Impureté Élémentaire	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
PDE voie orale (µg/jour)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000
Concentration Maximale Admissible (µg/g)	<b>97.8</b>	<b>97.8</b>	<b>146.7</b>	<b>146.7</b>	<b>97.8</b>	<b>538.2</b>	<b>1174.2</b>	<b>1369.9</b>	<b>2935.4</b>	<b>2935.4</b>	<b>5870.8</b>	<b>10763.2</b>

Un seuil de contrôle (« *Control Threshold* ») a été établi par la guideline pour chacune des impuretés élémentaires : il est équivalent à 30% du PDE correspondant. Nous allons tout d'abord calculer ce seuil de 30 % pour chaque IE.

$$\text{Seuil de contrôle} = \text{Concentration Maximale Admissible} \times 0.3$$

Avec le seuil de contrôle arrondi à un chiffre après la virgule.

(Cf. tableaux pages suivantes)

#### 5. Comparaison des résultats d'analyse aux « Maximum Permitted Concentrations »

Il s'agit là de comparer les concentrations « réelles » en IE dans le médicament (obtenues par l'analyse des trois lots représentatifs) aux concentrations « théoriques » précédemment calculées. La comparaison s'effectue sur deux niveaux :

- Comparaison des concentrations « réelles » au seuil de 30 %.
- Comparaison des concentrations « réelles » aux Concentrations Maximales Permises.

(Cf. tableaux pages suivantes)

Eléments de Cd à Os.

<b>Impureté Élémentaire</b>	<b>Cd</b>	<b>Pb</b>	<b>As</b>	<b>Hg</b>	<b>Co</b>	<b>V</b>	<b>Ni</b>	<b>Tl</b>	<b>Au</b>	<b>Pd</b>	<b>Ir</b>	<b>Os</b>
PDE voie orale (µg/jour)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100
<b>Concentration Maximale Admissible (µg/g)</b>	4.9	4.9	14.7	29.4	48.9	97.8	195.7	7.8	97.8	97.8	97.8	97.8
<b>Seuil de contrôle de 30% (µg/g)</b>	1.5	1.5	4.4	8.8	14.7	29.4	58.7	2.3	29.4	29.4	29.4	29.4
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 1 (µg/g)</b>	< 0.08	< 0.08	< 0.23	< 0.5	< 0.8	< 2	< 3	< 0.12	< 2	< 2	< 2	< 2
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 2 (µg/g)</b>	< 0.08	< 0.08	< 0.23	< 0.5	< 0.8	< 2	< 3	< 0.12	< 2	< 2	< 2	< 2
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 3 (µg/g)</b>	< 0.08	< 0.08	< 0.23	< 0.5	< 0.8	< 2	< 3	< 0.12	< 2	< 2	< 2	< 2
<b>Conclusion</b>	<b>IE &lt; PDE et IE &lt; Seuil de contrôle</b>											

Eléments de Rh à Cr.

<b>Impureté Élémentaire</b>	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
PDE voie orale (µg/jour)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000
<b>Concentration Maximale Admissible (µg/g)</b>	97.8	97.8	146.7	146.7	97.8	538.2	1174.2	1369.9	2935.4	2935.4	5870.8	10763.2
<b>Seuil de contrôle de 30 % (µg/g)</b>	29.4	29.4	44.0	44.0	29.4	161.4	352.3	411.0	880.6	880.6	1761.3	3229.0
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 1 (µg/g)</b>	< 2	< 2	< 3	< 3	< 2	< 8	< 18	< 21	< 45	< 45	< 90	< 165
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 2 (µg/g)</b>	< 2	< 2	< 3	< 3	< 2	< 8	< 18	< 21	< 45	< 45	< 90	< 165
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 3 (µg/g)</b>	< 2	< 2	< 3	< 3	< 2	< 8	< 18	< 21	< 45	< 45	< 90	< 165
Conclusion	<b>IE &lt; PDE et IE &lt; Seuil de contrôle</b>											

## 6. Conclusion de l'analyse de risque

Pour les 24 éléments testés sur les 3 lots représentatifs du médicament ALPHA®, les teneurs d'impuretés élémentaires sont inférieures aux limites établies (seuil de contrôle et PDE).

Le risque de santé publique lié à la présence d'IE dans le médicament peut être considéré comme négligeable : il n'y a pas de risque pour le patient. Il n'y a pas de contrôles additionnels à mettre en place.

Nous pouvons en conclure que le médicament ALPHA® répond aux exigences de l'ICH Q3D.

### **III. Exemple du médicament BETA® (PrincipeActifB / PrincipeActifC), 48 mg / 5 mg, comprimé enrobé.**

Dans l'exemple précédent, nous avons vu le déroulement d'une analyse de risque dont les résultats étaient satisfaisants. Néanmoins, il n'en va pas toujours ainsi : il existe des cas où la teneur en IE dans le médicament dépasse les limites établies. Avec l'exemple du médicament BETA®, nous verrons ce qu'il advient lorsque la teneur en IE outrepassse les seuils de sécurité et quelles actions ont été mises en place.

#### 1. Présentation du médicament BETA®

Le médicament BETA® est un comprimé enrobé. Chaque comprimé contient deux principes actifs, 48 mg du PrincipeActifB et 5 mg du PrincipeActifC.

- Posologie

La posologie usuelle chez l'adulte est de 6 à 8 comprimés par jour répartis en 2 à 3 prises pendant les repas.

- Contre-indication

Le médicament BETA® est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min)

- Composition

Le médicament BETA® contient deux principes actifs et huit excipients.

