



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre : xxxxx

## **MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Sujet : Extractibles et relargables en production  
pharmaceutique : Une approche par la gestion du risque (ICH  
Q9)**

Présenté par

**VOINOT Laura**

Soutenu le 24 avril 2024 devant le jury constitué de

**WEHRLE Pascal**, Président et Directeur de thèse

**WEBER Sophie**, Autre membre du jury

**NANDE Philippe**, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg

<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX
<b>Responsable administrative</b>	Rachel MOUEZY

### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

#### **Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

#### **Professeurs-praticiens hospitaliers**

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

#### **Enseignants contractuels**

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique

#### **Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chéminformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

#### **Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie

#### **Assistants hospitaliers universitaires**

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	REITA	Biochimie

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des 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 dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

# REMERCIEMENTS

---

Merci à mon président et directeur de thèse, Monsieur **Pascal WEHRLE**, Pharmacien Enseignant-Chercheur et Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg pour avoir accepté de diriger ce travail et pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de votre sympathie ainsi que de la formation du Master 2 Ingénierie pharmaceutique.

Merci aux membres du jury : Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury.

A Madame **Sophie WEBER**, Directrice Qualité chez Polyplus, pour avoir participé aux nombreuses sessions de travail sur le sujet et pour l'expertise mise à ma disposition dans le cadre de mes recherches et de mes activités lors de mon apprentissage. C'était un réel plaisir de travailler avec toi !

A Monsieur **Philippe NANDE**, Enseignant Contractuel à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, pour les cours au sujet des BPF. Votre dynamisme a laissé une empreinte indélébile sur ma dernière année d'étudiante en master 2 Ingénierie Pharmaceutique.

Je dédie cette thèse :

A mes **parents**,

Pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours, depuis mes premiers pas jusqu'à aujourd'hui. A toi **Maman** pour ta confiance, ton soutien constant depuis toujours, tes précieux conseils et ta bienveillance dans mes décisions. A toi **Papa**, ta force et ton soutien m'ont donné l'élan nécessaire pour entreprendre chaque nouvelle étape de ma vie. Cette aventure n'aurait pas été la même sans vous. Merci encore.

A **Baptiste**, mon frère,

Pour ta gentillesse sans faille, ton soutien inconditionnel, nos moments partagés lors des activités sportives et nos interminables discussions qui enrichissent nos liens chaque jour davantage.

A **Loïc**,

Pour ton soutien tout au long de l'écriture de ce manuscrit et ton engagement sans faille. Mais au-delà de ça, je suis reconnaissante pour ces presque deux années à tes côtés. Ta présence, ta douceur, ta motivation, et nos moments de complicité ont été une source d'inspiration constante. Nos moments sportifs, nos éclats de rire et tous ces instants que nous partageons ensemble dont seuls nous deux avons le secret. Et tous ces futurs moments qui nous attendent, prêts à affronter ces nouveaux défis.

A **Mimi**, mon chien adoré, tu as enrichi ma vie depuis le jour où tu es arrivée dans la maison. Tu as apporté beaucoup de joies à mes journées souvent chargées de révisions et stressantes. Ta présence réconfortante a été un véritable baume pour mon âme, et je suis infiniment reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

Merci à mes amis,

A **Charlotte, Marie, Lise**, mes amies de la faculté, avec qui j'ai partagé de précieux moments. Vous m'avez fait apprécier la vie d'étudiante et ponctué mon évolution durant ces six années.

A mes coéquipiers du sport, pour leur bonne humeur contagieuse. Le sport a occupé une place essentielle tout au long de mes études, et vous avez été une source constante de motivation. Merci d'avoir toujours été partants pour m'accompagner lors des entraînements les plus exigeants, de repousser nos limites ensemble et de partager des soirées mémorables après l'effort.

Aux autres personnes qui ont participé de près ou de loin à cette thèse, elles ne sont pas oubliées.

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABBRÉVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>2. État des lieux des exigences réglementaires sur les équipements de production et contexte industriel relatif aux extractibles et relargables.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Les instances réglementaires et leurs activités.....</b>	<b>15</b>
2.1.1 Les textes réglementaires.....	16
2.1.2 FDA.....	17
2.1.3 EMA.....	17
2.1.4 Les BPF ou GMP .....	18
<b>2.2 Les pharmacopées (Ph. Eur, USP, JP).....</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Les normes internationales.....</b>	<b>21</b>
2.3.1 International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) .....	21
2.3.2 International Organization for Standardization (ISO).....	22
<b>2.4 Contexte industriel et associations de fournisseurs et d'utilisateurs (BPSA, PQRI, PDA)</b>	<b>22</b>
<b>3. Les matériaux en contact avec le médicament .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Nature des matériaux en contact.....</b>	<b>25</b>
3.1.1 Le verre à usage pharmaceutique.....	26
3.1.2 Polymères plastique et élastomères.....	28
3.1.3 L'acier inoxydable.....	33
<b>3.2 Les interactions matériaux/médicaments liées aux polymères.....</b>	<b>34</b>
3.2.1 Les différents phénomènes d'interactions contenant/contenu .....	34
<b>3.3 Le phénomène de migration contenant (polymère) vers le contenu (médicament).....</b>	<b>39</b>

---

3.3.1	Aspects théoriques des mécanismes de migration du contenant vers le contenu .....	39
3.3.2	Les facteurs d'influence sur la migration.....	41
<b>4.</b>	<b>Les extractibles et les relargables dans les médicaments : les risques d'interactions</b>	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Définitions et caractéristiques .....</b>	<b>46</b>
<b>4.2</b>	<b>Les extractibles et relargables provenant des composants des équipements de production .....</b>	<b>48</b>
4.2.1	Risques d'interactions : polymère plastique et élastomère .....	48
4.2.2	Risques d'interactions : verre.....	54
4.2.3	Risques d'interactions : l'acier inoxydable .....	57
<b>4.3</b>	<b>Analyses des extractibles et des relargables .....</b>	<b>60</b>
4.3.1	Méthodes d'extractions et d'identifications des extractibles et relargables .....	60
4.3.2	Exemple de résultat d'une analyse d'extractibles.....	63
4.3.3	Étude des relargables et évaluation toxicologique.....	65
<b>5.</b>	<b>Évaluation du risque extractible et relargable .....</b>	<b>67</b>
<b>5.1</b>	<b>Prérequis d'une évaluation du risque extractible et relargables.....</b>	<b>67</b>
5.1.1	Concept de gestion du risque.....	67
5.1.2	Stratégie d'évaluation du risque extractibles et relargables.....	69
<b>5.2</b>	<b>Mise en place d'une méthodologie d'analyse de risque type AMDEC/FMEA sur un procédé de fabrication .....</b>	<b>70</b>
5.2.1	Domaine d'application de la méthodologie et sélection des procédés de fabrication .....	70
5.2.2	Évaluation initiale.....	71
5.2.3	Évaluation du risque.....	73
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>86</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>88</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>90</b>

# LISTE DES ABBRÉVIATIONS

---

<b>AAPS</b>	American Association of Pharmaceutical Scientist
<b>AET</b>	Analytical Evaluation Threshold
<b>AMDEC</b>	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>BHT</b>	Hydroxytoluène butylé
<b>BPA</b>	Bisphénol A
<b>BPD</b>	Bonnes Pratiques de Distribution
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabricationf
<b>BPOG</b>	BioPhorum Operations Group
<b>BPSA</b>	Bio-Process Systems Alliance
<b>CFR</b>	Code of Federal Registrar
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer
<b>CPG</b>	Chromatographie en Phase Gazeuse
<b>CTD</b>	Common Technical Document-Quality
<b>DEHP</b>	Bis(2-éthylhexyl) Phtalate
<b>DMP</b>	Phtalate de Diméthyle
<b>ELSIE</b>	Extractables and Leachables Safety Information Exchange
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPDM</b>	Éthylène Propylène Diène Monomère
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FMEA</b>	Failure Mode and Effectifs
<b>GC</b>	Chromatographie en phase gazeuse
<b>GMAO</b>	Gestion de Maintenance Assistée par Ordinateur

<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practices
<b>GPR</b>	G protein-coupled estrogen receptor G protein-coupled estrogen receptor
<b>HALS</b>	Hindered Amine Light Stabilizer
<b>HPLC</b>	Chromatographie en phase Liquide à haute Performance
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<b>ICP</b>	Inductive Coupled Plasma
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization
<b>JP</b>	Pharmacopée Japonaise
<b>LFB</b>	Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies Biomédicaments
<b>NVR</b>	Non Volatiles Residues
<b>OINDP</b>	Orally Inhaled or Nasal Drug Products
<b>OTC</b>	Over the Counter
<b>PB</b>	Polybutène
<b>PC</b>	Polycarbonate
<b>PDA</b>	Parenteral Drug Association
<b>PDE</b>	Permitted Daily Exposure
<b>PE</b>	Polyéthylène
<b>PEEK</b>	PolyEtherEtherKetone
<b>PES</b>	Poly(éther-sulfone)
<b>PET</b>	Polytéréphtalate d'éthylène
<b>PID</b>	Piping & Instrumentation diagram
<b>PM</b>	Poids moléculaire
<b>PODP</b>	Parenteral and Ophthalmic Drugs Products
<b>PP</b>	Polypropylène
<b>PPI</b>	Préparation pour injectable

<b>PQRI</b>	Product Quality Research Institute
<b>PTFE</b>	Polytétrafluorure d'éthylène
<b>PVC</b>	Polychlorure de vinyle
<b>PVDF</b>	Polyvinylidène fluoride
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>SCT</b>	Safety Concern Threshold
<b>SUS</b>	Single Use System
<b>TOC</b>	Total Organic Carbon
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>UI</b>	Unité Internationale
<b>USP</b>	United States Pharmacopeia
<b>UV</b>	Ultra-Violet
<b>ZAC</b>	Zone à Atmosphère Contrôlée

# LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Complexité réglementaire des différentes instances réglementaires.....	16
Figure 2 : Illustration des différents composants d'équipements de production.....	25
Figure 3 : Les matériaux de construction d'un composant : une source de contamination.....	26
Figure 4 : Colonne d'extraction DN400 liquide/liquide (32).....	27
Figure 5 : Propriétés des principaux types de polymères (40) .....	30
Figure 6 : Illustration des différentes couches d'une cuve en acier inoxydable (47).....	34
Figure 7 : Les différents phénomènes d'interactions contenant/contenu (50).....	35
Figure 8 : Isotherme de Langmuir (52) .....	36
Figure 9: Représentation schématique du phénomène d'adsorption, d'absorption et de perméation (58).....	37
Figure 10: Les phénomènes d'échanges (50).....	39
Figure 11 : Illustration du procédé de migration (65).....	40
Figure 12 : Diffusion et nature du contenu (50).....	43
Figure 13 : Solubilité et morphologie (50) .....	44
Figure 14: Solubilité et température (50) .....	45
Figure 15 : Déplacement des composés du contenant vers le contenu au fil du temps (70) .....	47
Figure 16 : Périmètre des substances extractibles et relargables.....	47
Figure 17 : Libération de phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) par des tubes en poly(chlorure de vinyle) (PVC) selon le temps et le type d'émulsion lipidique mesurée par chromatographie liquide (69) .....	49
Figure 18 : Structure cristalline du G-CSF (82) .....	50
Figure 19 : Structure molécule du bisphénol A (BPA) .....	51
Figure 20 : Illustration de la vulcanisation du peroxyde (85).....	52
Figure 21 : Illustration du durcissement au platine (85).....	53
Figure 22 : Exemple d'une migration de trois composés extractibles différents (Oléamide, acide 2,4-dichlorobenzoïque et octaméthyltétracyclosiloxane) à partir d'un tuyau en silicone durci au peroxyde (85) .....	54
Figure 23 : Exemple d'un flacon en verre contenant une solution basique et sujet au phénomène de délamination du verre .....	56
Figure 24 : Phénomène de corrosion d'une cuve en inox.....	60
Figure 25 : Représentation schématique d'un appareil Soxhlet (108) .....	62
Figure 26 : Approche généralisée de l'analyse des échantillons (109) .....	63
Figure 27 : Schéma du processus général de gestion du risque qualité ICH Q9 (115) .....	68
Figure 28 : Logigramme pour l'évaluation initiale d'un composant issu de l'USP 665 .....	72
Figure 29 : Influence des 4 paramètres sur le composant polymère .....	76

---

# LISTE DES TABLEAUX

---

<i>Tableau 1 : Référencement des textes réglementaires disponibles au regard des équipements de production .....</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 2 : Les trois classes de verre (I, II, III) (33).....</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 3 : Liste non exhaustive des matériaux composant les équipements de production en matière polymérique plastique et élastomère (45).....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 4: Catégorie des molécules migrantes classifiées selon leur poids moléculaire (56) .....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 5: Tests d'extractions et chimiques à appliquer en fonction du niveau de risque évalué du composant (Cf. USP 665) .....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 6 : Conditions d'extraction pour l'étude d'extraction du tube en silicone vulcanisé au peroxyde (110).....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 7 : Extractibles du tube en silicone vulcanisé au peroxyde (110).....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 8 : Exemples de formes pharmaceutiques à risque d'interactions avec le conditionnement primaire(11).....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 9 : Exemple de liste de composants en contact produit pour un process donné.....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 10 : Composition chimique de la formulation médicamenteuse– caractéristiques données dans l'USP 1665 .....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 11 : Sensibilité à l'extraction du composant définie à l'aide d'une étude des matériaux et de l'USP 1665 .....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 12 : Lien entre la séquence de paramètre et le niveau de caractérisation selon l'USP 1665 .....</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 13 : Différents tests chimiques/réactivité, extractions et certificats matières associées aux différents niveaux de risque .....</i>	<i>84</i>

## 1. Introduction

Selon l'article L.5111-1 du code de la santé publique, le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (1). Ces médicaments peuvent se présenter sous diverses formes galéniques, comme des liquides, des solides, des gaz, et être administrés par différentes voies d'administrations, telles que la voie entérale, ou parentérale. Leur qualité, leur sécurité, et leur innocuité sont des critères impératifs.

L'innocuité, en particulier, revêt une importance cruciale pour les formes pharmaceutiques destinées à la voie d'administration parentérale, car elles doivent être exemptes de tout composés potentiellement nocif pour l'organisme. Chaque médicament, durant sa fabrication, entre en contact avec des composants du circuit de production (circuit où circule la formulation médicamenteuse) constitué de matériaux pouvant potentiellement avoir un impact sur la santé en cas de relargage, tels que des antioxydants, des colorants, des diluants, et des plastifiants. Les composants sont des éléments constitués d'un ou plusieurs matériaux qui remplissent une fonction spécifique dans un système ou un procédé de production. Ils peuvent être utilisés à différents stades du procédé de production et entrent en contact direct avec la formulation médicamenteuse, pouvant ainsi avoir un impact direct sur sa qualité. Par exemple, un tuyau en silicone est un composant constitué d'un seul matériau, tandis qu'un filtre est un composant constitué de plusieurs matériaux tels que sa membrane (un seul matériau) et ses différents joints (en silicone par exemple).

Ces substances, susceptibles de provenir des équipements de production ou du conditionnement final, sont appelées extractibles et relargables (ou extractables et leachables en anglais). Ces substances peuvent provoquer la dégradation du médicament (par exemple, une réaction d'oxydation, ou une agrégation) et être toxiques pour le patient. Le potentiel d'interaction dépend du type de matériau en contact, des propriétés physicochimiques du principe actif et de la forme pharmaceutique. Pour évaluer cette interaction, une compréhension approfondie du matériau et de son processus de fabrication est essentielle. La maîtrise de ces éléments incombe principalement au fabriquant.

L'identification, la caractérisation et la maîtrise des extractibles et relargables revêtent une grande importance dans l'industrie pharmaceutique, car ces substances peuvent potentiellement avoir des effets indésirables sur la qualité, la sécurité, et l'efficacité des médicaments. Leur présence peut résulter d'interactions entre les matériaux et le médicament (interactions contenant-contenu), de réactions chimiques ou d'autres facteurs liés aux procédés de fabrication. Afin de garantir la qualité et

la sécurité du médicament vis-à-vis de ce type de composés, il existe aujourd'hui des études de compatibilités entre les composants en contact et les médicaments. Ces études visent à démontrer l'absence d'altérations de la qualité du médicament, de sa conception jusqu'à son conditionnement.

L'approche de cette thèse se concentre sur l'évaluation et la gestion des risques liés aux extractibles et relargables. Cela implique l'analyse des équipements de production utilisés dans l'industrie pharmaceutique, l'identification des matériaux susceptibles de libérer des substances migrantes, ainsi que la mise en place de stratégies et des mesures de contrôle pour minimiser ces risques. Les données relatives au matériau, associées à la connaissance du médicament, permettent d'effectuer une évaluation de la relation entre le contenant et le contenu (le composant de production et le médicament), ainsi que d'anticiper toute interaction éventuelle. L'objectif de cette thèse est de développer une approche systématique basée sur le risque par l'International Council for Harmonisation Q9 (ICHQ9) afin d'évaluer et gérer les extractibles et relargables dans l'industrie pharmaceutique. Cela comprend l'identification des sources potentielles de contamination, la caractérisation des substances libérées, l'évaluation des risques associés à leur présence, et le développement de lignes directrices et de bonnes pratiques pour minimiser les impacts négatifs. Nous verrons aussi que l'application des exigences réglementaires est souvent complexe, car elles ne sont pas toujours harmonisées à l'échelle internationale. Aujourd'hui, il n'existe pas de réglementation spécifique et précise issue de l'ICH s'appliquant dans les trois régions : Europe, Amérique du Nord et Japon (2).

