

EDWIGE RIOU
senior consultant
chez Aktehom



© Aktehom

PRISCILLE PINGAULT
leader consultant,
responsable
des activités
Single Use



© Aktehom

EXTRACTIBLES ET RELARGABLES / OPUS 1 Les interactions entre les matériaux et le produit peuvent générer des impuretés. Afin de garantir la sécurité du patient et la qualité du produit, une approche de gestion des risques est requise.

De l'analyse du risque à l'évaluation de l'impact toxicologique des impuretés

Les matériaux (verre, inox, polymères) utilisés au cours du procédé de fabrication, pour le stockage, le conditionnement ou l'administration du produit, sont une source potentielle de contamination du produit. Les interactions entre les matériaux et le produit peuvent générer des impuretés, d'origine organique ou inorganique et conduire à une toxicité du produit. Afin de garantir la sécurité du patient et la qualité du produit, une approche de gestion des risques, telle que définie dans l'ICH Q9, est requise par l'USP <1663>.

L'évaluation du risque (ou *risk assessment*) consiste à coter, pour chaque matériau en contact avec le produit, la gravité et la probabilité du risque d'extractibles et de relargables. La gravité est évaluée en tenant compte du positionnement du matériau dans le process. La probabilité est évaluée à partir des conditions d'utilisation du composant (durée de contact, température, ratio surface/volume, pré-traitement du matériau, etc.), de la capacité d'extraction du produit (état physique du produit, composition chimique du produit, pH...) et de la résistance du matériau à l'extraction (nature du matériau, compatibilité chimique...) [1], [2]. Le risque global (gravité x probabilité) permet de classer les matériaux qui pourraient être amenés à relarguer des impuretés selon 3 niveaux de risques (faible, moyen et fort).

La maîtrise du risque ou *risk control* consiste à définir des

actions adaptées aux niveaux de risque : caractérisation et biocompatibilité des matériaux, étude des extractibles et des relargables, évaluation de la toxicité des impuretés (cf. Figure 1).

La documentation attendue pour caractériser les matériaux est émise par les fournisseurs.

Pour les composants à risque moyen ou fort, le profil des impuretés est déterminé à partir des études des extractibles, réalisées en conditions de simulation agressives pour le matériau avec un solvant modèle, et des études des relargables, réalisées en conditions réelles d'utilisation du matériau. Ces études intègrent l'évaluation des composés organiques volatiles, semi-volatiles et non volatiles et des impuretés élémentaires. Le BPOG et le BPSA ont notamment émis des recommandations concernant les conditions opératoires et les techniques analytiques à mettre en œuvre lors de ces études [1], [2], [3]. L'identification et l'évaluation toxicologique doit être réalisée pour les impuretés quantifiées à des concentrations supérieures au seuil d'évaluation analytique (AET - *Analytical Evaluation Threshold*) proposé par le PQRI [4], afin de définir si l'impureté présente une toxicité avérée pour le patient. Le PQRI ne recommande aucune identification ni évaluation toxicologique pour les impuretés quantifiées en dessous de ce seuil.

Pour les composés organiques, la toxicité potentielle est évaluée à travers des données de toxicité



aiguë, chronique et subchronique (DL₅₀ relative à la voie d'administration du produit), mais aussi du potentiel cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction. Les données peuvent provenir de la littérature, des bases de données toxicologiques (ex. : TOXNET®, Toxtree, PubChem, INRS) ou de la réalisation d'études spécifiques de toxicité. En fonction de la voie d'administration du produit, de la durée du traitement et du potentiel mutagène ou cancérogène de l'impureté, des seuils de toxicité ont été définis dans le but de garantir la sécurité du patient (cf. ICH M7(R1), ICH Q3C(R6) et [4], [5]).

Les impuretés élémentaires ont été catégorisées en 4 classes d'impuretés dans l'ICH Q3D, en fonction de leur impact toxicologique et de la probabilité de leur présence dans les produits pharmaceutiques. Les expositions journalières admissibles (PDE - *Permitted Daily Exposure*) y sont stipulées.

Même si le risque de toxicité pour le patient est écarté individuellement pour chaque impureté, la toxicité finale peut devenir significative au regard de l'accumulation

des relargables dans le produit. Pour cette raison, il peut s'avérer nécessaire d'évaluer la toxicité cumulée des impuretés dans le produit.

À l'issue des actions de mise sous contrôle, l'évaluation finale du risque doit être réalisée afin de déterminer si le risque résiduel est acceptable pour le patient ou si des actions complémentaires sont nécessaires pour réduire le risque résiduel. Les différents *scenarii* seront développés dans l'opus 2 de l'article. ■

Références :

- [1] BPOG - Best Practices Guide for Evaluating Leachables Risk in Biopharmaceutical Single-Use Systems
- [2] BPSA - Recommendations for Testing and Evaluation of Extractables from Single-Use Process Equipment - 2010
- [3] Ding W. et al, Pharm. eng. vol 34, 2014; Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing
- [4] PQRI Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in orally Inhaled and Nasal Drug Products - September 2006
- [5] Brochard T.H. et al, Regul. Toxicol. and Pharmacol.; 2016 Nov; 81:201-211; Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics - Current challenges and approaches.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. www.aktehom.com