Médicament	Composition	Origine du composant
BETA® (PrincipeActifB / PrincipeActifC)  470mg / 5mg	Corps	
	<u>PrincipeActifA</u>	Hémi-Synthétique
	<u>PrincipeActifB</u>	Synthétique
	Saccharose	Végétal
	Kaolin lourd	Minéral
	Gomme arabique	Hémi-synthétique
	Carbomère	Synthétique
	Talc	Minéral
	Stéarate de magnésium	Végétal
	Enrobage	
	Gomme arabique	Végétal
	Saccharose	Végétal
	Dioxyde de Titane	Minéral
	Talc	Minéral
	Cire de Carnauba	Végétale
	<b>Poids total du comprimé</b>	

Table 22 - Composition du médicament BETA ®

2. Identifier les Impuretés Élémentaires potentiellement présentes dans le médicament.

2.1. Impact du conditionnement primaire sur le médicament BETA®.

Le médicament BETA est conditionné dans un blister de PVC scellé avec une feuille d'aluminium. Comme nous l'avons vu avec l'exemple du médicament ALPHA®, le contact solide-solide n'induit pas le transfert d'impureté.

Du fait de la nature solide du médicament BETA® (comprimé enrobé), nous pouvons affirmer que le risque qu'une impureté provienne de l'article de conditionnement est quasiment nul. L'article de conditionnement primaire ne sera pas davantage considéré dans l'analyse de risque.

## 2.2. Impuretés Élémentaires présentes dans le médicament BETA®

De la même manière que pour le médicament ALPHA®, nos connaissances sont jugées insuffisantes pour dresser avec précision le profil des impuretés présentes dans le produit fini.

Les 24 impuretés élémentaires seront donc testées pour le médicament BETA®.

## 3. Rechercher les 24 impuretés élémentaires dans trois lots représentatifs du médicament BETA®.

### 3.1. Choix des trois lots représentatifs

Les trois lots à choisir doivent permettre de couvrir toutes les variations intrinsèques et normales qui surviennent lors de la fabrication du médicament BETA®. Dans le meilleur des cas, les trois lots devraient couvrir toutes les combinaisons possibles en termes de :

- Processus de fabrication et équipements/utilités utilisés le cas échéant.
- Différents articles de conditionnement primaires utilisés le cas échéant.
- Différents fournisseurs d'une même matière première.

Le médicament BETA® est toujours fabriqué sur une même ligne de production avec les mêmes équipements. Cela permet de s'affranchir du facteur « processus de fabrication/équipement » pour le choix des trois lots représentatifs.

De la même manière, la variabilité relative aux articles de conditionnement primaires n'est pas à prendre en compte puisque le médicament BETA® est présenté sous une seule forme, un blister PVC-Aluminium. En outre, le médicament BETA® est un solide et aucune impureté ne peut provenir du contact prolongé avec l'article de conditionnement.

Les matières premières provenant de différents fournisseurs sont en revanche à considérer pour le choix des trois lots représentatifs du médicament BETA®.

Médicament	Composants	Fournisseur(s)
BETA® (PrincipeActifB / PrincipeActif C)  470 mg / 5 mg	<u>PrincipeActifB</u>	Fournisseur A.
	<u>PrincipeActifC</u>	Fournisseur B.
	Saccharose	Fournisseur C.
		Fournisseur D. <sup>(1)</sup>
	Kaolin lourd	Fournisseur E.
	Gomme arabique	Fournisseur F.
	Carbomère	Fournisseur G.
		Fournisseur H. <sup>(1)</sup>
	Talc	Fournisseur I.
	Stéarate de magnésium	Fournisseur J.
		Fournisseur K. <sup>(1)</sup>
	Dioxyde de titane	Fournisseur L.
Cire de Carnauba	Fournisseur M.	
	Fournisseur N.	

Table 23 - Composants du médicament BETA® et fournisseurs associés

<sup>(1)</sup> Fournisseur approuvé mais non utilisé au moment de l'analyse de risque (*back-up*)

Trois situations se distinguent.

- PrincipeActifB – PrincipeActifC – Kaolin lourd – Gomme arabique – Talc – Dioxyde de Titane

Ces matières premières sont toutes approvisionnées via un seul fournisseur. Quels que soient les lots que nous choisirons, tous ces fournisseurs seront couverts par l'analyse.

- Saccharose – Carbomère – Stéarate de Magnésium

Ces matières premières proviennent chacune de deux sources, dont l'une n'est pas utilisée au moment de l'analyse de risque. Les fournisseurs D., H. et K. n'ont pas été utilisés depuis plus de trois ans. Ce sont des *back-up*, c'est-à-dire de fournisseurs agréés, prêts à être utilisés si besoin (rupture chez l'autre fournisseur), mais qui ne sont pas sollicités en routine.

Il a été décidé de ne pas tester, via les trois lots représentatifs du médicament BETA®, les matières provenant de ces fournisseurs, de fait de leur très rare utilisation.

Dans le cas où l'une de ces matières serait utilisée en production, une évaluation au cas par cas serait alors réalisée afin de déterminer le risque d'inclusion d'une impureté élémentaire.

- Cire de Carnauba

Les fournisseurs M. et N. nous approvisionnent tous les deux en Cire de Carnauba. Les lots choisis pour être représentatifs du médicament BETA® devraient donc couvrir cette variation.

Voici les trois lots choisis en réalité pour représenter la qualité du médicament BETA®

Composition	Lot 1	Lot 2	Lot 3
<u>PrincipeActifB</u>	Fournisseur A.	Fournisseur A.	Fournisseur A.
<u>PrincipeActifC</u>	Fournisseur B.	Fournisseur B.	Fournisseur B.
Saccharose	Fournisseur C.	Fournisseur C.	Fournisseur C.
Kaolin lourd	Fournisseur E.	Fournisseur E.	Fournisseur E.
Gomme arabique	Fournisseur F.	Fournisseur F.	Fournisseur F.
Carbomère	Fournisseur G.	Fournisseur G.	Fournisseur G.
Talc	Fournisseur L.	Fournisseur L.	Fournisseur L.
Stéarate de magnésium	Fournisseur J.	Fournisseur J.	Fournisseur J.
Dioxyde de titane	Fournisseur L.	Fournisseur L.	Fournisseur L.
Cire de Carnauba	Fournisseur M.	Fournisseur M.	Fournisseur M.