Après un rappel du contexte réglementaire dans une première partie, la deuxième partie sera consacrée aux différents matériaux de contact les plus couramment utilisés dans les équipements de production ainsi qu'une étude des différents types d'interactions avec les surfaces de contact. La troisième partie se penchera sur les extractibles et les relargables, ainsi que sur les risques associés à leur présence dans le médicament. Et pour finir, dans une quatrième partie, nous présenterons une méthode d'évaluation du risque, utilisable par les industriels, permettant de garantir l'innocuité des composants de production.

## 2. État des lieux des exigences réglementaires sur les équipements de production et contexte industriel relatif aux extractibles et relargables

Afin d'éviter des problèmes de qualité et d'innocuité des médicaments pouvant engendrer des drames au niveau de la santé publique, les industries pharmaceutiques se doivent de répondre à une réglementation particulièrement drastique. Des normes internationales ont été établies dans le but d'harmoniser et de standardiser les pratiques à travers le monde. Les procédés de production dans l'industrie pharmaceutique sont régis par un ensemble de réglementations complexes afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. La production pharmaceutique est encadrée par une réglementation définie par différents organismes qui doit-être appliquée par n'importe quel industriel.

### 2.1 Les instances réglementaires et leurs activités

Les instances qui font référence en matière de développement, d'essais cliniques, de fabrication, de commercialisation, et qui assurent l'application des différentes réglementations, telles que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), la Food and Drug Administration aux Etats-Unis (FDA), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France, mettent en place des dispositions législatives, réglementaires contraignantes du développement du médicament jusqu'à sa commercialisation.

L'ANSM exerce une surveillance constante sur les médicaments, dans le but de vérifier de façon continue que la balance bénéfice/risque reste positive après commercialisation et de renforcer si nécessaire leur sécurité à travers diverses mesures. En tant qu'autorité sanitaire, l'ANSM veille au travers de son activité d'inspection à la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs) afin d'assurer la qualité et la sécurité des médicaments, y compris des matières premières (3).

La réglementation sur le contrôle des médicaments et les fonctions exercées par les organismes de réglementation ont progressé au fil du temps, malheureusement en réaction à des événements tragiques liés à des médicaments. Ces événements incluent des cas tels que les empoisonnements au di-éthylène glycol (4) aux Etats-Unis et la célèbre catastrophe du Thalidomide. Auparavant, seules quelques lois principalement d'ordre fiscal exigeaient des entreprises pharmaceutiques qu'elles divulguent les formulations de leurs médicaments commercialisés. Cependant, il n'existait aucune obligation de contrôle du médicament avant sa mise sur le marché.

L'engagement de ces organismes envers l'application, le respect et la surveillance rigoureuse de la réglementation au sein des industries pharmaceutiques est d'autant plus crucial étant donné que de nos jours, des catastrophes, des scandales et des drames liés aux médicaments et à leur conception persistent. Actuellement, des normes visant à harmoniser et standardiser les pratiques comme celles formulées par l'ICH et l'ISO (International Organization for Standardization) sont en place pour faciliter la compréhension et la mise en œuvre des diverses réglementations, tout en tenant compte des variations entre les Etats-Unis, l'Europe et le Japon. Cependant, avant d'adopter ces normes, les entreprises sont dans l'obligation d'implémenter et de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vigueur.

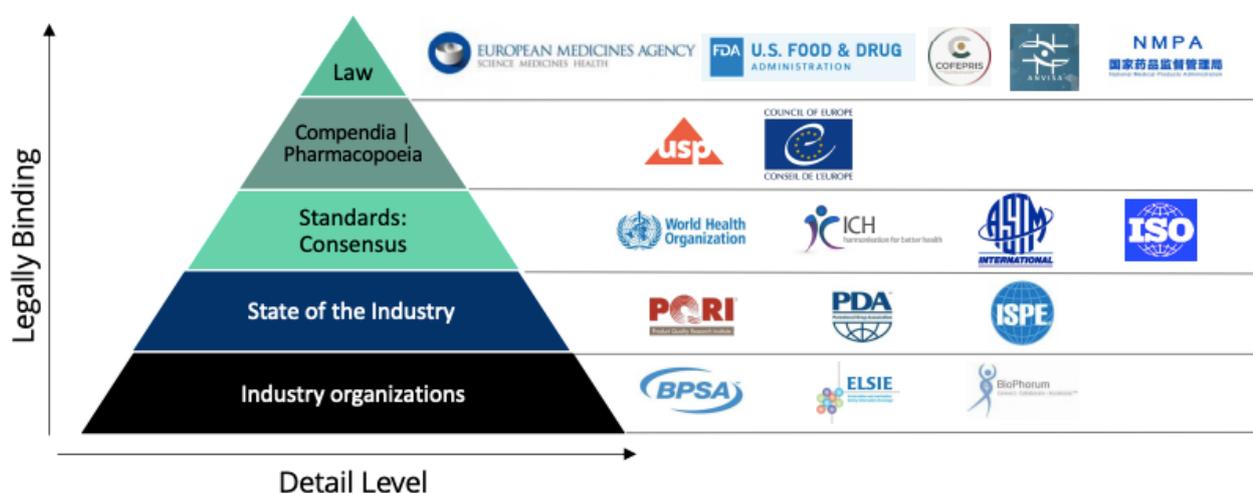


Figure 1 : Complexité réglementaire des différentes instances réglementaires

### 2.1.1 Les textes réglementaires

Des textes réglementaires s'appliquant à la qualité des matériaux d'un équipement de production sur les territoires Européens et EU sont référencés dans le tableau ci-dessous (2):

Tableau 1 : Référencement des textes réglementaires disponibles au regard des équipements de production

Territoire	Europe	Etats-Unis
Textes réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ligne directrice EMA "Guideline on plastic immediate packaging materials" Mai 2005</li> <li>Pharmacopée Européenne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA, « Guidance for Industry »</li> <li>FDA, Code of Federal Register, Titre 21 CFR 211.65</li> <li>Pharmacopée Américaine USP &lt;665&gt; et &lt;1665&gt;</li> </ul>

## 2.1.2 FDA

La FDA est l'agence gouvernementale américaine responsable de la réglementation, de la supervision de la sécurité, de l'efficacité des produits alimentaires, médicamenteux, cosmétiques, médicaux, et d'autres produits de santé. La FDA émet des règlements, des directives et des politiques qui sont incorporées dans le CFR, notamment dans le titre 21 pour le domaine de la santé, de la sécurité alimentaire et des médicaments. Les réglementations publiées dans le Code of Federal Register (CFR) font force de loi et doivent être suivies par les industries pharmaceutiques. Ainsi, tout site de production pharmaceutique doit avoir des procédures internes ayant pour but de se conformer à ces réglementations. Notons qu'elle effectue régulièrement une inspection des locaux de production en vue de donner une certification FDA (5).

Il existe différents types d'exigences réglementaires en matière d'informations à fournir sur les composants de fabrication. Ces exigences spécifient quel type d'informations doivent être incluses dans la documentation des composants d'équipements de production. Dans le Code of Federal Regulations (CFR) 211.65 « L'équipement doit être construit de manière à ce que les surfaces qui entrent en contact avec des composants, des matériaux en cours de production ou des formulations pharmaceutiques ne soient pas réactives, additives ou absorbantes de manière à altérer l'innocuité, l'identité, la concentration, la qualité ou la pureté du médicament au-delà des exigences officielles ou des autres exigences établies » (6). De même, « les substances nécessaires au fonctionnement des équipements, comme les lubrifiants ou les liquides de refroidissement, ne doivent pas entrer en contact avec des composants, des contenants de formulations pharmaceutiques, des fermetures, des matériaux en cours de fabrication de manière à modifier l'innocuité, l'identité, la concentration, la qualité ou la pureté de la formulation pharmaceutique au-delà des exigences officielles ou d'autres exigences établies » (6).

Concernant spécifiquement les filtres, la FDA requiert dans le document « Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products » que les utilisateurs soumettent des informations sur les extractibles dans le cadre d'une évaluation de l'impact du filtre sur le médicament (7).

## 2.1.3 EMA

Selon le règlement 726/2004/CE (9), l'EMA est chargée de coordonner les ressources scientifiques mises à disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance, de la pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire, et de l'assurance que les activités et les locaux des industries pharmaceutiques soient conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). Elle est chargée de l'évaluation des demandes d'autorisation de mises sur le marché (AMM) des médicaments. Une fois octroyée par la

commission européenne, une autorisation de commercialisation valide permet la commercialisation du médicament dans toute l'UE et dans les pays de l'EEE (Islande, Liechtenstein et Norvège) (10).

Il n'y a pas de directive spécifique au sein de l'EMA qui traite spécifiquement des composants de production dans le domaine pharmaceutique. Cependant, l'EMA émet des lignes directrices concernant la fabrication, la qualité et la réglementation des médicaments. Les directives de l'EMA portent généralement sur des sujets tels que la production de médicaments, les BPF, la qualité des médicaments, la documentation des dossiers de demande d'AMM. Ces directives peuvent indirectement aborder des aspects liés aux composants de production en ce qui concerne leur qualité, leur traçabilité et leur conformité.

Les textes de la FDA (11) concernant les systèmes de fermeture du contenant et la ligne directrice de l'EMA (12) sur les matériaux de conditionnement primaire en plastique peuvent être utilisés comme références. Ces deux directives recommandent qu'une étude d'extractibles soit suivie d'une étude des relargables et également accompagnée d'une évaluation de la toxicité et des risques. La ligne directrice « Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials » (12) du 19 mai 2005 demande que les informations sur le conditionnement primaire doivent être données (CTD-Q, Common Technical Document-Quality). Cela concerne les matériaux plastiques utilisés pour le conditionnement des médicaments, à l'exclusion des élastomères. Elle présente des arbres décisionnels pour les principes actifs et médicaments indiquant les informations et études à mener en fonction de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration du médicament ainsi qu'en fonction de la conformité des matériaux à la Pharmacopée Européenne ou à la réglementation alimentaire. Pour les formes solides à usage oral ou topique autre qu'ophtalmique, les études de migration ne sont pas requises. Pour les formes solides à usage parentéral, ophtalmique et pour inhalation, des études de migrations sont demandées. Dans les autres cas, des études de migrations sont demandées et une analyse toxicologique est effectuée si les matériaux ne sont pas décrits dans la Pharmacopée Européenne.

#### **2.1.4 Les BPF ou GMP**

Les BPF ou GMP sont les principes et lignes directrices à respecter pour la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles représentent « l'élément garantissant la qualité en assurant que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente conformément aux normes de qualité adaptées à leur usage » (13). C'est à la suite du scandale du Thalidomide que les BPF ont été instaurées. Elles ont été élaborées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis. Ainsi elles établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux, et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels. La finalité des BPF est d'effectuer la fabrication d'un médicament par des

personnes qualifiées, dans un environnement adéquat, de manière reproductible, pour obtenir un médicament de qualité et efficace.

À ce jour, toutes les compagnies pharmaceutiques sont tenues de se conformer aux BPF afin de pouvoir produire un médicament. En plus des multiples exigences requises pour la mise en œuvre des BPF, le concept de gestion de la qualité qui est désormais pleinement intégré aux BPF, insiste vivement sur l'instauration d'un système de gestion de la qualité ainsi que d'une approche de gestion des risques. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de suivre les lignes directrices émanant de l'ICH. Les directives des GMP partout dans le monde requièrent que les surfaces qui sont en contact avec le médicament ne soient pas réactives, additives ou absorbantes, de façon à ne pas altérer la sécurité ou l'efficacité du médicament au-delà des exigences officielles ou autres exigences établies (6,14). Dans l'annexe 1 des GMP, « Manufacture of Sterile Medicinal Products », il est précisé que les Single Use Systems (SUS) ne doivent pas affecter la formulation médicamenteuse en supprimant des ingrédients ou en y libérant des substances (8) : « Les profils des extractibles et des relargables du système utilisé et tout impact sur la qualité du médicament, en particulier lorsque le système est fabriqué à partir de matériaux à base de polymères, doivent être évalués. Une évaluation doit être réalisée pour chaque composant afin d'évaluer l'applicabilité des données du profil des extractibles. Pour les composants considérés comme présentant un risque élevé de relargable, notamment ceux susceptibles d'absorber des matériaux transformés ou ceux en contact prolongé avec les matériaux, une évaluation des profils de relargables, y compris les préoccupations en matière de sécurité, doit être prise en considération. Si des conditions de traitement simulées sont appliquées, celles-ci doivent refléter avec précision les conditions de traitement réelles et reposer sur une justification scientifique ». Il est aussi spécifié par l'Union Européenne (UE), dans l'annexe 1 des GMP, « Manufacture of Sterile Medicinal Products », que le filtre (utilisé pour la stérilisation finale) ne doit pas affecter la formulation pharmaceutique en supprimant des ingrédients ou en y libérant des substances (8).

## **2.2 Les pharmacopées (Ph. Eur, USP, JP)**

La pharmacopée définit l'ensemble des critères de pureté pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) des matières premières, des préparations, des contenants, et des produits finis. Elle définit aussi des méthodes d'analyses à utiliser pour assurer le contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographie. Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée. Ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour (15). Les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes sont la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), la Pharmacopée Américaine (United State Pharmacopeia ou USP), et la Pharmacopée Japonaise (JP).

Il est à noter que la Pharmacopée Européenne inclut un chapitre dédié aux matériaux, précisément le chapitre 3. Ce dernier offre une description détaillée de la composition des matériaux les plus couramment utilisés, tels que le polypropylène (PP), le polyéthylène (PE) entre autres. De plus, ce chapitre renferme une liste exhaustive des additifs autorisés pour la fabrication de ces contenants polymériques, accompagnée de leurs concentrations maximales admissibles. Contrairement à la Pharmacopée Européenne, l'USP a élaboré des chapitres spécifiques dédiés à l'évaluation des substances extractibles et relargables liés au circuit produit (circuit où circule la formulation médicamenteuse). Deux monographies récentes à ce sujet ont été publiées dans l'USP, renforçant ainsi ses directives dans ce domaine. Début de l'année 2022, l'USP a publié une nouvelle version des chapitres <665> et <1665> établissant les exigences pour les composants et systèmes en polymères en contact avec le médicament utilisé lors de la fabrication d'un médicament (16). Ces chapitres ont été créés pour statuer sur le risque d'extractibles et de relargables dans les composants et systèmes en polymères utilisés dans la production pharmaceutique. Ils se concentrent particulièrement sur les Single-Use-System (SUS) qui sont de plus en plus utilisés dans la production des médicaments et présentent un risque de contamination et de relargage de substances provenant du composant ou de l'équipement. Si les poches sont utilisées pour le stockage d'une formulation pharmaceutique, les conseils de la FDA concernant les systèmes de fermeture du contenant (17) ainsi que la ligne directrice de l'EMA sur les matériaux de conditionnement primaire en plastique (21) peuvent être utilisés comme référence. Ces deux directives recommandent la conduite d'une étude des extractibles suivie d'une étude des relargables, accompagnées d'une évaluation de la toxicité des risques.

Le chapitre <665> définit les conditions d'extractions et les exigences de tests d'extractions pour les composants polymères. Selon ce texte, les extractibles doivent être identifiés et caractérisés par des tests d'extractions (19). Une fois les extractibles identifiés, le risque de relargage doit ensuite être évalué pour déterminer l'adéquation des conditions d'utilisations. L'évaluation des risques, selon l'USP, implique d'évaluer les contributeurs de risques individuels (composant de l'équipement du circuit de fabrication) ainsi que le risque total en tant que combinaison de facteurs individuels. Ainsi, elle évalue la possibilité de relargage, la puissance de relargage et tout le processus en aval qui pourrait atténuer le risque de relargage. Les tests d'extractions de l'USP <665> sont à réaliser dans des conditions précises décrites dans la norme (19).

Le chapitre <1665> fournit des informations supplémentaires pour faciliter la mise en œuvre du chapitre <665> (20). Un des objectifs de la norme est de permettre aux fabricants de composants polymériques en définissant les attendus de générer des données sur les substances extractibles conformément à l'USP <665> afin qu'ils mettent ces données à disposition des utilisateurs finaux pour les aider à sélectionner et à caractériser les composants.

La mise en œuvre de l'USP <665> soutient les principes de l'ICH Q8 « Quality by Design », et ICHQ9 « Quality Risk Management ». L'objectif est de garantir la disponibilité d'une caractérisation physico-chimique pour chaque composant polymère en contact avec la formulation médicamenteuse dès les premières étapes de sélection des composants et du développement du médicament pour l'utilisateur final. Cela présente l'avantage de réduire les coûts pour les utilisateurs finaux en éliminant la nécessité de réaliser des tests de caractérisation physico-chimique, car ces données seront déjà disponibles. Et cela se fait d'une manière qui permet d'évaluer efficacement et de manière systématique les risques liés aux matériaux en contact avec la formulation médicamenteuse (16).

