

**SOLENN MARÉCHAL**  
expert mirage,  
senior  
consultant  
chez Aktehom



**USP <1790>** Un nouveau texte réglementaire s'appliquant à l'inspection visuelle des produits injectables a été publié par la Pharmacopée US: «<1790> Visual Inspection of injections» effectif depuis le mois d'août 2017. Ce texte apporte une déclinaison opérationnelle des requis réglementaires exprimés dans l'USP <790> pour déclarer un lot de produits « essentiellement exempts » de particules étrangères visibles.

## Des précisions tant attendues sur le contrôle particulaire

Les exigences relatives à l'inspection des particules visibles dans les produits parentéraux étaient bien décrites par les réglementations européenne<sup>1,2</sup> et américaine<sup>3,4,5</sup>, mais aucun des textes ne proposait de recommandations pratiques relatives à la mise en production ou à l'exploitation des équipements semi-automatiques ou automatiques d'inspection visuelle. Seules des recommandations pour le mirage manuel<sup>2,5</sup> existaient, alors qu'il ne s'agit plus aujourd'hui du type d'inspection de routine privilégié par les industriels.

La monographie USP <1790> est un texte détaillé abordant aussi bien les fondements de l'inspection visuelle (généralités, définition et tailles des particules visibles) que son cycle de vie, de la classification des défauts à la libération des produits mirés, en précisant également les attendus pour la qualification des équipements et les kits de défauts à utiliser pour cette dernière. Historiquement, le mirage a été mis en place afin d'éliminer la présence d'unités présentant des particules visibles dans les lots de médicaments injectables, mais il permet également de détecter la présence d'autres défauts tels que des défauts de remplissage, de fêlure ou d'intégrité.

Le défaut « particule » demeure aujourd'hui encore un point d'attention particulier pour les autorités réglementaires. Les particules constituent une catégorie de défaut à part<sup>5</sup> lors de



Le défaut « particule » est un point d'attention pour les autorités réglementaires.

la réalisation des contrôles AQL (Acceptance Quality Limit) réalisés suite au mirage d'un lot et avant libération de ce dernier. Un AQL=0,65 % est associé à la catégorie des particules. Ce niveau, qui n'est pas le plus restrictif, peut paraître en contradiction avec la notion « essentially free of visibles particles » que doivent respecter les lots de médicaments injectables<sup>5</sup>, mais il semble plus tenir compte du caractère probabilistique de la détection des particules dans les produits injectables liquides.

La position des autorités est ambiguë vis-à-vis du contrôle particulaire. Des injonctions sont adressées et des rappels de lots sont demandés à des fabricants de produits injectables bien qu'ils respectent les requis de l'USP <790> et la notion de « pratiquement exempt de particules

visibles ». Une action auprès de la FDA a été engagée en 2015 afin de demander une clarification de la position des inspecteurs au regard de l'USP.<sup>6</sup>

### Les risques patient engendrés par la présence de particules

Pourquoi cette ambiguïté ? La présence de particules dans une seringue ou dans un flacon engendre-t-elle réellement un risque pour le patient ? Le risque patient existe, mais son niveau doit être nuancé en fonction du mode d'administration, les injections de particules par voie intraveineuse entraînant un risque plus élevé que pour des administrations intramusculaire ou sous-cutanée. De même, le niveau de risque potentiel est lié à la taille et au type d'impureté particulaire. Outre la maîtrise du risque patient, l'étape d'inspection visuelle doit être considérée également comme un moyen de détection d'une défaillance d'un

des équipements utilisés pour conditionner les médicaments injectables. En effet, la présence d'une particule intrinsèque au process (e.g. verre, métal) révèle un dysfonctionnement d'un équipement de préparation des articles de conditionnement primaire ou de la ligne de répartition en elle-même. Ce dysfonctionnement doit être analysé et corrigé afin de maîtriser la potentielle contamination de l'ensemble des unités réparties d'un lot.

L'absence totale d'unité présentant des particules après inspection reste l'objectif premier des laboratoires pharmaceutiques produisant des médicaments injectables, mais ce n'est pas l'étape d'inspection visuelle seule qui permettra de l'atteindre. Le mirage est à considérer comme un filtre, révélateur de la qualité d'un lot, mais il ne permet pas la maîtrise. Cette maîtrise passe par la mise en place de moyens complémentaires de prévention des contaminations en amont et pendant la répartition. ■

### Notes :

- 1 Annexe 1 des GMP européennes
- 2 Article 2.9.20 « Contamination particulaire : particules visibles » de la pharmacopée européenne
- 3 FDA Guidance « Sterile Drug Products produced by Aseptic Processing – cGMP (2004) – Inspection of Container Closure System »
- 4 USP <1>
- 5 USP <790>
- 6 Citizen Petition, Hogan Lowells 13 APR 2015



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](http://www.aktehom.com)