Table 24 - Détail des trois lots représentatifs du médicament BETA®

Le lot 1 a été fabriqué en 2015, le lot 2 en 2016 et le lot 3 en 2017.

Pour la Cire de Carnauba, une erreur a été commise. Les trois lots reflètent l'impact de la Cire de Carnauba provenant du fournisseur M. Le fournisseur N. a été oublié.

Cependant, la Cire de Carnauba du fournisseur N. est bien utilisée en routine pour la production (1 réception pendant l'année 2017). Il faut donc juger du risque d'inclusion d'IE dans le produit fini via la Cire de Carnauba du fournisseur N.

En se basant sur ses connaissances du procédé, le fournisseur N. certifie qu'aucune des 24 impuretés n'est susceptible d'être présente dans le médicament. Ses connaissances sont

appuyées par un contrôle annuel de l’Arsenic (As), du Cadmium (Cd), du Mercure (Hg) et du Plomb (Pb) dans la Cire de Carnauba.

### 3.2. Analyse de trois lots représentatifs du médicament BETA®

L’analyse sous-traitée à un laboratoire tiers suit les mêmes étapes que décrites précédemment (§ 3.2 du II.).

Les résultats de l’analyse des trois lots représentatifs du médicament BETA® sont joints à la présente thèse en Annexe IV.

### 4. Calcul de la Concentration Maximale Admissible

La Concentration Maximale Admissible, ou « *Maximum Permitted Concentration* » est la quantité maximale d’impureté que l’on peut retrouver par gramme de médicament sans que cela n’impacte la santé humaine lors de la prise du médicament.

Comme nous avons choisi l’approche « Produit fini » pour cette analyse de risque, la concentration Maximale Admissible se calcule avec l’option 3 :

$$\text{Concentration Maximale Admissible } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose max. journalière en médicament } (\text{g/jour})}$$

Nous avons vu que la posologie du médicament BETA® était de 6 à 8 comprimés par jour répartis en 2 à 3 prises.

Si l’on se base sur une prise quotidienne maximale de 8 comprimés (*worst-case*), la prise maximale de PrincipeActif B est de 368 mg, et 40 mg pour le PrincipeActifC. Chaque comprimé enrobé de médicament BETA® pèse 930 mg. Avec huit comprimés journaliers, la prise maximale de produit médicament par jour est donc de  $8 \times 930 \text{ mg} = 7440 \text{ mg} = 7.44 \text{ g}$

D’où la Concentration Maximale Permise pour chaque IE se calcule comme suit :

$$\text{Concentration Maximale Admissible } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE orale } (\mu\text{g/jour})}{7.44 \text{ (g/jour)}}$$

Appliquons cette formule pour chacune des 24 impuretés élémentaires.

Eléments de Cd à Os.

Impureté Élémentaire	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
PDE voie orale (µg/jour)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100
Concentration Maximale Admissible (µg/g)	<b>0.7</b>	<b>0.7</b>	<b>2.0</b>	<b>4.0</b>	<b>6.7</b>	<b>13.4</b>	<b>26.9</b>	<b>1.1</b>	<b>13.4</b>	<b>13.4</b>	<b>13.4</b>	<b>13.4</b>

Eléments de Rh à Cr.

Impureté Élémentaire	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
PDE voie orale (µg/jour)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000
Concentration Maximale Admissible (µg/g)	<b>13.4</b>	<b>13.4</b>	<b>20.2</b>	<b>20.2</b>	<b>13.4</b>	<b>73.9</b>	<b>161.3</b>	<b>188.2</b>	<b>403.2</b>	<b>403.2</b>	<b>806.5</b>	<b>1478.5</b>

Un seuil de contrôle (« *Control Threshold* ») est calculé pour chaque impureté élémentaire. Il est équivalent à 30% du PDE correspondant. Il se calcule comme suit pour chaque impureté :

$$\text{Seuil de contrôle} = \text{Concentration Maximale Admissible} \times 0.3$$

Avec le seuil de contrôle arrondi à un chiffre après la virgule.

(Cf. tableaux pages suivantes)

#### 5. Comparaison des résultats d'analyses aux « Maximum Permitted Concentrations »

Les concentrations « réelles » en IE dans les trois lots représentatifs du médicament BETA® seront comparées :

- Aux Concentrations Maximales Admissibles
- Au seuil de contrôle de 30 %

(Cf. tableaux pages suivantes)

Eléments de Cd à Os.

<b>Impureté Élémentaire</b>	<b>Cd</b>	<b>Pb</b>	<b>As</b>	<b>Hg</b>	<b>Co</b>	<b>V</b>	<b>Ni</b>	<b>Tl</b>	<b>Au</b>	<b>Pd</b>	<b>Ir</b>	<b>Os</b>
PDE voie orale (µg/jour)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100
<b>Concentration Maximale Admissible (µg/g)</b>	0.7	0.7	2.0	4.0	6.7	13.4	26.9	1.1	13.4	13.4	13.4	13.4
<b>Seuil de contrôle de 30% (µg/g)</b>	0.2	0.2	0.6	1.2	2.0	4.0	8.1	0.3	4.0	4.0	4.0	4.0
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 1 (µg/g)</b>	< 0.08	<b>2.5</b>	< 0.23	< 0.5	< 0.8	< 2	< 3	< 0.12	< 2	< 2	< 2	< 2
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 2 (µg/g)</b>	< 0.08	<b>4.9</b>	< 0.23	< 0.5	< 0.8	< 2	< 3	< 0.12	< 2	< 2	< 2	< 2
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 3 (µg/g)</b>	< 0.08	<b>2.0</b>	< 0.23	< 0.5	< 0.8	< 2	< 3	< 0.12	< 2	< 2	< 2	< 2
<b>Conclusion</b>	IE < PDE IE < Seuil de contrôle	<b>IE &gt; PDE</b>	IE < PDE et IE < Seuil de contrôle									

Eléments de Rh à Cr.