D'autres chapitres spécifiques sont présents dans les pharmacopées et peuvent être utilisés comme référence. Le chapitre <661> de l'USP intitulé « Containers » ainsi que le chapitre 3 « Materials and Containers » de la Pharmacopée Européenne décrivent également des méthodes de test préconisées par les pharmacopées. En ce qui concerne les méthodes d'exécution des tests, les organisations de normalisation ISO établissent des normes à suivre. Les recommandations des groupes de travail Product Quality Research Institute (PQRI), Bio-Process Systems Alliance (BPSA), Parenteral Drug Association (PDA) proposent des conseils pratiques pour effectuer les tests en conformité avec les normes en vigueur.

## 2.3 Les normes internationales

### 2.3.1 International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH)

Les documents ICH, sont des lignes directrices divisées en plusieurs thèmes, qui sont spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique. Le guide ICH Q3C fournit des lignes directrices pour évaluer et contrôler les impuretés résiduelles dans les médicaments, y compris les impuretés provenant des matériaux de fabrication tels que les extractibles et les relargables. Ce guide définit les limites acceptables pour les impuretés résiduelles dans les médicaments et fournit des recommandations sur les méthodes d'analyse et les stratégies de contrôle. Il vise à assurer la sécurité et la qualité des médicaments en minimisant les risques liés aux impuretés potentiellement nocives. Dans le cadre de l'évaluation des impuretés résiduelles, le guide ICH Q6 encourage l'identification et l'évaluation des extractibles et des relargables provenant des matériaux de fabrication utilisés dans le procédé de production des médicaments. Cela comprend l'analyse des matériaux utilisés, des procédés de fabrication et des conditions de stockage afin de déterminer les risques associés aux impuretés résiduelles. Les directives des ICH partout dans le monde requièrent que les surfaces qui sont en contact avec la formulation médicamenteuse ne soient pas réactives, additives ou absorbantes, de façon à ne pas altérer la sécurité ou l'efficacité du médicament au-delà des exigences officielles ou autres exigences établies. En Europe,

l'ICH Q7-GMP Practice Guide « Equipment should not be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates or API's do not alter the quality of the intermediates and API's beyond the official or other established specifications » (21).

Bien qu'il soit fortement conseillé d'appliquer les lignes directrices de l'ICH, elles ne sont en aucun cas obligatoires, ce sont seulement des éléments guides. Contrairement aux lignes directrices décrites dans les normes de l'International Standardization Organization, qui elles amènent à l'obtention d'un certificat.

### **2.3.2 International Organization for Standardization (ISO)**

Une norme ISO est un accord documenté « contenant des spécifications techniques ou autres critères destinés à être utilisés systématiquement en tant que règles, lignes directrices ou définitions de caractéristiques pour assurer que des matériaux, médicaments, processus et services sont aptes à leurs emplois » (3). Les normes ISO sont des référentiels reconnus au niveau international qui concernent toutes les phases, c'est-à-dire de l'identification initiale des exigences et des attentes du client jusqu'à sa satisfaction finale. Elles ne sont pas spécifiques du médicament. Leur mission principale est de promouvoir le développement de la normalisation au niveau international pour faciliter les échanges de biens et services entre les nations ainsi qu'un développement de la coopération dans les domaines intellectuels, scientifiques et économiques.

La notion d'extractible et de relargable est citée dans le texte ISO 10993-17 :2023 (22). Cette norme intitulée « Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 17 : Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux », fournit des lignes directrices pour évaluer la présence de composants chimiques provenant des dispositifs médicaux et des matériaux utilisés dans leur fabrication. Cette norme ISO 10993-17 :2023 inclut des recommandations pour caractériser et quantifier les extractibles, ainsi que pour évaluer les relargables. Ces éléments sont importants pour évaluer la toxicité et les effets indésirables liés à l'exposition aux composants chimiques des dispositifs médicaux. Il est à noter que cette norme est spécifique à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux.

## **2.4 Contexte industriel et associations de fournisseurs et d'utilisateurs (BPSA, PQRI, PDA)**

La réglementation en vigueur, bien qu'elle ait un objectif de précision, propose uniquement des recommandations générales sur la fabrication des médicaments. Afin de remédier au manque de recommandations pour les composants de procédés de fabrication polymères ainsi que pour les

applications à usage unique (filtres, SUS), divers groupes industriels et associations ont tenté de détailler des bonnes pratiques pour évaluer les risques des extractibles et des relargables. Ils apportent des informations sur la manière dont une étude sur les substances extractibles et relargables doit être menée.

Les bonnes pratiques sont élaborées et diffusées par des associations de professionnels et d'experts de l'industrie pharmaceutique. Elles jouent un rôle essentiel dans l'avancement des techniques, de la science et de la réglementation pharmaceutique. Ces pratiques ont pour objectif de donner davantage de confiance et d'informations sur de nombreux thèmes et enjeux actuels. De plus, ces associations interviennent activement lorsque des lacunes réglementaires sont identifiées, notamment dans le contexte des extractibles et relargables. Les associations de professionnels s'efforcent alors de mettre en place des bonnes pratiques qui peuvent servir de modèle pour de futures réglementations.

L'association BPSA créée en 2005 principalement constituée d'associations de fournisseurs de systèmes à usage unique (23) suggère que les utilisateurs obtiennent des informations sur les extractibles de la part des fournisseurs et réalisent une évaluation de la toxicité, mais également qu'ils quantifient et identifient les relargables, le cas échéant. Les recommandations de la BPSA mettent l'accent sur une approche fondée sur l'évaluation des risques, où le niveau de tests et d'analyses est déterminé par le risque relatif que les relargables provenant d'un composant à un usage unique font peser sur le médicament.

L'association PQRI (24) regroupe trois catégories de personnes qualifiées : les membres du gouvernement (FDA), les industriels et les académies. C'est un groupe américain qui travaille sur les aspects de la qualité, de la sécurité et de la performance des médicaments. Il est notamment à l'origine de deux guides pour l'industrie, c'est-à-dire le guide « Orally Inhaled or Nasal Drug Products » (OINDP) pour les préparations nasales et inhalées, puis, plus récemment un guide « Parenteral and Ophthalmic Drugs Products » (PODP) pour les préparations injectables et ophtalmiques. Ces textes constituent un référentiel pour l'évaluation des extractibles et des relargables dans l'industrie pharmaceutique et incluent une définition des limites d'acceptation des relargables applicables aux différentes formes pharmaceutiques référencées. Il permet de classer les substances relargables en quatre catégories de toxicité. En fonction du risque propre à chaque substance, un seuil de sécurité journalier maximal est défini. Ainsi, les documents émis par le PQRI ont permis de contribuer à l'uniformisation des pratiques d'évaluation de la toxicité des substances extractibles/relargables.

En 2014, le groupe BioPhorum Operations Group (BPOG) a publié le " Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing" (25). Ce protocole vise à fournir un moyen de caractérisation des extractibles robuste et normalisé, dans le but de simplifier et d'accélérer la qualification des SUS. Une version simplifiée et mise à jour a été publiée en 2020 « Extractables Testing of Polymers Single-Use Components used in Pharmaceutical Manufacturing » (26).

Enfin, le Technical Report n°26 de la PDA donne des détails sur la manière d'aborder la validation des extractibles et des relargables pour la filtration stérilisante des formulations liquides. Il définit le périmètre des études d'extractibles comme la quantification de la quantité totale d'extractibles et leur identification. Dans le cadre du Technical Report n°26, la PDA recommande aux industries non seulement d'obtenir des informations sur les extractibles de la part des fournisseurs de filtres, mais également de réaliser des études sur les relargables dans la mesure du possible, particulièrement si la filtration stérilisante constitue l'étape finale du procédé de fabrication avant le remplissage (27).

La ressource Extractables and Leachables Safety Information Exchange (ELSIE) existe également pour fournir un référentiel en ligne et à jour des informations sur la sécurité des extractibles et des relargables connus (28).

### 3. Les matériaux en contact avec le médicament

#### 3.1 Nature des matériaux en contact

Les médicaments sont fabriqués, stockés, distribués et administrés à travers une variété de composants constitués de différents matériaux et contenant des substances chimiques organiques ou inorganiques. Ces substances peuvent être ajoutées pour des raisons fonctionnelles ou être présentes en raison du procédé de fabrication (29). De nos jours, la plupart des composants utilisés dans la fabrication sont principalement fabriqués à partir de polymères plastiques et élastomères, tels que les composants à usage unique ou SUS, mais également en verre et en acier inoxydable. Il est crucial que les caractéristiques physico-chimiques de ces matériaux soient connues et maîtrisées, ce qui nécessite une relation de confiance entre l'industriel et le fournisseur pour garantir la conformité aux exigences réglementaires. Pendant leur utilisation dans le procédé de fabrication des médicaments, ces composants entrent directement en contact avec la formulation médicamenteuse. Ils remplissent des fonctions spécifiques et peuvent être utilisés à différents stades du procédé de fabrication. On peut citer comme exemple :

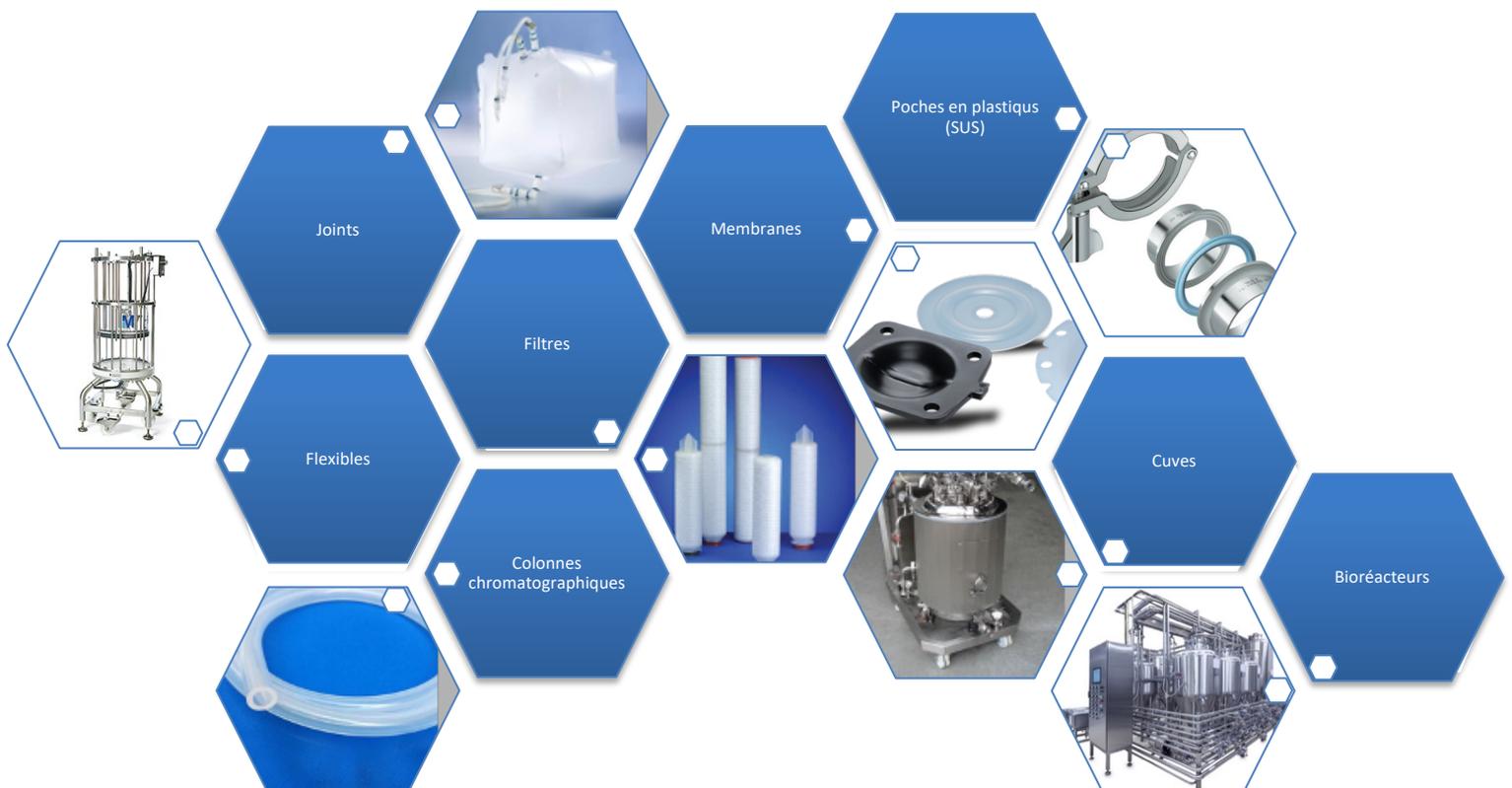


Figure 2 : Illustration des différents composants d'équipements de production

Ainsi, ces matériaux peuvent être utilisés à différentes étapes du procédé de fabrication, depuis le démarrage ou le stockage jusqu'à l'utilisation finale du médicament dans son conditionnement primaire. Durant la production, le médicament (le contenu) entre en contact avec les composants du circuit du procédé de fabrication (les contenants). On appellera notamment « matériaux en contact » tous les matériaux constituant un composant qui entrent en contact avec le médicament et faisant partie intégrale du circuit du procédé de fabrication. Ainsi, ces matériaux sont fabriqués à partir de « matériaux de départ », et sont susceptibles de générer des extractibles et des relargables. Tous les matériaux de départ sont des précurseurs d'un composant. Prenons l'exemple d'un joint en silicone qui est un composant en contact avec le circuit du procédé de fabrication en contact avec le médicament. Tous les matériaux utilisés dans les différentes étapes (synthèse de monomère, fabrication du polymère à partir du monomère, moulage du polymère, etc) pour créer le composant sont des matériaux de départ (exemple : antioxydants, lubrifiants, colorants, catalyseurs, etc). Ces composés constituent une source de contamination pour le médicament. Des transferts de matière peuvent se produire entre contenants et contenu. La nature de ces migrations dépend à la fois des caractéristiques physicochimiques du médicament (comme la solubilité des molécules, la viscosité, le pH et la composition du milieu) et des propriétés liés à la nature du matériau utilisé (notamment sa perméabilité aux gaz, sa dureté et sa résistance) (30).

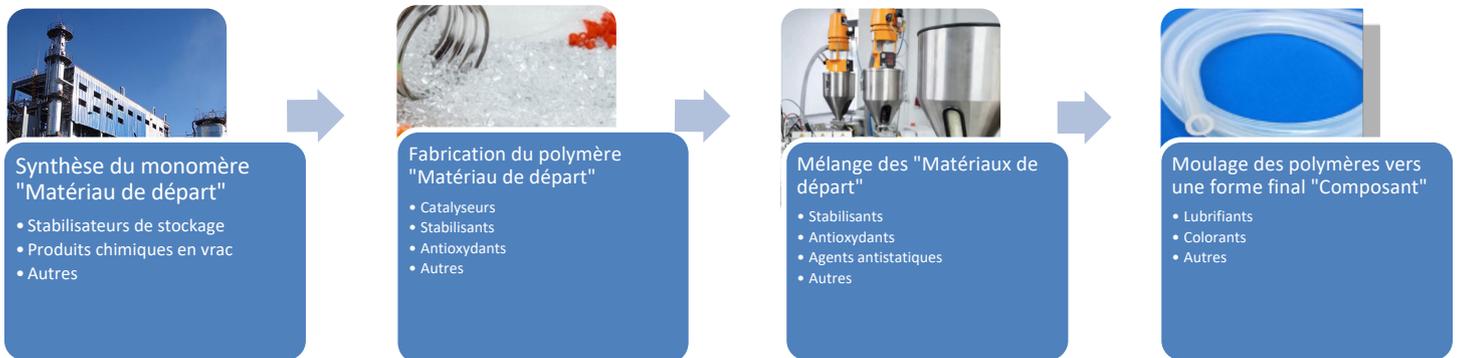


Figure 3 : Les matériaux de construction d'un composant : une source de contamination

### 3.1.1 Le verre à usage pharmaceutique

Le verre est compté parmi les matériaux les plus anciennement reconnus par l'humanité. Il est utilisé depuis l'âge de pierre, 3500 avant Jésus-Christ (31). L'homme se servait du verre naturel comme outil de coupe. Par la suite, l'être humain a débuté la production de verre lui-même en faisant fondre un mélange composé de sable, de soude et de chaux. Ultérieurement, la technique de soufflage de verre fut mise au point, permettant ainsi la fabrication en grande quantité de récipients en verre. Le verre

s'est imposé comme un choix prisé pour les contenants pharmaceutiques, en raison de ses propriétés scientifiques recherchées. Sa durabilité, son caractère inerte, sa propreté et sa transparence ont contribué à sa renommée. A noter que son utilisation en tant qu'équipement de production est actuellement peu courante et rare. Cependant, il existe des équipements pour la production pharmaceutique et chimique fabriqués en verre, tels que des cuves de mélange pour la distillation et des colonnes d'extraction en verre. Le type de verre utilisé est le verre de type I (32).



