

EDWIGE RIOU
senior consultant
chez Aktehom



PRISCILLE PINGAULT
leader consultant,
responsable
des activités
Single Use



EXTRACTIBLES ET RELARGABLES / OPUS 2 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'évaluation du risque au management du risque

Comme présenté dans le premier opus sur l'évaluation de l'impact toxicologique des impuretés, paru dans la publication n°115 d'*Industrie Pharma*, il était question de mettre en place un processus de management du risque lié aux extractibles et relargables provenant des matériaux en contact avec le produit. À chaque étape du procédé de fabrication et de conditionnement du produit, ces matériaux sont susceptibles de relarguer des impuretés, d'origine organique ou inorganique, dans le produit. Pour garantir la qualité et la sécurité du produit, la maîtrise du risque de contamination passe par une évaluation

initiale des risques, permettant de catégoriser les matériaux en fonction de leur potentiel à relarguer des impuretés dans le produit. En fonction du niveau de risque, des actions spécifiques doivent être menées, dont la vérification de la biocompatibilité du matériau, la détermination du profil des extractibles et des relargables et l'évaluation de la toxicité des impuretés. L'évaluation toxicologique doit tenir compte du mode d'administration du produit, de la population cible, de la posologie et de la durée du traitement. Ces éléments sont détaillés dans l'opus 1 de l'article.

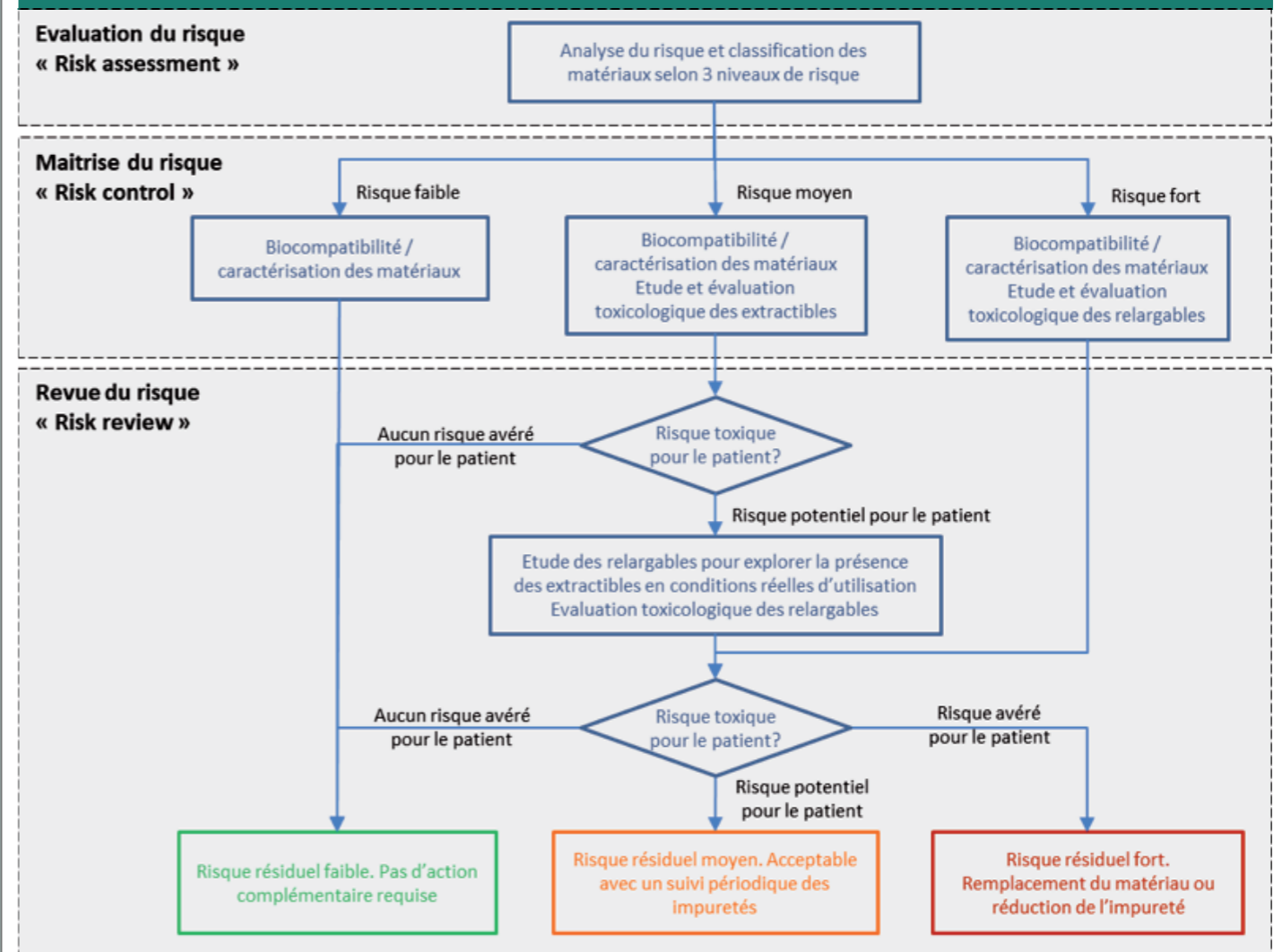
Afin de finaliser la gestion des risques liés à la présence d'impuretés dans le produit, le risque résiduel doit être évalué. La revue du risque ou *risk review* consiste à estimer le niveau de risque résiduel de chaque matériau en fonction du résultat des actions de mise sous contrôle du risque. Plusieurs scénarii sont possibles comme illustré dans le logigramme (Figure 1). Le matériau est recatégorisé en risque résiduel « faible », s'il répond à des critères spécifiques. Dans ce cas, le matériau doit être correctement caractérisé et sa biocompatibilité démontrée, et soit les extractibles doivent être identifiés et ne présenter aucune toxicité avérée pour le patient, soit les relargables sont présents en quantités inférieures au seuil d'action défini, à savoir la concentration correspondant à 30 % de la PDE¹ établie dans le produit pharmaceutique. Dans ces cas, l'utilisation du matériau ne présente aucun risque pour le patient. Aucun *monitoring* complémentaire n'est requis.