<b>Impureté Élémentaire</b>	<b>Rh</b>	<b>Ru</b>	<b>Se</b>	<b>Ag</b>	<b>Pt</b>	<b>Li</b>	<b>Sb</b>	<b>Ba</b>	<b>Mo</b>	<b>Cu</b>	<b>Sn</b>	<b>Cr</b>
PDE voie orale (µg/jour)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000
<b>Concentration Maximale Admissible (µg/g)</b>	13.4	13.4	20.2	20.2	13.4	73.9	161.3	188.2	403.2	403.2	806.5	1478.5
<b>Seuil de contrôle de 30 % (µg/g)</b>	4.0	4.0	6.0	6.0	4.0	22.2	48.4	56.5	121.0	121.0	241.9	443.5
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 1 (µg/g)</b>	< 2	< 2	< 3	< 3	< 2	< 8	< 18	< 21	< 45	< 45	< 90	< 165
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 2 (µg/g)</b>	< 2	< 2	< 3	< 3	< 2	< 8	< 18	< 21	< 45	< 45	< 90	< 165
<b>Concentration d'IE dans Le Lot 3 (µg/g)</b>	< 2	< 2	< 3	< 3	< 2	< 8	< 18	< 21	< 45	< 45	< 90	< 165
Conclusion	<b>IE &lt; PDE et IE &lt; Seuil de contrôle</b>											

## 7. Conclusion de l'analyse de risque

Pour 23 des 24 impuretés élémentaires, les teneurs en IE sont inférieures aux limites établies (seuil de contrôle et PDE). Le risque de santé publique lié à la présence de ces impuretés dans le médicament peut être considéré comme négligeable.

Pour le Plomb, en revanche, les résultats des trois lots analysés dépassent la « *Maximum Permitted Concentration* », c'est-à-dire que la teneur en plomb dépasse la PDE – la limite de sécurité – rapportée à la prise de médicament par jour. Cela signifie qu'il y a un risque pour la santé du patient. Le produit fini n'est pas en conformité avec les exigences de la guideline ICH Q3D.

Des actions ont été entreprises afin de s'aligner aux exigences de l'ICH Q3D. Nous les détaillerons ci-dessous.

- La teneur en plomb dans le médicament BETA® est-elle avérée ?

La première hypothèse était que les trois lots choisis n'étaient pas représentatifs du médicament BETA® et reflétaient une situation exceptionnelle. Trois autres lots de médicament BETA® ont donc été sélectionnés puis envoyés au laboratoire de contrôle.

Les résultats parvenus sont identiques à ceux des trois lots précédents. Cela signifie que la teneur élevée de Plomb dans le produit n'est pas une situation exceptionnelle mais fait partie intégrante du processus de fabrication.

- Informer la hiérarchie

Les représentants décisionnaires de l'entreprise ont été informés de la situation quant à la teneur en plomb dans le médicament BETA®, afin de statuer sur la marche à suivre.

- La teneur en plomb supérieure à la PDE est-elle justifiable ?

Dans certains cas, la teneur en impureté supérieure à la limite de sécurité est justifiable : on pensera notamment aux médicaments orphelins, pour lesquels les bénéfices apportés sont plus importants que le risque, ou aux médicaments dont la prise ne dépasse pas un mois.

Mais pour le médicament BETA®, aucune justification ne peut être apportée. Il s'agit d'un médicament qui n'est pas soumis à prescription médicale, dont la prise est chronique et pour lequel la balance bénéfique/risque ne peut être argumentée en faveur des bénéfices.

La teneur en plomb supérieure à la PDE n'est pas excusable et doit de fait être corrigée.

- D'où provient le Plomb dans le médicament BETA® ?

L'investigation menée montre que le plomb provient du kaolin lourd.

Le kaolin est un excipient minéral : il s'agit une variété d'argile qui contient 90% de kaolinite. Pour le reste, il est composé de quartz et de mica, ou d'autres composés moins fréquents tels que le feldspath, l'illite, l'ilménite,...

Le plomb possède naturellement une forte affinité avec les argiles et se fixe dans la structure cristalline du kaolin. Il faut noter que ce phénomène dépend beaucoup de la région d'où a été extrait l'excipient.

- Eliminer la source de Plomb identifiée

Comme nous avons identifié que le plomb dans le médicament BETA® provenait du kaolin utilisé, nous nous sommes interrogés sur l'utilisation possible d'un autre fournisseur de kaolin.

Ci-dessous les étapes suivies :

- Benchmark auprès d'autres sites de production du médicament BETA® appartenant au même groupe pharmaceutique que notre entreprise.

Un autre site de production (appelé site de production Z.) manufacture en routine le médicament BETA®. Nous nous sommes renseignés quant aux résultats de l'analyse de risque ICH Q3D menée par le site de production Z : la teneur en plomb dans leur médicament BETA® est inférieure à la PDE.

Le site de production Z utilise un fournisseur de kaolin différent du nôtre. La différence de teneur en plomb observée entre les deux fournisseurs pourrait s'expliquer par la situation géographique différente des mines d'extraction du kaolin.

La décision a été prise de suspendre l'agrément avec notre fournisseur actuel de kaolin et de s'approvisionner auprès du même fournisseur que celui utilisé par le site de production Z.

- Agrément d'un nouveau fournisseur de kaolin.

Nous avons donc pris la décision d'agréer le même fournisseur de kaolin lourd que celui utilisé par cet autre site Z. Agréer un fournisseur est le niveau qualité minimum requis pour pouvoir

utiliser la matière première en production. Ce nouveau fournisseur doit justifier d'un niveau qualité minimum, vérifié par le biais de leur documentation, puis, ensuite, par un audit.

Une fois le nouveau fournisseur agréé, le kaolin a été commandé.