Figure 4 : Colonne d'extraction DN400 liquide/liquide (32)

Cependant, malgré sa grande innocuité, il est parfois remis en question, ne serait-ce que pour prouver l'absence d'alternative. L'emploi de ces verres est règlementé en fonction de leur résistance hydrolytique. La notion de résistance hydrolytique constitue la résistance offerte par le verre à la cession de substances minérales solubles dans l'eau, dans des conditions déterminées de contact entre la surface intérieure du récipient ou les grains de verre et l'eau (33). Elle est évaluée par un titrage de l'alcalinité relarguée. Et selon cette résistance, on distingue trois classes de verre (I, II, III) :

Tableau 2 : Les trois classes de verre (I, II, III) (33)

Verres de classe I	Verres de classe II	Verres de classe III
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verres neutres représentés par les verres borosilicatés.</li> <li>- Résistance hydrolytique élevée.</li> <li>- Teneur relativement élevée en : Silice (81%), Anhydride borique (13%), Alumine (6 %).</li> <li>- Utilisation : Contenants pour la plupart des préparations aqueuses pour usage parentéral ou non.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Verres sodo-calciques traités en surface par des agents désalcanisants (dioxyde de soufre) en vue d’augmenter leur résistance hydrolytique et chimique.</li> <li>- Résistance hydrolytique moyenne.</li> <li>- Teneur relativement élevée en oxyde sodique et calcique (20%) rendant le verre moins résistant.</li> <li>- Utilisation : Préparations aqueuses acides et neutres pour usage parentéral ou non.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verres sodo-calciques de résistance hydrolytique moyenne.</li> <li>- Utilisation : Préparations pour usage non parentéral.</li> </ul>

Ainsi, le verre de classe I correspond au verre de meilleure qualité (34). Il est généralement préféré pour le stockage de préparations injectables. De plus, il résiste aux températures extrêmes auxquelles il peut être exposé lors de divers processus de fabrication de médicaments, tels que la lyophilisation et la stérilisation. Le verre de classe I est également utilisé dans la fabrication de composants tels que les bioréacteurs et les équipements de lyophilisation. Les verres de classe II, dépourvus de bore, sont couramment fabriqués et utilisés de manière économique pour la production de tubes, tiges, plaques et verres de laboratoire (35). Le verre de classe II, neutralisé en surface, peut être utilisé pour des formulations médicamenteuse neutres ou acides, tandis que le verre de classe III est utilisé pour des formulations médicamenteuses non aqueuses sous forme de poudre.

### 3.1.2 Polymères plastique et élastomères

#### 3.1.2.1 Définition de polymère

Un polymère est une macromolécule, formée d’unités monomères liées entre elles par des liaisons covalentes (36). La caractéristique des molécules polymères est d’être constituées d’enchaînements de groupes identiques d’atomes. Ce type de réaction est appelée « réaction de polymérisation ». La synthèse de polymères au cours de la polymérisation s’effectue selon deux mécanismes principaux :

- Une polymérisation par étape ou réaction de polycondensation : il s'agit d'une succession de réactions chimiques classiques mais la particularité est qu'elles s'opèrent sur des molécules multifonctionnelles (38).
- Une polymérisation en chaîne concerne les doubles liaisons : elle résulte de sa réaction de condensation avec une molécule monomère.

Dans le contexte de la fabrication de composants destinés aux équipements de production pharmaceutique, il est essentiel que les polymères utilisés soient fabriqués à partir de matériaux de qualité pharmaceutique (37,39).

Les polymères peuvent être classés comme suivant :

- Soit en fonction de l'ordre moléculaire (c'est-à-dire suivant l'organisation spatiale des molécules) : polymères à structure cristallines, semi cristallines où les molécules sont rangées et où l'ordre existe, soit les polymères à structure amorphe sans ordre dans l'organisation des molécules.
- Soit suivant la diffusion industrielle : polymères de grande diffusion (PVC, PE, PS), polymères à hautes performances (Kevlar).
- Soit suivant l'usage : polymères comme matériaux de structure (aspect mécanique), polymères comme matériaux fonctionnels.
- Soit suivant leurs propriétés thermomécaniques (40).

Ce manuscrit étant axé sur l'emploi des polymères, nous avons choisi de développer le classement suivant les propriétés thermomécaniques des polymères. Il existe alors trois grandes familles usuelles de polymères :

- Les polymères thermoplastiques.
- Les élastomères (38).
- Les polymères thermodurcissables (41).

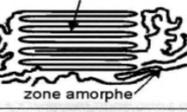
Type de polymère	
Thermo plastiques	<b>Amorphe</b>  chaîne
	<b>Semi-cristallin</b> zone cristalline  zone amorphe
Elastomères	<b>Amorphe</b>  chaîne noeud
Thermo-durcissables	<b>Amorphe</b>  noeud

Figure 5 : Propriétés des principaux types de polymères (40)

Les polymères plastiques et élastomères sont la principale source d'extractibles et de relargables. Les réactions de polymérisations font intervenir des solvants et des catalyseurs qui peuvent se retrouver dans le matériau en tant que résidus de polymérisation. De même que les résidus de polymérisation peuvent être des impuretés liées à l'équipement. De plus, des additifs sont fréquemment rajoutés au polymère dont le rôle est de jouer sur :

- L'esthétique (ajout d'oxydes ou de sels métalliques ayant la propriété de colorant et permettant une tonalité et une intensité de couleur au verre).
- La stabilité chimique (ajout d'Irganox L135 et d'Irgafos 38 qui sont des stabilisants).
- La plasticité (ajout de Phtalate de Diméthyle (DMP) qui appartient à la famille des phtalates, afin de rendre souple le plastique).
- L'oxydation (ajout d'antioxydants tel que des amines à empêchement stérique ou Hindered amine light stabilizer HALS afin d'éviter le jaunissement des polymères, leur perte de transparence, ou la dégradation de leur surface) (42).

Tous ces composés additifs sont sources d'extractibles, c'est la raison pour laquelle les industriels doivent s'assurer de la qualité du plastique en assurant que les polymères soient conformes aux différentes pharmacopées et réglementations. Ainsi, la réaction des polymères avec les additifs risque de générer des produits de dégradation.

Les polymères plastiques et élastomères le plus souvent utilisés dans la composition des équipements de production sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Liste non exhaustive des matériaux composant les équipements de production en matière polymérique plastique et élastomère (45)

Matériau	Propriétés	Applications
<b>Polyéthylène (PE)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ; Résistance mécanique variable ; Résistance à la température variable ; Perméabilité variable aux gaz et à l'humidité	Poche à usage unique, raccords de connexions (connecteurs de tuyaux, vannes), tubulure
<b>Polypropylène (PP)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ; Rigide	Raccords (connecteurs de tuyaux, vannes), membranes de filtration
<b>Polyamide (nylon)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ; Bonne résistance mécanique ; Résistance à haute température	Raccords (connecteurs de tuyaux, vannes), membranes de filtration
<b>Polytétrafluoroéthylène (PTFE)</b>	Chimiquement inerte ; Hydrophobe ; Bonne résistance mécanique ; Résistance à haute température ; Instable vis-à-vis des rayonnements gamma	Raccords (connecteurs de tuyaux, vannes), membranes de filtration
<b>Polyvinylidène fluorure (PVDF)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ou Hydrophile ; Haute résistance mécanique ; Faible taux de relargables	Poche à usage unique, raccords de connexions (connecteurs, vannes), tubulure
<b>Poly(éther-sulfone) (PES)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ou Hydrophile ; Haute résistance mécanique ; Résistance à haute température	Membranes de filtrations
<b>Polycarbonate (PC)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ; Haute ténacité ; Très transparent	Connecteurs de tuyaux
<b>Polysiloxane (Silicone)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses ; Hydrophobe ; Bonne résistance à la température ; Résistant à l'oxydation	Joint, raccords de connexions (connecteurs de tuyaux, valves, filtres)
<b>PolyEtherEtherKétone (PEEK)</b>	Chimiquement inerte pour la plupart des solutions aqueuses	Aiguilles de remplissage

#### 3.1.2.1.1 Les polymères thermoplastiques

Ces polymères forment le groupe le plus important parmi les polymères de synthèse, et constituent la plus grande proportion fabriquée par l'industrie. Ils sont constitués de macromolécules linéaires ou ramifiées, et sont sensibles à l'effet de la température et des solvants. La cohésion entre les chaînes moléculaires est assurée par des liaisons secondaires (Van der Waals ou hydrogène) (40). Leur structure peut être modifiée par chauffage et refroidissement successif, de façon réversible (43) : ils sont malléables. Certains de ces polymères sont semi-cristallins, c'est-à-dire qu'ils contiennent des régions cristallines ordonnées et des zones amorphes. Ils sont donc biphasés. Ils deviennent rigides à basse température et leur rigidité diminue par une élévation de la température. Ils acquièrent une grande plasticité à chaud et se ramollissent si la température est supérieure à la température de transition vitreuse ( $T_g$  température caractéristique d'un polymère qui est observée dans la phase amorphe du polymère) (-100°C à +150°C environ). Ce processus est réversible et peut être répété plusieurs fois sans trop d'altération des propriétés du matériau. Ils sont faciles à mettre en forme par chauffage jusqu'à fusion si nécessaire, puis moulage par injection ou extrusion, suivi d'une solidification (40). Comme tous les polymères, ils peuvent se dégrader en cas d'une augmentation importante de la température, entraînant une modification irréversible de leur structure interne ce qui peut induire des phénomènes de migration. Les thermoplastiques type sont le Polyéthylène (PE) qui est partiellement cristallisé, le Polytétrafluorure d'éthylène (PTFE) qui est partiellement cristallisé, et le Polycarbonate (PC) qui est amorphe (40). Les polyéfines sont inclus dans les thermoplastiques. Les exemples les plus connus de cette catégorie sont le PE, le Polypropylène (PP), le Polybutène (PB), le Nylon, le PolyEtherEtherKetone (PEEK).

#### 3.1.2.1.2 Les élastomères

Ce sont des matériaux amorphes. Ils sont constitués de macromolécules linéaires avec quelques pontages entre les chaînes, ces liaisons étant assurées par des atomes (S, C ou O). La réaction chimique conduisant à ces liaisons covalentes entre chaînes s'appelle la vulcanisation (processus permettant de lier entre elles deux chaînes à l'aide de liaisons chimiques covalentes, ce qui crée des nœuds de réticulation entre les chaînes et par la suite augmente la rigidité des caoutchoucs). Cette opération confère au polymère une structure tridimensionnelle très souple et très déformable, car le nombre de pontage ou le taux de réticulation (formation d'un ou de plusieurs réseaux tridimensionnels) est faible. Utilisés au-delà de leur température de transition vitreuse, les caoutchoucs ont une grande capacité de déformation réversible. Lorsque l'on abaisse la température d'un élastomère, il quitte l'état caoutchouteux pour devenir rigide (vitreux), au passage de la  $T_g$ . A l'état vitreux, il perd son aptitude aux grandes déformations et devient dur et cassant à très basse température (40). Les élastomères types sont le silicone, le caoutchouc, et l'éthylène propylène diène monomère (EPDM) détenant tous deux une structure amorphe (37).

### 3.1.2.1.3 Les polymères thermodurcissables

Ils sont amorphes et sont formés par un réseau tridimensionnel de macromolécules. Leur taux de réticulation est 10 à 100 fois plus élevé que pour les élastomères (44) (de ce fait, ils sont rigides). La mise en œuvre de ces polymères est souvent lente à cause du temps que met la réaction chimique de polymérisation servant à les fabriquer. Leur mise en forme se fait une fois pour toute à la fabrication, lors de la réaction chimique entre les molécules d'un durcisseur, et celles d'une résine. Lorsque l'on chauffe un tel polymère, il durcit de manière irréversible et ne saurait être transformé de nouveau sans impliquer une dégradation de leur structure. Ils ne sont pas susceptibles de fondre et sont difficilement recyclables (40). D'autre part, ils sont peu solubles dans les solvants et ils peuvent subir un gonflement en présence de formulations organiques suivant leur affinité avec ces matières et leur taux de réticulation. Lorsque l'on chauffe un tel polymère amorphe, il quitte son état vitreux au passage de la température de transition vitreuse et acquiert une certaine souplesse jusqu'à sa température de décomposition : il est diffusible. A la différence des thermoplastiques, ils ne peuvent pas être mis en forme par chauffage. Les polymères thermodurcissables sont le Polyépoxyde (EP), et le Polyester (PES) détenant tous deux une structure amorphe (37).

### 3.1.3 L'acier inoxydable

De manière générale, les cuves de fabrication constituées d'acier inoxydable, plus communément appelé inox, font partis des équipements les plus fréquemment utilisés dans la fabrication de médicaments sous forme liquide. L'acier inoxydable est un matériau de contact qui peut être utilisé au cours de la fabrication, l'expédition et le stockage du principe actif. C'est un alliage de fer comportant différentes proportions de métaux autour de 10,5% de chrome et 1,2% de carbone (nécessaires pour garantir la formation d'une couche de surface auto-régénérante/couche passive qui apporte la résistance à la corrosion) (46). Ces composants sont réputés pour leur comportement inerte chimique, bien qu'un relargage métallique puisse survenir dans des conditions extrêmes. Il existe différents types d'aciers inoxydables. L'inox austénitique tel que l'AISI316 et le 316L sont largement préférées pour tout contact direct avec les médicaments (47). Les principales directives concernant les limites acceptables pour les impuretés métalliques sont définies dans l'ICH Q3D – Guideline for Elemental Impurities (48).

L'acier inoxydable qui entre en contact avec les formulations médicamenteuses présente une caractéristique essentielle au niveau de sa surface afin de le rendre inerte : une fine couche résultant d'un processus de passivation riche en chrome, d'une épaisseur de 1 à 3 nm (47). Cette couche d'oxyde de surface, représentée schématiquement dans la figure ci-dessous, est censée se composer de deux couches distinctes : une couche interne principalement composée d'oxydes de fer et de chrome, et une couche externe contenant des hydroxydes de chrome. Le procédé de passivation élimine les molécules de fer de

la surface de l'acier inoxydable, car le fer est sensible à la corrosion. La teneur en chrome, ainsi que l'ajout d'autres éléments, jouent un rôle déterminant dans la durabilité de l'acier. Ainsi, l'acier devient inoxydable, c'est-à-dire résistant à la corrosion, grâce à une surface constituée d'éléments pratiquement inertes tels que le chrome et le nickel. Ces éléments forment une couche de passivation extrêmement fine qui protège le fer contre toute forme de contamination susceptible de déclencher le processus d'oxydation. Cependant, l'acier inoxydable peut encore subir, mais plus lentement le phénomène de corrosion (49). Dans ce cas, la couche de passivation peut être responsable d'un phénomène de relargage, où des ions métalliques peuvent être libérés dans les formulations pharmaceutiques. C'est le « rouging » Cela souligne l'importance de la sélection des matériaux de qualité appropriée pour les applications pharmaceutiques.

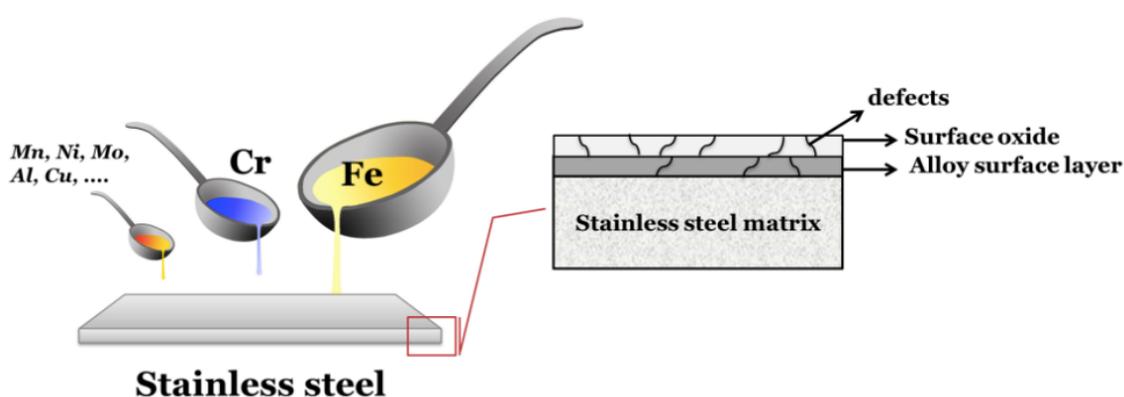


Figure 6 : Illustration des différentes couches d'une cuve en acier inoxydable (47)

## 3.2 Les interactions matériaux/médicaments liées aux polymères

### 3.2.1 Les différents phénomènes d'interactions contenant/contenu

Lorsqu'un polymère entre en contact avec un milieu tel qu'un solvant d'extraction ou une formulation médicamenteuse (englobant le principe actif et ses excipients), différents mécanismes peuvent se produire. Le type de matériau, les propriétés physicochimiques du principe actif, les conditions de production déterminent un potentiel d'interaction. Les diverses publications qui seront abordées dans le développement de cette thèse montrent que les composants de production ainsi que les conditionnements primaires peuvent interagir avec le médicament et modifier la qualité du médicament. Ainsi, les différents phénomènes d'interactions entre le composant d'un train d'équipement (contenant) et la formulation médicamenteuse (contenu) peuvent se regrouper en 3 catégories (50) (51) :

- La migration de la formulation médicamenteuse (contenu) vers le composant (contenant) (1) :
  - Adsorption (1a) : c'est une migration de la formulation médicamenteuse à la surface du contenant
  - Absorption (1b) : c'est une pénétration de la formulation médicamenteuse dans le matériel
  - Perméation (1c) : c'est une infiltration de la formulation médicamenteuse à travers la paroi du contenant
- La migration des composants du contenant à l'intérieur du contenu, avec libération des composants du contenant (2) :
  - Relargage
- La perméabilité (3) :
  - Phénomène de passage du gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant

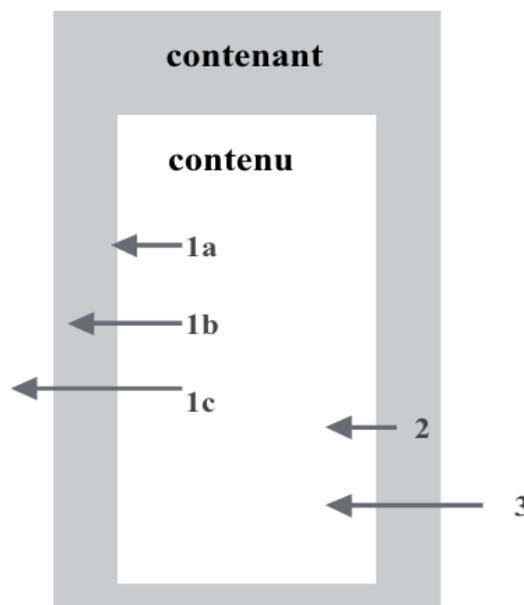


Figure 7 : Les différents phénomènes d'interactions contenant/contenu (50)

La modélisation de l'adsorption peut impliquer l'utilisation de l'isotherme de Langmuir. Les courbes isothermes décrivent la relation existante à l'équilibre d'adsorption entre la quantité adsorbée et la concentration en soluté dans un solvant donné à une température constante. Ainsi, ce modèle est défini par une capacité maximale d'adsorption qui est liée à la couverture des sites de surface par une monocouche. L'isotherme de Langmuir peut être théoriquement appliqué à une surface uniforme et lorsqu'il n'y a pas d'interactions entre les molécules adsorbées. En pratique, il y a peu de systèmes qui sont décrits par un isotherme de type Langmuir, du fait de l'hétérogénéité de la surface et de l'interaction des molécules adsorbées.