Le matériau est recatégorisé en risque résiduel « moyen », lorsque l'étude des extractibles, réalisée en conditions de simulation agressives, a révélé la présence de substances potentiellement toxiques pour le patient. L'exploration de ces impuretés en conditions réelles d'utilisation a confirmé leur présence dans le produit comme relargables, à des concentrations comprises entre 30 % et 90 % de la PDE¹. Cette recatégorisation est également faite dans le cas où l'étude des relargables a révélé la présence de substances potentiellement toxiques pour le patient, à des concentrations comprises entre 30 % et 90 % de la PDE¹. Dans ces cas, l'utilisation du matériau peut présenter une toxicité potentielle pour le patient. Le risque peut être acceptable sous réserve de mettre en place un *monitoring* permettant de collecter des informations complémentaires en vue de s'assurer que les concentrations des relargables ne dépasseront jamais 90 % de la PDE¹ dans le produit. En effet, l'identité et la concentration des impuretés dans le produit peuvent varier, compte tenu des variabilités inhérentes à la composition du matériau, aux procédés de fabrication des matériaux, aux procédés de fabrication des produits et aux méthodes analytiques. Le matériau est recatégorisé en risque résiduel « fort », si l'étude des relargables a révélé la présence de substances potentiellement toxiques pour le patient, à des concentrations supérieures à 90 % de la PDE¹. Dans ce cas, le risque toxique pour le patient est avéré. Des



© Sartorius

Figure 1 : Logigramme d'évaluation du niveau de risque résiduel du matériau



actions correctives doivent être mises en place par l'industriel pour réduire le risque à un niveau acceptable pour le patient. Ces actions peuvent consister en une modification du procédé de fabrication par ajout d'une ou plusieurs étapes de purification afin de réduire la concentration de l'impureté, ou un changement du matériau concerné par le relargage de cette impureté. À l'issue de la revue du risque, les matériaux sont recatégorisés en risque résiduel faible (aucun risque toxique avéré pour le patient), en risque moyen (risque

toxique acceptable sous réserve de la mise en place d'un *monitoring* spécifique) ou en risque fort avec une interdiction d'utilisation du matériau en l'état (risque toxique avéré pour le patient lié à la présence de relargables). La cible recherchée est, bien entendu, d'atteindre une reclassification de tous les composants en risque faible. Cependant, certains procédés/produits ne le permettent pas. Dans ce cas, la définition et la mise en application d'un *monitoring* des impuretés soulèvent des questions pratiques. Faut-il cibler uniquement les impuretés identifiées

lors des études initiales ou réaliser un *screening* complet pour prendre en compte la variabilité des matériaux et des procédés? Quelle doit être la fréquence du *monitoring*? Pendant combien de temps faut-il maintenir ce *monitoring*, si les résultats analytiques sont constamment inférieurs à 90 % de la PDE¹, avant de pouvoir l'alléger? Dans tous les cas, maintenir un composant en risque moyen nécessite de définir une stratégie de *monitoring* adaptée, dépendante du contexte et du produit, afin de suivre et de mieux maîtriser le risque patient. ■

¹ Selon la nature des extractibles et relargables, et selon la nature des données de toxicologie disponibles, les seuils de risque sont évalués sur la base de la PDE (Permitted Daily Exposure) ou de l'AET (Analytical Evaluation Threshold), tels que proposés par le PQRI [1].

Références :
[1] PQRI Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in orally Inhaled and Nasal Drug Products – 2006.



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