A l'heure de la rédaction de cette thèse, un lot de kaolin a été réceptionné provenant de ce fournisseur, mais la matière n'a pas été encore mise en œuvre pour la production d'un nouveau lot de médicament BETA®

- Et ensuite ?

Le médicament BETA® sera fabriqué avec la nouvelle source de kaolin (fournisseur nouvellement agréé). Nous enverrons des échantillons de cette production au laboratoire de contrôle sous-traitant afin de vérifier la teneur en plomb dans le médicament. Il s'agit d'une précaution, car les résultats attendus devraient être normalement inférieurs à la PDE.

Le temps que les analyses soient complètes, le médicament sera maintenu en quarantaine. Une fois assuré que la teneur en plomb ne dépasse pas les limites établies, les lots de médicaments BETA® pourront être libérés sur le marché.

Le contrôle des teneurs en plomb dans la matière première sera réalisé par le sous-traitant à chaque réception de kaolin lourd.

Les autorités compétentes seront notifiées du changement de fournisseur de le kaolin lourd entrant dans la composition du médicament BETA®. L'ensemble de ces mesures mises en œuvre assureront la sécurité des patients quant à la prise de médicament BETA®.

## **Discussion et Conclusion**

La guideline ICH Q3D entend protéger la santé publique en instaurant des limites pour l'exposition en impuretés élémentaires ainsi qu'une approche basée sur le risque.

Néanmoins, l'ICH Q3D n'est pas un document figé dans le temps. Il est – et sera – soumis à de nombreuses révisions au fil des ans, à dessein de toujours mieux protéger les patients.

En avril 2017, le constat est fait que les PDE pour les produits administrés par voie cutanée ou transdermique manquent à la guideline. Les toxicologistes de l'EWG travaillent à la détermination des PDE pour ces nouvelles voies d'administration. La version finale de cette révision est prévue pour le mois de mai 2019.

D'autres points dans le scope de l'ICH Q3D nécessiteront sans doute d'être reconsidérés car, pour l'heure, la guideline semble comporter quelques « lacunes ».

En effet, si la majeure partie des médicaments « classiques » sont couverts par la guideline ICH Q3D, on pourrait se questionner quant à la protection de la santé publique pour les produits médicamenteux hors du scope.

Les vaccins, par exemple, ne sont pas concernés par les exigences de l'ICH Q3D. La suppression des tests « métaux lourds » dans les pharmacopées (suppression du test dans toutes les monographies individuelles), impacte toutefois les vaccins. Il semblerait donc que les changements inhérents à l'implémentation de l'ICH Q3D aient allégé les exigences liées aux métaux dans les vaccins. Avertie de la situation, l'EDQM préconise aux fabricants de vaccins de suivre l'ICH Q3D. Il serait donc logique d'envisager par la suite une révision de l'ICH Q3D pour y intégrer les vaccins.

De la même manière, les excipients ne sont pas couverts par l'ICH Q3D.

Comme les excipients n'ont pas de posologie propre, il semble en effet difficile d'établir des limites d'exposition les concernant. Néanmoins, la contribution des excipients est un facteur à prendre en compte lors de la rédaction de l'analyse de risque.

Afin de définir l'impact des excipients concernant les IE, le rédacteur de l'analyse de risque se base sur la documentation du fournisseur. Mais si certains fournisseurs comprennent l'enjeu de l'ICH Q3D en apportant des données complètes, d'autres se refusent à la communication. La

discussion n'est pas toujours facile, et la disponibilité des données varie beaucoup d'un fournisseur à l'autre. Il serait bon de tendre à une harmonisation des pratiques chez les fournisseurs afin de supporter la rédaction de l'analyse de risque.

L'ICH Q3D rencontre également quelques difficultés avec son implémentation hors de l'Europe et des Etats-Unis.

Au Japon, aucune annonce officielle n'a été faite pour son implémentation. La faisabilité de sa mise en œuvre est toujours étudiée. Le test « métaux lourds » est toujours effectif dans la pharmacopée Japonaise alors qu'il a été supprimé des pharmacopées européenne et US. Ce retard dans l'implémentation Japonaise s'oppose à la volonté d'harmonisation de l'ICH car, dans l'intervalle, deux réglementations différentes sont toujours effectives (Q3D vs Métaux Lourds).

En définitive, la guideline ICH Q3D propose un vrai défi pour les industries pharmaceutiques. Les analyses de risques ne sont pas les seules garanties à fournir ; les industries doivent veiller à la maîtrise dans le temps de leurs procédés, afin de garantir que la teneur d'IE reste infime. Cela implique une grande maîtrise des changements, ainsi qu'une analyse d'impact poussée. De même, les changements chez les fournisseurs doivent être maîtrisés. Ainsi, une relation client/fournisseur transparente est de rigueur.

La guideline ICH Q3D implique donc de maîtriser tout le cycle vie de son médicament, des matières premières mises en jeu jusqu'au conditionnement, sans oublier une réévaluation après modifications. Les prochaines inspections des autorités compétentes sur les sites de production pharmaceutiques seront une étape clé pour juger de la bonne application des exigences de l'ICH Q3D.