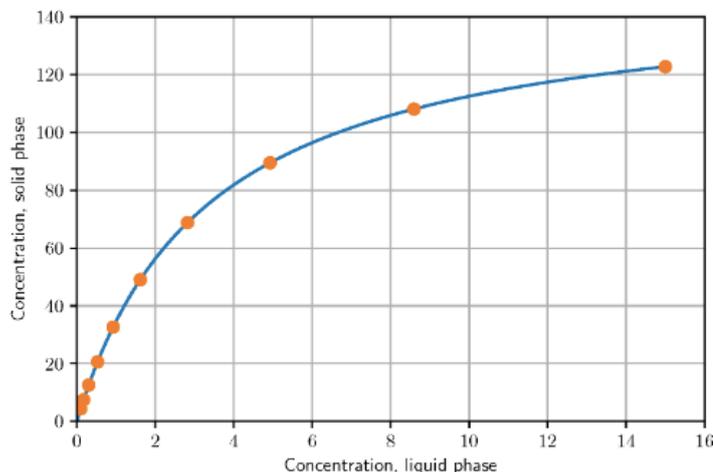


Figure 8 : Isotherme de Langmuir (52)

Le modèle de Langmuir peut être utilisé pour analyser les phénomènes d'adsorption de certains extractibles et relargables. C'est l'exemple du bisphénol A (BPA), un perturbateur endocrinien. Notamment sur des mélanges de Bentonite et de Loess (53). La Bentonite est une argile colloïdale et le Loess est un dépôt sédimentaire formé par l'accumulation de limons issus de l'érosion éolienne. Les deux matériaux sont souvent utilisés dans des applications environnementales en raison de leurs propriétés absorbantes. L'étude se penche sur la façon dont ces deux composants agissent pour adsorber le BPA et affirme que cette association pourrait avoir des implications dans le domaine de la gestion des eaux usées.

### 3.2.1.1 Phénomène d'adsorption

L'adsorption se réfère à l'accumulation de molécules (adsorbat) sur l'interface (par exemple solide/liquide et liquide/liquide) et se produit en raison des forces d'interactions entre la molécule et la surface adsorbante selon divers processus plus ou moins intenses comme les interactions de Van der Waals ou les interactions dipolaires. Le phénomène d'adsorption conduit à une diminution de l'adsorbat dans la solution.

Il existe deux types de phénomènes d'adsorption, à savoir l'adsorption physique et l'adsorption chimique. En ce qui concerne la physiosorption (54), les forces d'interaction impliquées comprennent les forces de van der Waals, qui peuvent être renforcées par plusieurs types de forces électrostatiques (par exemple, ion-ion, ion-dipôle et liaisons hydrogène). La contribution relative de chaque type de force varie selon les systèmes contenant/contenu. La chimiosorption implique la formation d'une réaction chimique entre la molécule et des emplacements spécifiques à l'intérieur de la surface (c'est-à-dire des sites actifs). Bien que les forces de van der Waals soient impliquées dans toutes les combinaisons contenant/contenu, la chimiosorption se caractérise par sa spécificité à la fois dans les forces de liaison et les sites de surface impliqués, ainsi que dans les forces d'interaction associées. Cependant, étant donné

que les définitions de la physisorption et de la chimisorption restent relativement vagues, la distinction entre elles est peu claire. Néanmoins, la chimisorption résulte d'une interaction ayant un niveau énergétique plus important que dans le cas de la physisorption (liaison covalente, ionique ou métallique). Il s'agit d'un phénomène le plus souvent irréversible (55).

### 3.2.1.2 Phénomène d'absorption

A l'inverse de l'adsorption, l'absorption est le processus par lequel des molécules mises en contact avec un matériau solide s'incorporent dans la totalité de son volume. Dans certains cas de figure, le phénomène d'absorption peut faire suite à une adsorption. La molécule pénètre dans la matrice du matériau avec une cinétique plus lente, mettant en jeu principalement des interactions hydrophobes. C'est un phénomène particulier puisque celui-ci a lieu dans le sens opposé au gradient de concentration. La loi de Fick et plus particulièrement la seconde loi de Fick (formule développée plus bas dans le manuscrit) tenant compte de la variation de concentration en fonction du temps, peut être utilisée pour décrire les phénomènes de sorption (incluant adsorption et absorption). Les phénomènes de sorption sont plus fréquents avec des composés lipophiles, cela est dû à la grande affinité pour les polymères (PE, PET, PP) qui sont peu ou pas polaires (56). La morphologie du matériau influe également sur l'absorption, c'est-à-dire qu'il ne peut se produire uniquement dans une phase amorphe (57).

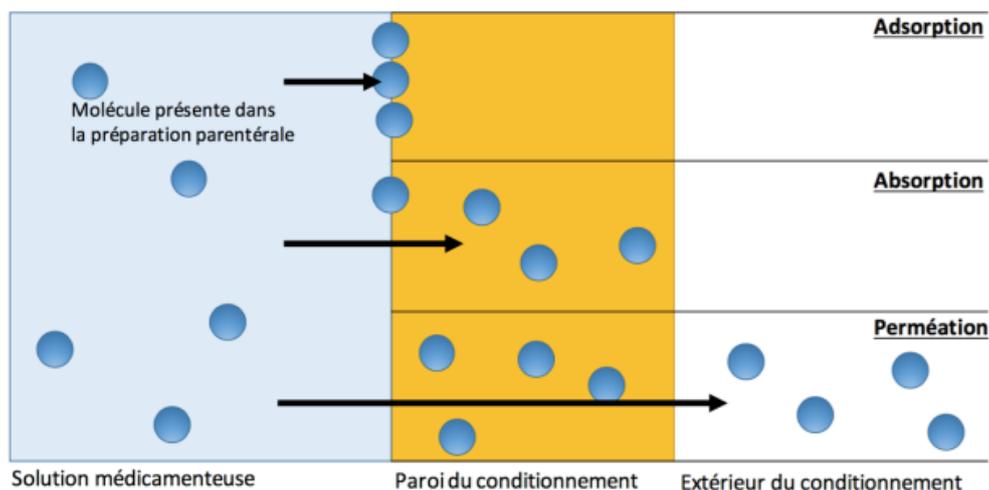


Figure 9: Représentation schématique du phénomène d'adsorption, d'absorption et de perméation (58)

### 3.2.1.3 Phénomène de perméation

La perméation est un phénomène de migration qui résulte en un transfert d'un gaz, d'un liquide ou de vapeur à travers un matériau. Dans des cas spécifiques, la perméation peut se manifester par une évaporation de l'eau contenue dans la formulation médicamenteuse, entraînant ainsi une augmentation

de la concentration en principe actif. Préférentiellement, le gaz ou la vapeur sont amenés à se déplacer d'une zone de forte concentration vers une zone de faible concentration (59) (60).

#### *3.2.1.4 Phénomène de relargage*

Le phénomène de relargage correspond à une migration de composés constitutifs contenus dans un contenant vers un contenu (par exemple une solution pharmaceutique). Les additifs stabilisants, plastifiants ainsi que des substances non intentionnellement introduites telles que les résidus de stérilisation peuvent aboutir à une contamination chimique de la formulation médicamenteuse en contact. Les molécules relarguées peuvent présenter une certaine toxicité pour le patient. Prenons l'exemple d'un des plastifiants couramment utilisé dans le procédé de fabrication du Polychlorure de vinyle (PVC), le bis(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) classé comme cancérogène, mutagène et reprotoxique. Celui-ci présente des effets perturbateurs endocriniens qui ont conduit à une restriction de son utilisation notamment dans les dispositifs médicaux (61).

#### *3.2.1.5 Phénomène de perméabilité*

Le dernier phénomène de migration du contenant vers le contenu est la perméabilité. Celle-ci correspond au passage de gaz tels que l'oxygène, le dioxyde de carbone. Ces gaz sont présents dans l'air environnant, puis finissent dans la formulation médicamenteuse circulant à travers le composant. La perméabilité aux gaz et aux vapeurs d'un composant en matière plastique est un phénomène physico-chimique : elle comporte une absorption (par affinité chimique ou par solubilité) des molécules de gaz et de vapeur sur la surface du composant au contact, suivi d'une diffusion de ces molécules à travers la matière plastique et, enfin, d'une désorption à l'autre face (62). Ce phénomène peut conduire à une instabilité du principe actif si celui-ci est sensible à l'un de ces gaz (phénomène oxydatif).

### 3.3 Le phénomène de migration contenant (polymère) vers le contenu (médicament)

#### 3.3.1 Aspects théoriques des mécanismes de migration du contenant vers le contenu

La migration de composés vers la formulation médicamenteuse est basée sur des phénomènes d'échanges (voir figure ci-dessous). Le processus de migration peut être décrit en trois étapes étroitement liées entre elles. Premièrement, la migration est fonction de la diffusion du composé à travers le polymère gouverné par le coefficient de diffusion (D). Puis la solubilité de l'interface contenant/contenu qui est contrôlée par le coefficient de partage (K). Troisièmement, la dispersion de l'extractible et du relargable dans la formulation médicamenteuse dépendant de la solubilité ainsi que du coefficient de diffusion (63).

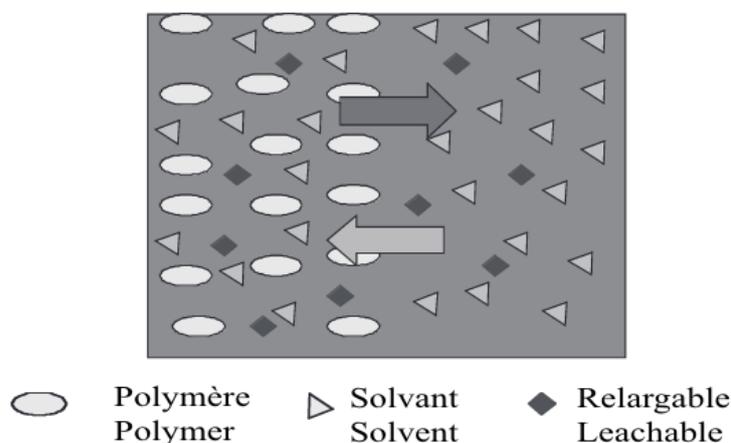


Figure 10: Les phénomènes d'échanges (50)

##### 3.3.1.1 Diffusion

Le coefficient de diffusion (D) représente la vitesse de migration d'une substance. Ainsi la diffusion est réglée par la seconde loi de Fick, suivant l'équation suivante :

$$\frac{dC}{dt} = (D) \left( \frac{d^2C}{dx^2} \right)$$

« D » est le coefficient de migration du migrant dans le polymère. « C » est la concentration du migrant dans le polymère, « x » la coordonnée spatiale mesurée perpendiculairement à l'interface polymère/médicament, et « t » le temps écoulé.

Dans la plupart des cas, la migration commence après un temps de contact initial qui peut varier de quelques minutes à quelques heures. La concentration des extractibles et relargables augmente avec le temps, mais pas de manière linéaire, comme le montre la figure ci-dessous. Au début, l'extraction de

composés organiques à partir de matériaux polymères est contrôlée par la diffusion (conditions de non-équilibre). Dans ce cas, la concentration d'un extractible dans un extrait dépend principalement de la géométrie et de la surface du polymère, ainsi que du temps d'extraction. Après un certain temps, un équilibre est atteint, représentant la concentration la plus élevée d'extractibles. Pour les extractions de longue durée (par exemple celles d'un médicament en contact avec son emballage primaire ou celles d'une formulation pharmaceutique en contact avec une poche à usage unique), la concentration est donc déterminée par la répartition du composé organique entre le liquide d'extraction et le polymère (conditions d'équilibre). Dans ce cas, la concentration dépend de la masse des matériaux extraits et du coefficient de partage de l'extractible (64).

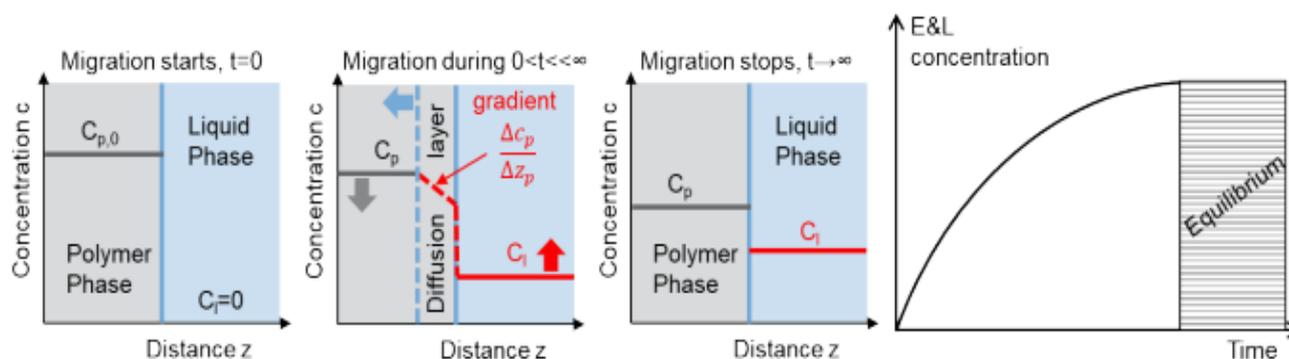


Figure 11 : Illustration du procédé de migration (65)

L'état d'équilibre ou « equilibrium » est différent pour chaque matériau polymère et peut prendre par exemple de quelques heures à plusieurs dizaines de jours. Cela n'est généralement pas connu à l'avance. L'état d'équilibre peut être déterminé par des études d'extractibles en quantifiant à différents moments la concentration de composés extraits, jusqu'à ce que celle ne change plus.

### 3.3.1.2 Solubilité

Le coefficient de partage est l'équilibre thermodynamique entre les deux phases formulations pharmaceutique/polymère. Le coefficient de partage  $K$  de chaque extractible/relargable est défini par le ratio entre la concentration en équilibre dans le contenant ( $C_p$ ) et dans le contenu ( $C_s$ ), représenté par l'équation ci-dessous :

$$K = \frac{C_p}{C_s}$$

### 3.3.1.3 Dispersion

Au-delà de l'interface du polymère, les molécules se dispersent dans le flux du médicament en contact du composant polymère au hasard. Le fait d'exercer une agitation ou de mélanger la formulation médicamenteuse pourrait accélérer la cinétique de décrochement des substances extractibles et relargables de la surface du matériau plastique. Cependant, les principaux facteurs qui affectent la dispersion sont la solubilité du migrant vers la formulation médicamenteuse et le coefficient de diffusion de chaque molécule.

## 3.3.2 Les facteurs d'influence sur la migration

La migration des molécules dans l'emballage est influencée par une combinaison de facteurs internes et externes. Les facteurs internes englobent les caractéristiques intrinsèques des molécules migrantes ainsi que des matériaux. Cela inclut la nature des substances présentes dans les polymères, comme les monomères, les additifs, ainsi que l'état structural et la morphologie du polymère. Les facteurs externes quant à eux, proviennent du contact avec la formulation médicamenteuse, notamment sa composition (solvants organiques, surfactants, pH) et ses propriétés chimiques, ainsi que des conditions d'exposition ou d'utilisation du matériau. Ces éléments externes jouent également un rôle dans l'influence de la diffusivité.

### 3.3.2.1 Température et diffusion

La diffusion étant régie par la seconde loi de Fick, il est possible de décrire l'influence de la température sur le coefficient de diffusion ( $D$ ) représenté par l'équation d'Arrhenius :

$$D = D_0 \exp\left(\frac{-E_d}{RT}\right)$$

«  $D_0$  » est le coefficient de diffusion à une température infinie, «  $E$  » est l'énergie d'activation de la diffusion, «  $T$  » est la température (K) et «  $R$  » est la constante des gaz parfaits. L'énergie d'activation représente l'énergie nécessaire pour avoir un chemin assez grand entre les chaînes polymériques pour qu'une molécule puisse s'y déplacer. Ainsi, si  $T$  augmente, alors la diffusion augmente (50).

### 3.3.2.2 Structure, poids moléculaire et diffusion

Toutes les substances entrant dans la composition d'un composant de production sont susceptibles de migrer. Les additifs utilisés pour donner des propriétés spécifiques au composant final, ne sont pas liés à la chaîne polymérique par des liaisons fortes et leur risque de migration est plus élevé.

La nature des molécules migrantes est un paramètre à prendre en compte pour prédire la diffusion de ces molécules. Il a été rapporté que le poids moléculaire et la structure chimique des molécules migrantes sont deux paramètres qui ont une influence directe sur le coefficient de diffusion (56). La diffusion est inversement proportionnelle au poids moléculaire. Par exemple, l'hydroxytoluène butylé (BHT, C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O), un composé aromatique dérivé du 4-méthylphénol, est utilisé comme additif alimentaire. Il détient un poids moléculaire de 220,18 g.mol<sup>-1</sup>, de ce fait diffusera facilement. Alors que l'Irganox 1010 (C<sub>73</sub>H<sub>108</sub>O<sub>12</sub>, 3,9-bis(2,4-diméthyl-1,3,5-triazin-2-yl)-2,4,8,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane-3,9-diéthanol) utilisé comme antioxydant, et appartenant à la famille des phosphites-phénols, détenant un poids moléculaire de 1176,63 g.mol<sup>-1</sup>, diffusera peu. Ainsi, on distingue trois catégories de migrants ci-dessous (56) :

Tableau 4: Catégorie des molécules migrantes classifiées selon leur poids moléculaire (56)

Poids moléculaire (PM) du migrant (g/mol)	Type de migrant	Caractéristiques
PM < 250 - 300	Monomère les plus communs, additifs (BHT).	Migration spontanée due à la volatilité des composés.
200 < PM < 1200	Peu de monomère, additifs communs, produit de dégradation.	Migration dépendante du type de formulation médicamenteuse (aqueux/lipidique).
PM > 1200	Autres additifs (Irganox 1010), oligomères, produits de dégradation des additifs de grande masse.	Migration très faible.

### 3.3.2.3 Diffusion et type de polymère

Le coefficient de diffusion évolue en fonction de la nature du polymère. Dans les polymères à l'état caoutchouteux, comme les polyéfines et le PVC, la diffusion est plus rapide que pour les polymères à l'état vitreux et semi-cristallin (PET, PVC). Par contre, le coefficient de diffusion dans les polymères vitreux est moins dépendant de la structure de la molécule diffusante (66).

D'autre part, la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) caractérise un matériau amorphe alors que la température de fusion ( $T_f$ ) caractérise un matériau cristallin. Les polymères semi-cristallins sont caractérisés à la fois par  $T_g$  et  $T_f$  (à la fois une partie amorphe ainsi qu'une partie cristalline). La température de transition vitreuse d'un matériau peut permettre d'anticiper les phénomènes de diffusion. Si  $T_g$  est faible, la diffusion sera plus importante. De même la diffusion sera plus importante dans un polymère apolaire que dans un polymère polaire (50).

### 3.3.2.4 Diffusion et nature du contenu

Il est important de connaître la solubilité des extractibles et relargables dans le contenu ainsi que la possibilité de solvation (formation d'interactions entre des molécules d'un solvant avec des molécules d'un soluté) du polymère dans le contenu. Les monomères, et stabilisants sont des molécules lipophiles. Même si leur diffusion est possible dans les formulations liquides, ils migrent davantage dans les formulations lipidiques.

Il existe une possibilité de pénétration de la formulation médicamenteuse dans le composant polymérique de l'équipement de production en fonction de leurs affinités. Cette entrée de molécules dans l'ensemble des chaînes macromoléculaires entraîne une baisse de la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) du polymère et accélère la diffusion (67). Ainsi, la pénétration de solvant peut modifier la texture et les propriétés physiques du contenant (gonflement, durcissement) par un effet de solvation comme schématisé dans la figure ci-dessous. Le gonflement endommage la structure interne du polymère ce qui implique que la sorption des autres constituants de l'aliment est facilité (68).

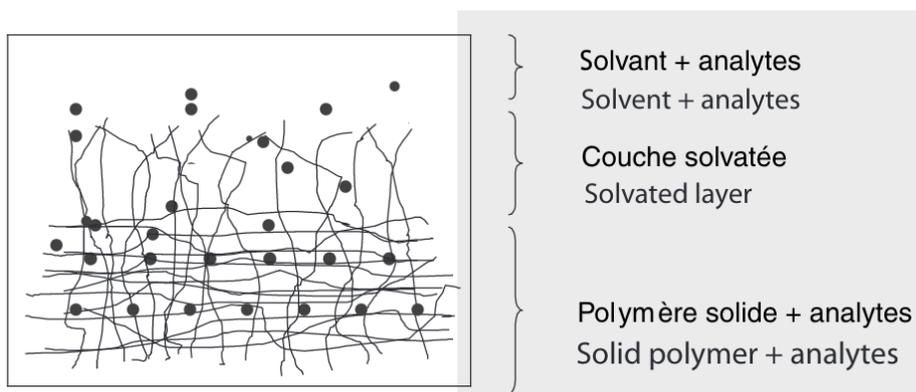


Figure 12 : Diffusion et nature du contenu (50)

Ainsi les phénomènes de diffusion sont décrits au moyen de deux modèles : un modèle de volume libre et un modèle moléculaire. Dans les deux cas, la diffusion est basée sur l'existence d'une reptation

entre les microcavités ou les vides de la phase amorphe des polymères semi-cristallins. Cela provoque le déplacement des molécules piégées dans ces espaces. La cristallinité réduit la mobilité des chaînes en diminuant la distance entre les liaisons des chaînes amorphes et des cristallites. En effet, la cristallinité empêche l'accessibilité aux zones amorphes et allonge le chemin de diffusion. C'est pour cette raison que la phase cristalline agit comme une barrière imperméable à la diffusion (69).

À la base d'une étude d'interaction contenant-contenu, il est indispensable d'avoir une bonne connaissance du matériau en contact avec le médicament (informations provenant du fournisseur, éventuellement analyses complémentaires) ainsi que des propriétés physicochimiques du médicament. Finalement, le risque de relargage est plus élevé avec des polymères amorphes qu'avec des polymères semi-cristallins, utilisés à haute température et constitués de molécules de faible poids moléculaire.

### 3.3.2.5 Solubilité

La solubilité est influencée par la morphologie du polymère, la température, ainsi que la structure et le poids moléculaire du composé pouvant être relargué.

#### 3.3.2.5.1 Solubilité et morphologie

Le polymère peut être amorphe ou semi cristallin. Les polymères semi-cristallins sont constitués d'une phase amorphe et d'une phase cristalline. La phase cristalline est composée d'un assemblage ordonné des chaînes polymériques liées entre elles. Les chaînes de la phase amorphe sont plus ou moins désordonnées et jouent le rôle de liaison entre les cristallites qui constituent la phase cristalline.

De ce fait, les additifs sont solubilisés dans la partie amorphe et insolubles dans la partie cristalline. Les sites cristallins forment une barrière à la migration, il y a donc une plus faible migration dans les polymères semi-cristallins.

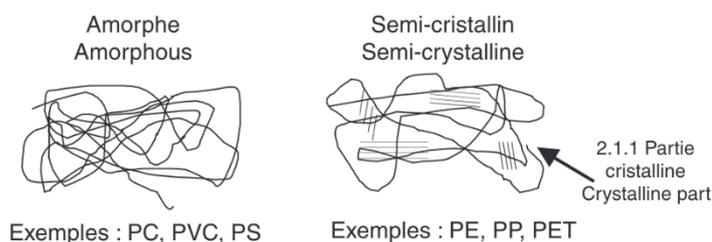


Figure 13 : Solubilité et morphologie (50)

### 3.3.2.5.2 Solubilité et température

Quand un polymère semi-cristallin est exposé à une augmentation de température, les sites cristallins connaissent une « fusion », ce qui se traduit par une augmentation de la solubilité, et par conséquent une diminution de l'effet de « barrière cristalline ».

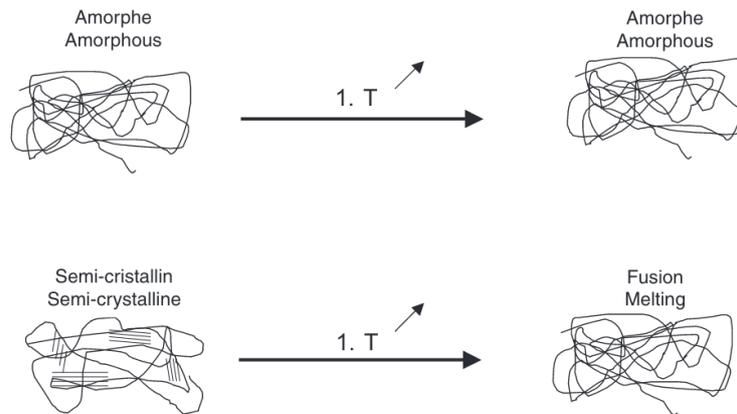


Figure 14: Solubilité et température (50)

### 3.3.2.5.3 Solubilité, structure et poids moléculaire

De manière générale, les relargables de faible poids moléculaire sont très solubles (BHT, acide stéarique), alors que les relargables de haut poids moléculaire sont peu solubles (Irganox 1010, Irgafos) (50).

## 4. Les extractibles et les relargables dans les médicaments : les risques d'interactions

### 4.1 Définitions et caractéristiques

En science des matériaux, les termes « extractibles et relargables » font référence au déplacement d'entités chimiques telles que des atomes, des ions ou des molécules à l'intérieur d'un matériau, qu'il soit solide (qu'il s'agisse d'une structure cristalline ou amorphe), liquide ou gazeux. Ce phénomène, connu sous le nom de relargage, représente un processus de transport irréversible. Il s'agit d'une notion macroscopique qui englobe les variations de concentration en entités chimiques au sein des divers composants d'un milieu, variations susceptibles de se produire au fil de son utilisation.

- Les extractibles désignent des composés chimiques (à la fois organiques et inorganiques) qui peuvent être extraits des trains d'équipements du procédé de fabrication à l'aide de solvants d'extractions dans des conditions de laboratoire (solvants, températures) agressives (70). Les conditions de laboratoire sont généralement exagérées par rapport aux conditions réelles de production et au stockage réel en termes de temps de contact, de température, de ratio volume/surface. Les extractibles peuvent être des petites molécules comme le formaldéhyde (Masse molaire = 30 g/mol-1), mais aussi des oligomères (masse molaire allant jusqu'à 1000 g/mol-1). Les extractibles sont généralement attribuables aux additifs polymères, aux auxiliaires de traitement et à leurs produits de dégradation respectifs. Cependant, ils peuvent également être des monomères ou des oligomères du polymère, des extractibles provenant du composant d'équipement de production, ainsi que des produits de réaction secondaires. Les profils d'extractibles sont utilisés pour rechercher d'éventuels relargables.
  - Les extractibles caractérisent le matériau.
- Les relargables font référence aux composés chimiques (à la fois organiques et inorganiques) étrangers, généralement un sous ensemble des extractibles, qui migrent dans la formulation pharmaceutique en raison d'un contact direct avec un composant de production dans des conditions normales d'utilisation et qui persistent dans la formulation médicamenteuse (70).
  - Les relargables caractérisent le médicament.

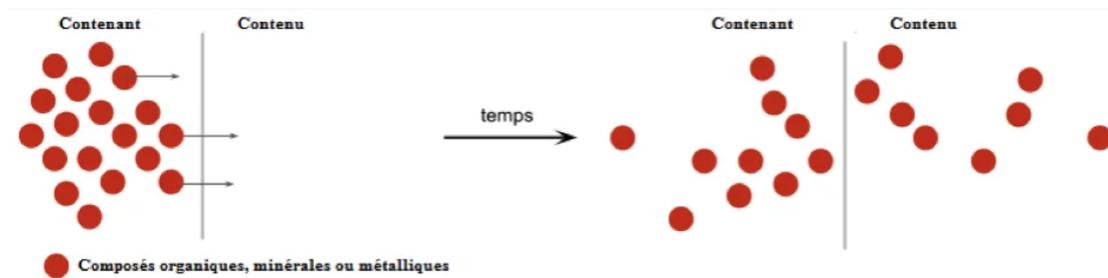


Figure 15 : Déplacement des composés du contenant vers le contenu au fil du temps (70)

Les relargables correspondent à la part des extractibles qui migrent dans la formulation médicamenteuse dans des conditions normales d'utilisations. Par conséquent, les informations sur les extractibles peuvent s'avérer utiles lors des tests des relargables spécifiques. Toutefois, la corrélation des données d'extractibles avec de potentiels relargables doit être faite avec prudence, car toutes les substances relargables ne sont pas nécessairement détectées lors des études d'extractibles. En effet, une formulation médicamenteuse peut entraîner des modifications chimiques sur des composés extractibles connus, permettant ainsi la détection de relargable qui n'auraient pas été identifiés au cours de l'étude des extractibles.

Ainsi, les études des substances extractibles et relargables consistent en l'identification et la quantification des substances pouvant être extraites ou pouvant diffuser dans la formulation pharmaceutique dans des conditions normales et accélérées de stockage. Ce type d'étude n'est pas une tâche facile et engendre de nombreux défis.

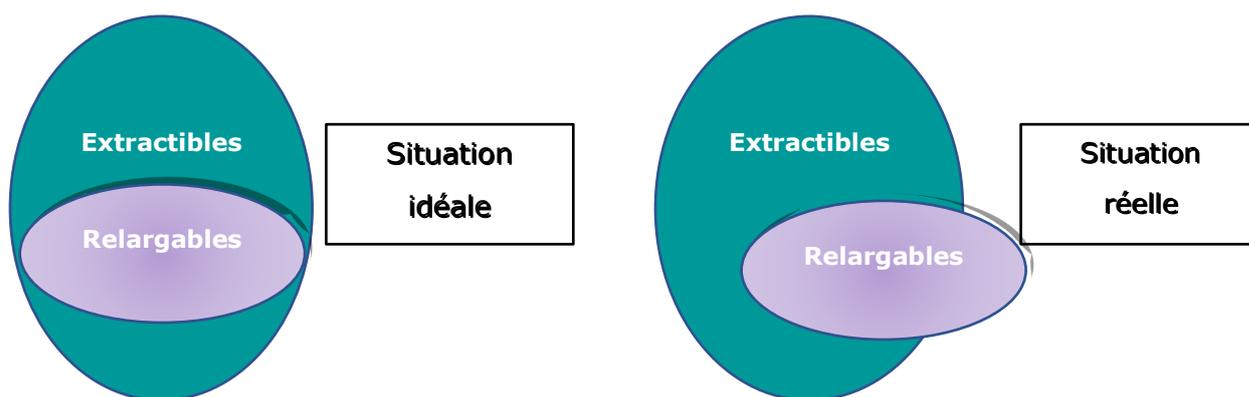


Figure 16 : Périmètre des substances extractibles et relargables

## 4.2 Les extractibles et relargables provenant des composants des équipements de production

Interaction ou non ? C'est la question que le pharmacien se pose lors des études d'interaction contenant/contenu. Aussi bien entre la formulation et l'emballage primaire qu'entre le composant de production et le médicament en cours de fabrication. Tous les médicaments peuvent faire l'objet d'interaction contenant/contenu. Ces interactions auront des niveaux de criticité différents en fonction du procédé de fabrication, des conditions de fabrication, de la forme pharmaceutique finale (une attention plus particulière est portée sur les formes ophtalmiques et injectables). Les interactions entre le contenant et le contenu peuvent entraîner diverses répercussions telles que la diminution de l'activité, la dégradation de la substance active, la précipitation du contenu, des variations de pH et des changements visuels. Ces interactions peuvent également causer des interférences lors de l'analyse quantitative de la substance active (50).

Il est donc nécessaire d'acquérir une connaissance préalable des caractéristiques des molécules du médicament, mais surtout d'acquérir une expertise concernant les propriétés physicochimiques des matériaux employés dans la conception des composants en contact de la formulation médicamenteuse lors du procédé de fabrication. Les études d'extractibles et de relargables représentent l'un des moyens clés pour anticiper ces effets, et par conséquent assurer la qualité du médicament qui répond aux normes requises. Aujourd'hui, les industriels et agences de santé travaillent ensemble avec un objectif commun : celui d'améliorer et de garantir la fabrication de médicaments de qualité et surtout exempts de toutes substances qui pourrait être toxiques pour le patient.