## Bibliographie

- [1] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). “*ICH Harmonised guideline. Guideline for Elemental Impurities Q3D, Step 4, December 2014*”. [en ligne]. Disponible sur [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf) [consulté en mars 2018]
- [2] G. Miquel, sénateur. « *Rapport sur les effets des métaux lourds sur l’environnement et la santé* ». P. 94. [en ligne]. Disponible sur <https://www.senat.fr/rap/100-261/100-2611.pdf> [consulté en avril 2018]
- [3] DECISION DE LA COMMISSION du 3 mai 2000, remplaçant la décision 94/3/CE établissant une liste de déchets en application de l’article 1<sup>er</sup>, point a), de la directive 75/442/CEE du Conseil relative aux déchets et la décision 94/904/CE du Conseil établissant une liste de déchets dangereux en application de l’article 1<sup>er</sup>, paragraphe 4, de la directive 91/68/CEE du Conseil relative aux déchets dangereux. [archive].  
Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000D0532:20020101:FR:PDF> [consulté en juin 2018]
- [4] Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé. Pharmacopée Européenne. « *Guide technique pour l’élaboration des monographies* », 6<sup>o</sup> Edition, 2011. [en ligne]. Disponible sur : [https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide\\_technique\\_pour\\_l'elaboration\\_des\\_monographies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_technique_pour_l'elaboration_des_monographies.pdf) [consulté en mars 2018]
- [5] ICH Official Website [en ligne]  
Disponible sur <http://www.ich.org/home.html>, [consulté en mars 2018]
- [6] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), “*Articles of Associations, November 2016*”. [en ligne]. Disponible sur [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ABOUT\\_ICH/Articles\\_Procedures/ICH\\_Articles\\_9Nov2016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Articles_9Nov2016.pdf) [consulté en avril 2018]
- [7] EFPIA Website [en ligne]  
Disponible sur <https://www.efpia.eu/> [consulté en mars 2018]
- [8] U.S Food & Drug Administration Website [en ligne]  
Disponible sur <https://www.fda.gov/>, [consulté en mars 2018]

- [9] PhRMA Website [en ligne]  
Disponible sur <https://www.phrma.org/> [consulté en mars 2018]
- [10] JPMA Website [en ligne]  
Disponible sur <http://www.jpma.or.jp/english/> [consulté en mars 2018]
- [11] M. Tillard, 2016. « *La technique ICP-MS, couplage torche plasma et spectrométrie de masse* ». Montpellier, le 31 Mars 2016. [en ligne]. Disponible sur [http://www.fed-chimiebalard.cnrs.fr/IMG/pdf/M\\_Tillard.pdf](http://www.fed-chimiebalard.cnrs.fr/IMG/pdf/M_Tillard.pdf) [consulté en juillet 2018]
- [12] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). “*Final Concept Paper – Q3D Impurities: Guideline for Elemental Impurities, July 2009*”. [en ligne]. Disponible sur [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Final\\_Concept\\_Paper.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Final_Concept_Paper.pdf) [consulté en mars 2018]
- [13] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). “*Final Business Plan – Q3D Impurities: Guideline for Elemental Impurities, July 2009*”. [en ligne]. Disponible sur [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Final\\_Business\\_Plan.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Final_Business_Plan.pdf) [consulté en mars 2018]
- [14] EMA (European Medicines Agency), CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). “*Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents, February 2008*”. [en ligne]. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limits-residues-metal-catalysts-metal-reagents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limits-residues-metal-catalysts-metal-reagents_en.pdf) [consulté en mars 2018]
- [15] EMA (European Medicines Agency), CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). “*Elemental impurities in marketed products. Recommendation for implementation, February 2015*” [en ligne]. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/03/WC500184920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/03/WC500184920.pdf) [consulté en mars 2018]
- [16] Conseil de l’Europe, EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare). “*Politique de la Pharmacopée Européenne relative aux impuretés élémentaires, mai 2015*” [en ligne]. Disponible sur [https://www.edqm.eu/sites/default/files/communiqu\\_e\\_presse\\_impuretes\\_elementaires\\_pheur\\_2015.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/communiqu_e_presse_impuretes_elementaires_pheur_2015.pdf) [consulté en mars 2018]
- [17] EMA (European Medicines Agency), CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). “*Implementation strategy of ICH Q3D guideline, March 2017*”. [en ligne]. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/03/WC500222768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500222768.pdf) [consulté en avril 2018]
- [18] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, CDER (Center for Drug Evaluation and Research) and CBER (Center for Biologics Evaluation

- and Research). “*Elemental Impurities in Drug Products. Guidance for Industry, august 2018*”. [en ligne]. Disponible sur <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm509432.pdf> [consulté en mai 2018]
- [19] J.F Thomassin ; S. Touze, 2003. « *Le mercure et ses composés. Comportement dans les sols, les eaux, et les boues de sédiments* ». BRGM/RP-51890-FR. [en ligne]. Disponible sur <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-51890-FR.pdf> [consulté en juin 2018]
- [20] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). “*ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2), Step 4, August 2009*”. [en ligne]. Disponible sur [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf) [consulté en avril 2018]
- [21] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). “*ICH Harmonised tripartite guideline. Quality Risk Management Q9, Step 4, November 2005*”. [en ligne]. Disponible sur [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf) [consulté en avril 2018]
- [22] ICH (International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). “*ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Quality System Q10, Step 4, June 2008*”. [en ligne]. Disponible sur [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf) [consulté en avril 2018]
- [23] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Agents Chimiques CMR* ». [en ligne]. Disponible sur <http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html> [consulté en avril 2018]
- [24] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Arsenic et composés minéraux* ». Fiche 192. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [25] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Cadmium et composés minéraux* ». Fiche 60. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [26] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Mercure et composés minéraux* ». Fiche 55. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [27] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Plomb et composés minéraux* ». Fiche 59. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]

- [28] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Cobalt et composés minéraux* ». Fiche 128. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [29] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Nickel et ses oxydes* ». Fiche 68. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [30] CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail). « *Fiche complète pour Palladium* ». [en ligne]. Disponible sur <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx> [consulté en mars 2018]
- [31] CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail). « *Fiche complète pour Platine* ». [en ligne]. Disponible sur <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx> [consulté en mars 2018]
- [32] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Sélénium et composés* ». Fiche 150. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [33] CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail). « *Fiche complète pour Thallium* ». [en ligne]. Disponible sur <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx> [consulté en mars 2018]
- [34] CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail). « *Fiche complète pour Chrome, métal* ». [en ligne]. Disponible sur <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx> [consulté en mars 2018]
- [35] Martin Kohlmeier, 2015. « *Nutrient Metabolism. Structures, Functions, and Genes* ». Second edition. Ed. Elsevier. p 782-785.
- [36] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Cuivre et composés* ». Fiche 294. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [37] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « *Lithium et composés* ». Fiche 183. [en ligne]. Disponible sur [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox) [consulté en mars 2018]
- [38] CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail). « *Fiche complète pour Etain* ». [en ligne]. Disponible sur <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx> [consulté en mars 2018]
- [39] COFRAC (Comité Français d'Accréditation). « *Guide Technique d'accréditation de vérification (portée A) / Validation (portée B) des méthodes en biologie médicale* » [en ligne]. Disponible sur <http://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04> [consulté en novembre 2018]

- [40] WHO (World Health Organization). “Guidelines for drinking-water quality – 4<sup>th</sup> ed., 2011”. [en ligne]. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151_eng.pdf?sequence=1) [consulté en avril 2018]
- [41] ELSIE (Extractable and Leachables Safety Information Exchanges), 2014. “*Total and Extractable Elemental Impurities from Plastic Materials and Systems: A literature Review* ». 11 Décembre 2014, Espagne.

## Annexes

### 1. Annexe I – Comparaison entre le chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée Européenne et l'ICH Q3D

Eléments considérés par ICH Q3D	Classe	PDE voie orale (µg/jour)	Métaux Détectés par 2.4.8 Ph. Eur.
Cd	1	5	Oui
Pb	1	5	Oui
As	1	15	Oui
Hg	1	30	Oui
<b>Co</b>	2A	50	-
<b>V</b>	2A	100	-
<b>Ni</b>	2A	200	-
<b>Tl</b>	2B	8	-
Au	2B	100	Oui
Pd	2B	100	Oui
<b>Ir</b>	2B	100	-
<b>Os</b>	2B	100	-
<b>Rh</b>	2B	100	-
Ru	2B	100	Oui
Se	2B	150	-
Ag	2B	150	Oui
Pt	2B	100	Oui
<b>Li</b>	3	550	-
Sb	3	1200	Oui
<b>Ba</b>	3	1400	-
Mo	3	3000	Oui
Cu	3	3000	Oui
Sn	3	6000	Oui
<b>Cr</b>	3	11000	-

Certaines impuretés considérées dans la guideline ICH Q3D ne sont pas couvertes par les essais des « Métaux Lourds » du chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée. Les éléments « oubliés » appartiennent majoritairement aux classes 2 ou 3 définies par l'ICH Q3D.

« Impuretés qui ne sont pas concernées par le chapitre 2.4.8 : Cobalt – Vanadium – Nickel – Titane – Iridium – Osmium – Rhodium – Selenium – Lithium – Baryum – Chromium. »

Les éléments des classes 2 et 3 ne sont pas les plus toxiques pour l'homme, mais on ne peut pas dire qu'ils sont sans effet nocif pour autant. Leur toxicité est reconnue pour d'autres voies d'administration que la voie orale. Par exemple, le Nickel est un allergène bien connu lorsqu'il est en contact avec la peau : les médicaments en application topique auraient tout intérêt à être exempts de Nickel. Quant à l'Osmium, il provoque de graves irritations de la sphère ORL s'il est inhalé. Logiquement, les médicaments qui s'administrent par inhalation ne devraient pas contenir d'Osmium... Mais les tests décrits au chapitre 2.4.8 ne permettent pas de détecter ces éléments dans les produits pharmaceutiques !

Il apparaît donc que le chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée ne permette pas de garantir la totale sécurité des patients en omettant ces éléments.

En outre, la majorité des essais du chapitre 2.4.8 ne sont pas appropriés pour détecter des teneurs en métaux lourds inférieures à 50 ppm.

On constate que pour certains métaux lourds, l'exposition journalière admissible (PDE) (c'est-à-dire la dose limite pour laquelle il n'y a pas d'effets néfastes pour l'organisme humain), est bien inférieure à la limite de détection de la méthode. Par exemple, le Cadmium est toxique à des doses dix fois plus faibles que celles détectées par les essais décrits au chapitre 2.4.8.

Cela signifie que le test des Métaux Lourds ne permet pas de détecter certains éléments à des teneurs néfastes pour la santé.

Nous constatons que quatre métaux lourds ne peuvent être détectés par les essais A, B, C, D, F et G à des concentrations néanmoins toxiques : le Cadmium, le Plomb, l'Arsenic, le Mercure. Pour ces éléments, la PDE est inférieure à 50µg par jour (c'est-à-dire < 50 ppm/jour) alors la LOD (limite de détection) de la méthode est égale à 50 ppm.

Soulignons qu'il s'agit là de la PDE relative à la voie d'administration orale. Si l'on considère les voies d'administration parentérale ou par inhalation, les concentrations toxiques (PDE) sont plus faibles, et par là même plus difficilement détectables. Si l'on considère la voie parentérale,

neuf éléments ne pourraient pas être détectés à des concentrations légèrement supérieures à leur PDE.

## 2. Annexe II – Les PDE selon les différentes voies d’administration

### Appendix 2: Established PDEs for Elemental Impurities

**Table A.2.1: Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities<sup>1</sup>**

Element	Class <sup>2</sup>	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

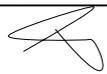
<sup>1</sup> PDEs reported in this table (µg/day) have been established on the basis of safety data described in the monographs in Appendix 3, and apply to new drug products. The PDEs in the monographs are not rounded. For practical purposes the PDEs in this table have been rounded to 1 or 2 significant figures. PDEs less than 10 have 1 significant figure and are rounded to the nearest unit. PDEs greater than 10 are rounded to 1 or 2 significant figures as appropriate. The principles applied to rounding in this table may be applied to PDEs derived for other routes of administration.

<sup>2</sup> Classification as defined in Section 4.