### 4.2.1 Risques d'interactions : polymère plastique et élastomère

#### 4.2.1.1 Exemple de phénomène de migration : le PVC

Il est important de rappeler certains faits et incidents relatifs aux relargables déjà observés auparavant. Par exemple, la migration du plastifiant phtalate de bis (2-éthylhexyle) (DEHP) depuis les contenants en plastique en PVC est un exemple d'interaction contenant/contenu. Le DEHP est un plastifiant largement utilisé pour rendre le PVC souple et malléable. C'est également un perturbateur endocrinien. Les effets des phtalates sur plusieurs organes sont connus, mais leur mode d'action au sein des cellules cibles l'est beaucoup moins. Une hypothèse particulièrement mise en avant est celle de l'activation par les phtalates des récepteurs nucléaires PPARs (peroxisomeproliferating activated receptor), et celle de l'activation des récepteurs aux hormones stéroïdes ER $\alpha$ . Physiologiquement, ils sont impliqués dans les voies de métabolisme des lipides et notamment dans la synthèse des acides gras et du cholestérol. Les phtalates induisent une augmentation de la prolifération et une inhibition de l'apoptose des hépatocytes, induisant ainsi des cas d'hépatomégalies et d'hépatocarcinomes (71). De

plus, les phtalates peuvent être à l'origine de problèmes de développement chez les fœtus mâles en interférant avec la synthèse de la testostérone (72).

Le PVC plastifié est utilisé dans les équipements hospitaliers, les équipements de production, les emballages alimentaires, ainsi que dans de nombreux autres produits commerciaux et industriels. Les plastifiants peuvent migrer à l'intérieur du matériau et s'en échapper avec le temps, se retrouvant dans l'environnement ou dans le corps humain. Ainsi, le DEHP a été retrouvé dans les émulsions lipidiques chez des patients sous nutrition parentérale totale (68). Après une durée d'exposition de 24 heures, la migration du DEHP variait significativement selon le type de lipide. Dans cette étude, l'émulsion à base d'huile d'olive « Clinoleic » est celle qui a relargué le plus de DEHP (65,8 µg/mL d'émulsion grasse intraveineuse), suivie de l'émulsion à base d'huile de poisson « Omegaven » (37,8 µg/mL). Les émulsions à base d'huile de soja « Intralipid », « Medialipide », « Lipidem » et « Structolipid » ont montré des performances comparables, avec des taux de relargage du DEHP dans l'émulsion mesurés à 27,3, 27,8, 23,6 et 19,6 µg/mL, respectivement. Ainsi, le relargage du DEHP provoqué par les émulsions à base d'huile d'olive est préoccupant car le DEHP présente des effets toxiques, notamment un risque accru de cholestase chez le patient.

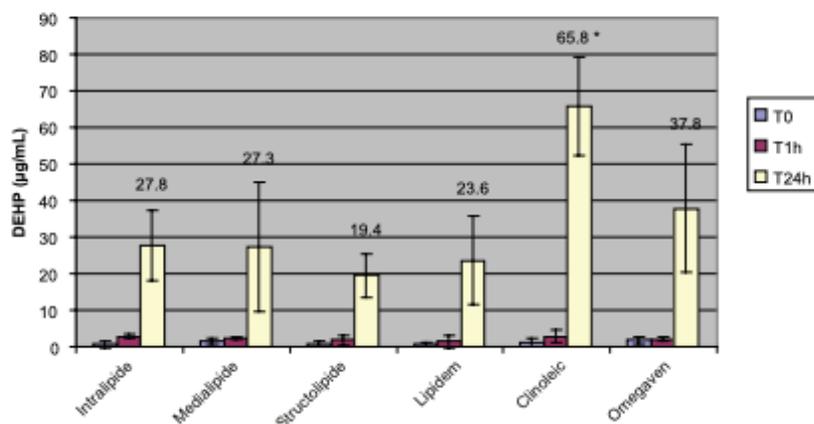


Figure 17 : Libération de phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) par des tubes en poly(chlorure de vinyle) (PVC) selon le temps et le type d'émulsion lipidique mesurée par chromatographie liquide (69)

#### 4.2.1.2 Exemple de phénomène de migration pour un composant utilisé dans l'industrie pharmaceutique : membrane filtrante

La stérilisation est une étape essentielle pour le développement de formulations protéiques injectables afin d'éliminer les micro-organismes. En raison de la propriété thermolabile des protéines, les formulations protéiques sont généralement stérilisées par filtration stérilisante. Les membranes filtrantes utilisées à cet effet doivent être inertes afin qu'aucune libération de matériau membranaire dans la formulation ne puisse avoir lieu. Cependant, il existe un risque que ces membranes filtrantes libèrent

des substances extractibles et relargables dans les médicaments qui peuvent interagir et ainsi modifier la conformation et la structure des protéines. Dans l'étude suivante, cinq types différents de membranes filtrantes (polyamide, PC, polyéthersulfone, polytétrafluoroéthylène, cellulose régénérative) ont été examinées pour leur profil extractible et relargable et leur effet sur la stabilité des protéines. Les filtres en polyamide sont de nature hydrophile et sont chimiquement résistants aux solvants organiques et aux solutions alcalines (74). L'application du polyamide est limitée en raison d'une adsorption non spécifique élevée entraînant un rendement de filtration inférieur d'échantillons de petit volume. Les membranes filtrantes en PC possèdent une stabilité thermique améliorée, une adsorption plus faible et sont très résistantes aux produits chimiques, elles peuvent donc être utilisées pour une large gamme d'échantillons (75). Les membranes filtrantes en polyéthersulfone résistent aux acides et aux bases (76). Le polytétrafluoroéthylène (connu sous le nom de Téflon) est constitué d'unités répétées de monomères de tétrafluoroéthylène (77). Les membranes filtrantes en polytétrafluoroéthylène sont de nature hydrophobe et principalement utilisées pour la filtration de l'air/gaz (78). Elles ont une excellente résistance chimique qui permet l'utilisation pour la filtration de bases agressives, d'acides et de solvants incompatibles avec d'autres membranes filtrantes (79). Les membranes filtrantes cellulose régénérative sont hydrophiles et très résistantes aux solvants aqueux et organiques. Les celluloses régénératives sont principalement utilisés pour la filtration de solutions biologiques en raison de leur faible adsorption de protéines non spécifiques (80).

Les filtres ont été évalués sur la protéine facteur de stimulation des colonies de granulocytes humains (G-CSF). Le G-CSF est une glycoprotéine thérapeutique qui appartient à la classe des cytokines à quatre hélices  $\alpha$ , ayant un poids moléculaire de 19,6 kDa (81). La protéine G-CSF est principalement produite par les macrophages et participe à la prolifération des neutrophiles, à la différenciation des cellules précurseurs pour la production de neutrophiles et stimule l'activité des granulocytes neutrophiles.

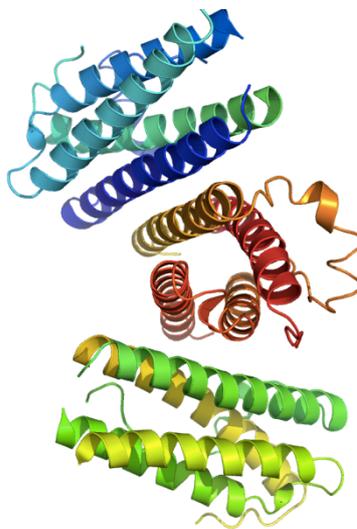


Figure 18 : Structure cristalline du G-CSF (82)

Ainsi, divers extractibles et relargables ont été extraits des différents filtres et évalués à l'aide de techniques analytiques de pointe. Certains des extractibles identifiés tels que le BPA issu des filtres en PC, sont connus pour être nocifs pour les patients. Le BPA est un composé chimique utilisé pour la fabrication de plastiques tel que le PC. Ce type de plastique peut libérer une certaine quantité de BPA qui se retrouve dans les liquides avec lesquels il est en contact. Le nom chimique complet du BPA est le 4,4-isopropylidènediphénol. Il est formé par la condensation d'acétone et de deux noyaux phénols. Le BPA est un perturbateur endocrinien, c'est-à-dire une substance étrangère qui produit des effets délétères sur l'organisme à la suite d'une modification de la fonction hormonale. Du fait de ses similitudes structurales à l'œstradiol, le BPA est capable d'agir sur les récepteurs d'œstrogènes : ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Il est considéré comme un œstrogène faible parce que son affinité pour ces récepteurs est inférieure à celle de du 17 $\beta$ -œstradiol (84). Récemment, il a été identifié que le BPA pourrait agir sur d'autres types de récepteurs. Il pourrait ainsi agir par l'intermédiaire du récepteur transmembranaire de l'œstradiol G protein-coupled estrogen receptor (GPR30). Des effets via d'autres récepteurs nucléaires d'hormones tels que le récepteur de l'hormone thyroïdienne, le récepteur des androgènes, et les récepteurs des glucocorticoïdes, ont également été suggéré (84). D'autres extractibles détectés n'ont pas pu être identifiés dans la littérature scientifique (car jamais analysés jusqu'à présent) et se sont avérés associés aux procédés de fabrication des polymères. Les filtres en polyamide, en PC et en polyéthersulfone présentaient la quantité d'extractible la plus élevée, tandis que les membranes en polytétrafluoroéthylène et en celluloses régénératives contenaient un faible niveau d'extractibles (83). La stabilité de la protéine G-CSF a été évaluée lors de sa mise en contact avec les différents types d'extractibles. Les filtres à membranes en polyamide et en cellulose régénérative ont montré un changement de la structure protéique. Les autres filtres à membranes n'ont pas altéré sa structure lors des analyses.

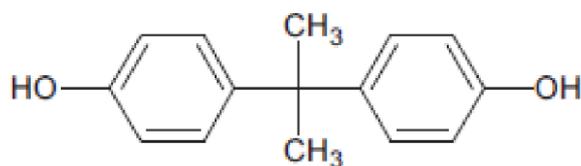


Figure 19 : Structure molécule du bisphénol A (BPA)

#### 4.2.1.3 Exemple de phénomène de migration pour un type de matériau : le silicone

Le terme "silicone" est le terme courant permettant de désigner la classe chimique des polydialkylsiloxanes, un élastomère composé d'une chaîne principale de silicium-oxygène, appelée colonne siloxane, et d'une fraction organique liée au silicium. La fraction organique influence les propriétés physico-chimiques du silicone. Ainsi, il existe deux types de tuyaux silicones couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique : les tuyaux silicones durcis au peroxyde (polymérisation

radicalaire avec des peroxydes organiques), les tuyaux silicones durcis au platine (polymérisation cationique utilisant du platine). Ces différents processus de durcissement affectent dans une certaine mesure les propriétés physico-chimiques du tuyau. Le durcissement au peroxyde est généralement plus solide en comparaison avec le durcissement au platine. D'autre part, le procédé de durcissement détermine notamment les types et les quantités de composés chimiques qui pourraient éventuellement migrer du tuyau vers la formulation médicamenteuse durant le procédé de fabrication (85).

Les réactions radicalaires inhérentes au durcissement au peroxyde sont difficiles à contrôler, ce qui génère un certain nombre de sous-produits tels que l'acétophénone et le phényl-2-propanol issus du peroxyde de dicumyle, l'acide 2,4-dichlorobenzoïque et le dichlorobenzène provenant du peroxyde de 2,4 dichlorobenzoyl (85). Certains de ces sous-produits posent des problèmes toxicologiques. Par exemple, l'acétophénone est modérément toxique. Le phényl-2-propanol peut, selon la position du groupe phényle, être non toxique, modérément toxique ou même carcinogène. Le dichlorobenzène a été classé comme carcinogène. L'acide 2,4-dichlorobenzoïque est principalement irritant et peut affecter certaines fonctions neurologiques et musculaires. Les principaux mécanismes qui génèrent ces migrants de faible poids moléculaire avec un potentiel de migration sont la scission de chaîne et l'oxydation des groupes alkyle liés de manière covalente aux atomes de silicium. La scission de chaîne peut conduire à la cyclisation et donc à la formation d'oligomères cycliques de faible poids moléculaire. L'oxydation des groupes alkyle liés de manière covalente aux atomes de silicium peut générer des produits d'oxydation tels que les aldéhydes (le formaldéhyde, par exemple) (85). Si le processus de durcissement est incomplet, des peroxydes cytotoxiques et des cétones peuvent être libérés. Les radicaux libres résiduels sont potentiellement oxydatifs et peuvent déstabiliser les membranes cellulaires et les composants cellulaires. De tels effets cytotoxiques sont particulièrement préoccupants pour les procédés de fabrication de médicaments biopharmaceutiques utilisant des cellules vivantes.

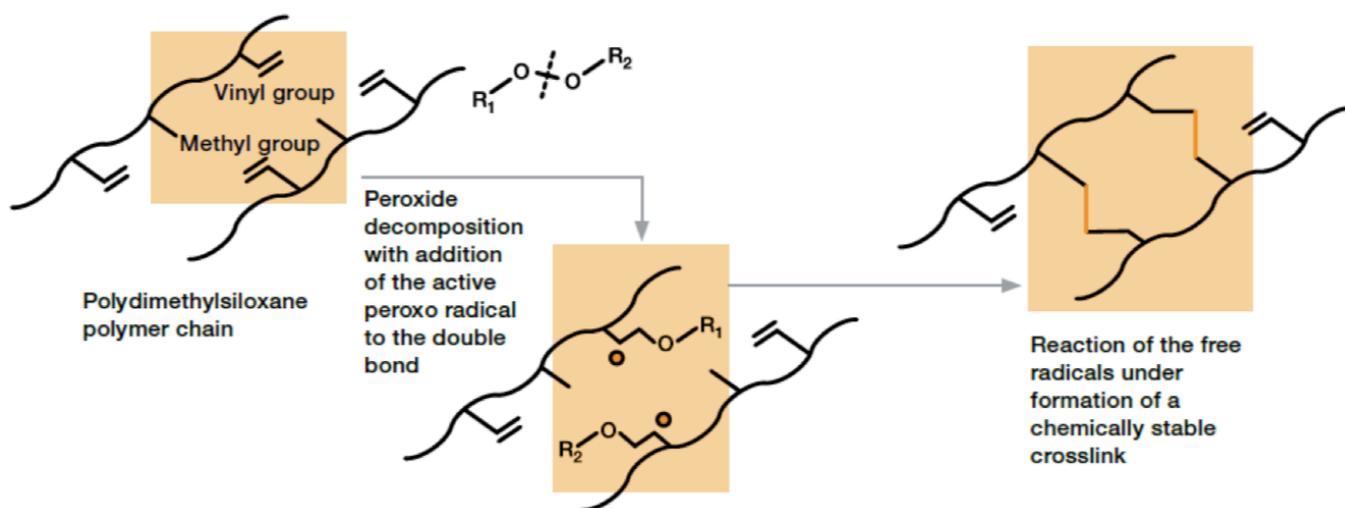


Figure 20 : Illustration de la vulcanisation du peroxyde (85)

Une variété de peroxydes organiques tels que le peroxyde de dicumyle et le peroxyde de dichlorobenzoyl peuvent être utilisés. À des températures élevées, les peroxydes organiques se décomposent en radicaux libres qui initient la réticulation des chaînes de siloxane.

Le post-durcissement peut réduire significativement la présence de sous-produits volatils indésirables. Par conséquent, le tuyau en silicone est généralement chauffé à des températures élevées. Cela peut ensuite initier la dépolymérisation. De plus, le traitement thermique post-durcissement peut convertir des sous-produits courants tels que les biphényles polychlorés en dibenzofuranes chlorés et en quaterphényles polychlorés qui peuvent migrer dans la formulation médicamenteuse lors de l'utilisation du tuyau silicone (85). Ces produits de dégradation thermique pourraient induire des défauts de développement, une neurotoxicité et une faiblesse immunologique chez les humains. Il est à noter que la génération des sous-produits mentionnés ne signifie pas nécessairement qu'ils migreront dans la formulation médicamenteuse. Cependant, il existe un certain risque, étant donné les effets indésirables potentiels.

Le durcissement au platine est basé sur la réaction des groupes Si-H avec les groupes vinyliques des chaînes de siloxane avec l'aide du platine comme catalyseur et de la chaleur. Le durcissement au platine est une réaction d'addition rapide qui ne génère généralement pas de sous-produits. De très petites quantités de platine restent dans le silicone sans danger. Pour ces raisons, les tuyaux en silicone durcis au platine sont considérés comme sûrs pour les applications médicales et pharmaceutiques.

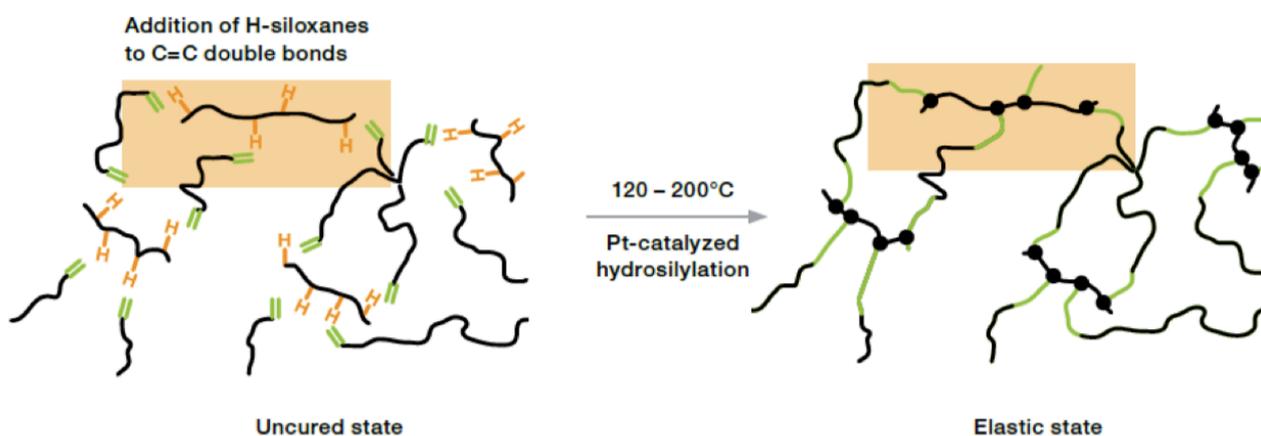


Figure 21 : Illustration du durcissement au platine (85)

Sur l'image ci-dessous, les flèches fines en pointillés indiquent que les composés sont plus solubles dans le polymère que dans les solvants aqueux (coefficients de partage élevés par rapport au n-octanol). La flèche pleine indique une bonne solubilité du composé dans les solvants aqueux (faible coefficient de partage par rapport au n-octanol). Par conséquent, on peut s'attendre à des concentrations plus élevées d'acide 2,4-dichlorobenzoïque dans les solvants aqueux (85).