3. Annexe III – Certificat d'analyse du médicament ALPHA®

Laboratoire Sous-traitant			
Laboratoire	XX-1		
Projet	ICH Q3D		
Demande d'analyse	XXX2017-XXX-01		
Analyse des impuretés Élémentaires			
Date de réception de l'échantillon	nov-17		
Date d'enregistrement	nov-17		
Nombre d'échantillons	3		
Produit fini	Médicament ALPHA® (PrincipeActifA), 75 mg		
Responsable de l'analyse	Mme. X		
Opérateur(s)	M. Y; Mme Z		
Date(s) de l'analyse	nov-17		
Marque(s)/Type(s) de matériel	ICP/MS Agilent		
Méthode	MO-XX-v01		
	<b>Concentration de l'IE en µg/g</b>		
<b>Impuretés Élémentaire</b>	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°3
Cd	< 0.08	< 0.08	< 0.08
Pb	< 0.08	< 0.08	< 0.08
As	< 0.23	< 0.23	< 0.23
Hg	< 0.5	< 0.5	< 0.5
Co	< 0.8	< 0.8	< 0.8
V	< 2	< 2	< 2
Ni	< 3	< 3	< 3
Tl	< 0.12	< 0.12	< 0.12
Au	< 2	< 2	< 2
Pd	< 2	< 2	< 2
Ir	< 2	< 2	< 2
Os	< 2	< 2	< 2
Rh	< 2	< 2	< 2
Ru	< 2	< 2	< 2
Se	< 3	< 3	< 3
Ag	< 3	< 3	< 3
Pt	< 2	< 2	< 2
Li	< 8	< 8	< 8
Sb	< 18	< 18	< 18
Ba	< 21	< 21	< 21
Mo	< 45	< 45	< 45
Cu	< 45	< 45	< 45
Sn	< 90	< 90	< 90
Cr	< 165	< 165	< 165
Logbooks n° 326587			
Date	Rédacteur	Vérificateur	
janv-18			

4. Annexe IV – Certificat d'analyse du médicament BETA®

Laboratoire Sous-traitant			
Laboratoire	XX-1		
Projet	ICH Q3D		
Demande d'analyse	XXX2017-XXX-02		
Analyse des impuretés Élémentaires			
Date de réception de l'échantillon	nov-17		
Date d'enregistrement	nov-17		
Nombre d'échantillons	3		
Produit fini	Médicament BETA® (Principe Actif B/Principe Actif C), 48 / 5 mg		
Responsable de l'analyse	Mme. O		
Opérateur(s)	M. M; Mme N		
Date(s) de l'analyse	nov-17		
Marque(s)/Type(s) de matériel	ICP/MS Agilent		
Méthode	MO-XX-v01		
	<b>Concentration de l'IE en µg/g</b>		
<b>Impuretés Élémentaire</b>	<b>Lot n°1</b>	<b>Lot n°2</b>	<b>Lot n°3</b>
Cd	< 0.08	< 0.08	< 0.08
Pb	2.5	4.9	2.0
As	< 0.23	< 0.23	< 0.23
Hg	< 0.5	< 0.5	< 0.5
Co	< 0.8	< 0.8	< 0.8
V	< 2	< 2	< 2
Ni	< 3	< 3	< 3
Tl	< 0.12	< 0.12	< 0.12
Au	< 2	< 2	< 2
Pd	< 2	< 2	< 2
Ir	< 2	< 2	< 2
Os	< 2	< 2	< 2
Rh	< 2	< 2	< 2
Ru	< 2	< 2	< 2
Se	< 3	< 3	< 3
Ag	< 3	< 3	< 3
Pt	< 2	< 2	< 2
Li	< 8	< 8	< 8
Sb	< 18	< 18	< 18
Ba	< 21	< 21	< 21
Mo	< 45	< 45	< 45
Cu	< 45	< 45	< 45
Sn	< 90	< 90	< 90
Cr	< 165	< 165	< 165
Logbooks n° 326599			
Date	Rédacteur	Vérificateur	
janv-18			

## Serment de Galien

### SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



# Implémentation de la guideline ICH Q3D au sein d'un site de production pharmaceutique

Thèse soutenue le 10 Décembre 2018

Par Amandine GROSSO

## RESUME

Les impuretés élémentaires sont des traces d'éléments métalliques potentiellement présents dans les médicaments. Les impuretés élémentaires peuvent provenir des différentes étapes de production du médicament : utilisation de catalyseurs métalliques, mise en œuvre des matières premières, interaction avec l'équipement, interaction avec les articles de conditionnement. Ces impuretés élémentaires n'apportent aucun bénéfice pour la santé – certaines sont même des toxiques avérés pour l'homme.

La guideline ICH Q3D intitulée « *Guideline on Elemental Impurities* » entend maîtriser la teneur en impuretés élémentaires dans les médicaments. A ce titre, des limites d'exposition en impuretés élémentaires ont été établies. Ces limites d'exposition sont calculées à partir de données issues d'études de toxicité, afin de protéger au mieux la Santé Publique.

La Guideline ICH Q3D remplace également le test des « Métaux Lourds » décrit aux pharmacopées. Trop peu spécifique et peu sensible, trop restrictif, le test des « Métaux Lourds » n'était plus à même de garantir la protection optimale de la santé des patients. L'implémentation de la Guideline ICH Q3D s'inscrit dans une optique de renforcement continu des exigences relatives aux médicaments.

Applicable depuis décembre 2017, l'implémentation de la Guideline ICH Q3D est un sujet d'actualité qui pose de nombreux défis à l'industrie pharmaceutique. Chaque fabricant doit mener une approche basée sur le risque afin de garantir que la teneur en impuretés élémentaires dans le médicament ne dépasse pas le seuil d'exposition limite. Le cas échéant, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour ramener le taux d'impuretés sous la limite établie.

Les prochaines inspections des autorités compétentes sur les sites de production pharmaceutiques seront une étape clé pour juger de la bonne application des exigences de l'ICH Q3D.

**MOTS CLES** : ICH Q3D, impuretés élémentaires, analyse de risque.