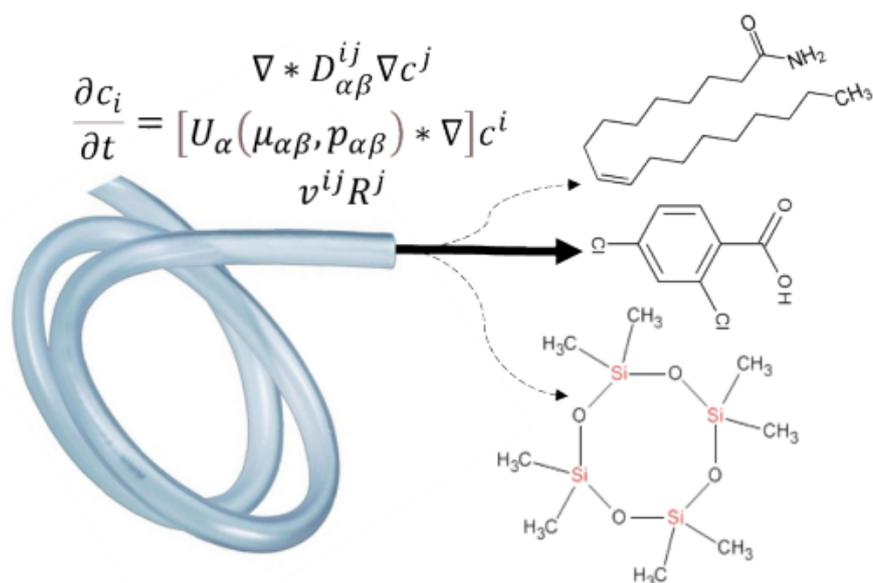


Figure 22 : Exemple d'une migration de trois composés extractibles différents (Oléamide, acide 2,4-dichlorobenzoïque et octaméthyltétracyclosiloxane) à partir d'un tuyau en silicone durci au peroxyde (85)

Ainsi, des études d'extractions montrent que les tuyaux en silicone durcis par peroxyde libèrent plus d'impuretés chimiques dans la formulation médicamenteuse que ceux durcis par le platine, notamment l'acide 2,4-dichlorobenzoïque et ses dérivés, et dans le pire des cas, des composés aromatiques polychlorés toxiques.

#### 4.2.2 Risques d'interactions : verre

Le verre est souvent défini comme un matériau inerte, notamment concernant la problématique de sorption (90). Dans la base de données STABILIS (91) référençant des études de stabilités de molécules médicamenteuses, seulement 5 études mettent en évidence un risque de sorption sur le verre et concernant 3 protéines (insuline, héparine, et urokinase) et un immunosuppresseur (tacrolimus). En dehors de ces données, la littérature scientifique confirme la grande inertie du verre face aux risques de sorption et de perméation (92).

Dans ce contexte, les études d'interactions concernant le verre se concentrent principalement sur son utilisation en tant que conditionnement primaire et son interaction avec la solution médicamenteuse, plutôt que sur les interactions impliquant le verre utilisé dans l'équipement de production/formulation médicamenteuse. Bien que les phénomènes d'interactions mentionnés ci-dessous peuvent également être observés en condition de production. Le verre est un matériau reconnu pour ses propriétés de barrière, il est imperméable à l'air et à la vapeur d'eau. En revanche, le verre lui-même peut être vecteur de molécules qui peuvent contaminer la formulation médicamenteuse. Ainsi, lors de son processus de fabrication, le verre est fortement chauffé entraînant une augmentation de la quantité d'ions métalliques

(sodique et potassique) à sa surface devenant ainsi des potentiels migrants. Tous les types de verre ont la possibilité de relarguer ces éléments alcalins dans la solution. Ce phénomène de migration est qualifié de diffusion contrôlée par échange d'ions (en anglais « diffusion controlled ionexchange ») et conduit à un échange d'hydrogène avec les ions basiques du verre et donc à une augmentation du pH. Le verre n'est pas fragilisé par cet échange.

En fonction de la nature de la formulation médicamenteuse en contact avec le verre/contenant durant son stockage, la résistance du verre peut être influencée. Par exemple, lorsque le verre est exposé à l'eau, l'oxyde de silicium est relargué dans la formulation médicamenteuse, conduisant ainsi à un verre moins résistant. De même, les solutions très basiques provoquent également la dissolution de la couche d'oxyde de silicium. Les solutions acides provoquent un échange des ions hydrogènes avec les ions alcalins tels que le sodium et le potassium. Ainsi, le pH de la solution et la nature de la formulation (liquide/aqueuse/lipophile) influencent les échanges avec le verre.

Lors du conditionnement de solutions très basiques (pH>8) ou de solutions tampons spécifiques (tampons citrates), la structure du verre est attaquée, et des particules de verre peuvent se former dans la solution. Il s'agit du phénomène de délamination (formation d'écailles de verre dans un flacon). En réponse aux rappels de médicaments qui ont renforcé la sensibilisation de l'industrie pharmaceutique à la qualité du verre et au phénomène de délamination, un nouveau chapitre d'informations générales datant du 27 avril 2012 a vu le jour afin de recommander des approches permettant de prédire la formation de particules de verre et de délamination : USP <1660> « Evaluation of the Inner Surface Durability Glass Containers » (93). Ce chapitre fournit des informations sur les facteurs qui affectent la durabilité de la surface interne des contenants en verre. Il recommande également des approches afin d'anticiper le potentiel d'une formulation pharmaceutique à provoquer la formation de particules de verre et la délamination, ainsi que pour détecter leur apparition.

Les risques associés à la présence de particules de verre dans le conditionnement primaire sont essentiellement des embolies et des thromboses lors de l'administration par voie intraveineuse mais aussi la formation de granulomes et de réactions inflammatoires au site d'injection. On notera que cela peut également augmenter le risque de réaction immunitaire (94).



Figure 23 : Exemple d'un flacon en verre contenant une solution basique et sujet au phénomène de délamination du verre

Début juin 2018, l'ANSM a été notifiée par le laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies Biomédicaments (LFB) d'un incident qualité touchant spécifiquement les flacons d'eau pour préparation injectable (PPI) de 10mL commercialisés par ce laboratoire. Le défaut qualité concerne la présence de particules visibles, retrouvées de manière aléatoire, dans les flacons d'eau PPI. Ce défaut est lié au phénomène de délamination provoqué par le contact prolongé entre le contenant et le contenu (verre de classe II/eau), et ceci malgré la neutralité du verre utilisé pour réaliser les flacons. Afin d'éviter la réapparition d'un tel problème, il a été demandé au LFB d'utiliser à l'avenir pour ses flacons d'eau PPI uniquement des verres de classe I (34).

Une étude a analysé les extractibles des contenants en verre pharmaceutique (conditionnement primaire) en fonction du pH d'eau déionisée (pH ajusté par l'ajout d'HCl et de NaOH). Les échantillons qui ont été soumis à une température de contact de 121°C en autoclave selon le cycle thermique de la pharmacopée Européenne, par ICP (inductive coupled plasma), montrent que les extractibles augmentent avec le pH de la solution en contact avec le verre. Les extractibles sont plus importants avec les flacons de verre tube qu'avec les flacons en verre moulé. En effet, selon le volume du flacon souhaité, il existe 2 techniques de fabrication :

- A partir de tubes (en anglais « glass tubing vials » pour les petits volumes, détiennent une meilleure transparence et moins épais).
- Le moulage (en anglais « molding vials »).

La fabrication à partir de tube repose sur l'utilisation de tube de verre du diamètre voulu pour le futur flacon. Son procédé de fabrication nécessite de chauffer fortement, ce qui peut favoriser la vaporisation de certains oxydes rendant la surface plus rugueuse avec une composition chimique différente du reste du tube en verre (moins résistant et moins inerte chimiquement). Afin de limiter ce phénomène directement lié à la température, les fabricants de flacons ont développé des processus à

basse température améliorant la résistance et le risque de migration. Les flacons en verre moulé sont fabriqués par extrusion du verre en fusion dans un moule. Ils sont plus épais, durables et moins coûteux. Ils ne nécessitent pas la maîtrise d'étape à risque à haute température. En revanche, ils sont moins esthétiques. Ainsi, pour les deux types de verre, les résultats indiquent la présence d'extractibles majeurs tels que la Silice et le Sodium, et d'extractibles mineurs sous la forme de Potassium, de Baryum, de Calcium, et d'Aluminium. On observe aussi des traces de Fer, de Manganèse et de Zinc (95). Tous ces composés extractibles entrent dans la composition initiale du verre (95) qu'il soit moulé ou en tube, car ils agissent en tant que formateurs de réseaux, ainsi que modificateurs de réseaux.

Depuis 1999, Saint-Gobain Desjoncquères (société spécialisée dans la fabrication d'emballage primaire en verre pour l'industrie pharmaceutique) produit un type de verre de haute résistance chimique appelé « Asolvex ». Ce verre de classe I se distingue par sa faible teneur en aluminium, qui se situe entre 2 et 4%, comparativement aux verres traditionnels qui contiennent généralement entre 6 et 8% d'oxyde d'aluminium. Cette réduction significative de la présence d'oxyde d'aluminium est essentielle, car cet élément peut compromettre la conservation de divers médicaments, tels que l'albumine, les produits nutritionnels destinés aux prématurés, les produits biologiques, oncologiques, ainsi que ceux issus de la biotechnologie. De plus, cet oxyde peut se révéler toxique pour le système nerveux central chez l'homme lors d'expositions prolongées (96). Grâce à l'utilisation de ce verre de type « Asolvex », le relargage d'oxyde d'aluminium est réduit de manière significative, c'est-à-dire divisé par trois (97).

#### **4.2.3 Risques d'interactions : l'acier inoxydable**

Malgré sa bonne inertie chimique, l'acier inoxydable peut entraîner un relargage métallique. Même si celui-ci reste très faible, il doit être sous contrôle. Les textes officiels (GMP Européen, FDA, USP) abordent indirectement ce sujet à travers les chapitres USP <87> et <88> avec les tests in vitro et in vivo (98). L'acier inoxydable se positionne en tant que matériau privilégié pour les applications pharmaceutiques, notamment lors des phases de fabrication, de stockage et de répartition aseptique. Les nuances austénitiques telles que l'acier inoxydable AISI316 et le 316L sont principalement composés de fer (62% à 72%), de chrome (16% à 18,5%), de nickel (10% à 14%) (99). Il convient de porter une attention particulière aux possibles réactions entre l'acier inoxydable et les formulations médicamenteuses en contact. Outre les normes établies par la pharmacopée des États-Unis concernant la contamination particulière (USP <1>, <788> et <797>), les principales directives d'impuretés métalliques proviennent de l'« ICH Q3D - Lignes directrices pour les impuretés élémentaires ». Le caractère inerte de l'inox ne réduit pas la libération d'impuretés (cela reste très faible) malgré tout, celle-ci exige d'être encadrée lorsque l'acier entre en contact avec une formulation médicamenteuse. En effet la rugosité de leur surface doit répondre à des normes strictes (100). La toxicologie générale de l'oxyde

de fer est classé « agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme » au Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). L'oxyde de fer rouge en vrac est rapporté dangereux par ingestion et par inhalation.

Il existe divers facteurs susceptibles d'entraîner une libération de métaux, tels que la nature du tampon utilisé, la durée du contact, ainsi que la température de stockage pouvant conduire à la libération de fer. Une étude a révélé que des tampons couramment employés dans l'industrie pharmaceutique, tels que le citrate, le phosphate, l'acétate pouvaient induire une libération de métaux (101). Par exemple, des concentrations en fer allant jusqu'à 40 µg/kg ont été observées dans une solution tampon citrate après un entreposage prolongé à 25 °C (pH = 5,5) durant 34 semaines. De plus, le pH a une influence sur la solubilité de certains sels de fer, de chrome et de nickel. Ainsi, la libération de fer est accentuée en milieu acide (pH = 5), tandis que celle de nickel et de chrome peut survenir à la fois en milieu acide et alcalin (101).

Les principaux composants relargués sont le fer, le chrome et le nickel. Il a été démontré que des niveaux élevés de métaux tels que le fer et le nickel peuvent s'infiltrer dans une formulation liquide après un stockage à température ambiante dans des récipients non passivés. Le phénomène est moindre pour les récipients en acier inoxydable passivés (48). Certaines formulations médicamenteuses peuvent être sensibles au contact avec le métal, conduisant à une dégradation des médicaments. C'est le cas des médicaments biologiques, tels que les protéines ou les peptides. Bien que de nombreux complexes protéines-métaux jouent un rôle important dans les systèmes biologiques, la contamination accidentelle de médicaments biologiques par des ions métalliques peut avoir un impact sur la stabilité de ces médicaments. Des traces d'ions métalliques peuvent provoquer une dégradation via différents mécanismes, tels que l'oxydation des protéines, la fragmentation, l'agrégation ou la formation de particules insolubles. L'oxydation des protéines catalysée par les métaux se produit par des interactions spécifiques à un site, affectant des résidus d'acides aminés tels que la méthionine et l'histidine (48).

Ainsi les métaux relargués peuvent intervenir dans des fonctions biologiques *in vivo* des protéines en se liant directement aux sites catalytiques. Les ions métalliques dans les protéines remplissent diverses fonctions, notamment la stabilisation de la structure des protéines et l'assistance au fonctionnement des protéines en induisant des changements de conformation. Des ions métalliques relargués par un contact prolongé avec la formulation médicamenteuse peuvent être impliqués dans l'agrégation de protéines responsables de la physiopathologie de plusieurs maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (102). La maladie de Parkinson implique l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine afin de former des fibrilles, qui sont le constituant majeur des corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques de la substance noire. L'exposition à des médicaments

contenant ces relargables métalliques, notamment le fer, le zinc, semble être un facteur de risque de la maladie de Parkinson (102)

La contamination peut également être indirecte. Dans le cadre d'un conditionnement primaire, il a été démontré que des microparticules de tungstène peuvent migrer des seringues préremplies (lors de la création du trou de l'aiguille) vers le médicament où ils déclenchent une oxydation des protéines suivi d'une agrégation pour produire des particules visibles (103). En effet, le processus de fabrication des seringues en verre borosilicaté utilise une tige en tungstène chaud pour créer le trou de l'aiguille. À des températures élevées, le tungstène se transforme en oxyde de tungstène ( $WO_3$ ), qui peut se sublimer et se déposer sur les parties plus froides de la seringue, contribuant ainsi à la contamination de la seringue. De plus, en présence d'une solution acide (pH inférieur à 6,0) dans la seringue, le tungstène peut former des espèces polyanioniques solubles, pouvant potentiellement exposer le médicament protéique contenu dans les seringues à ces particules. Ainsi, la formation de polyanions de tungstènes formés dans un tampon acide peuvent provoquer la précipitation d'anticorps monoclonaux (antistreptavidine d'immunoglobuline G1 humanisée). Ces agrégats de précipitation protéique ont provoqué de graves réponses immunitaires chez les patients (103).

Par ailleurs, l'usure naturelle de certains composants métalliques notamment en raison de l'abrasion provoquée par des centrifugeuses, des agitateurs, des broyeurs ou des pompes, peut entraîner la libération de particules métalliques. Une attention particulière doit être portée à la réalisation des soudures. La nuance 316L (L pour faible teneur en carbone) est préférable en raison de sa meilleure soudabilité et de sa teneur réduite en carbone, ce qui prévient la formation de carbures de chrome susceptibles de favoriser la corrosion au niveau des soudures. Les soudures de mauvaise qualité sont particulièrement sujettes à la corrosion et peuvent potentiellement contaminer la formulation médicamenteuse. Ainsi, il est important d'appliquer un traitement de « passivation » aux surfaces métalliques afin d'améliorer la résistance à la corrosion et à l'usure (99). Cette couche protectrice, comprenant des oxydes de chrome et de nickel, se développe après un traitement spécifique de passivation, atteignant une épaisseur de l'ordre de quelques nanomètres. Ainsi, ce processus agit comme une barrière contre les agents corrosifs, prolongeant la durée de vie des équipements de production.

Les cuves de fabrication qui ne sont pas périodiquement repassivées peuvent être sujettes à divers stades de rouille (rouging) avec le dépôt d'hydroxydes et/ou d'oxydes de fer, entraînant un risque de contamination de la formulation médicamenteuse. Plus communément, ce phénomène est connu sous le nom de « rouging » caractérisé par une coloration des surfaces internes de certains équipements en inox, du jaune au noir, en passant par l'orange et le rouge, en fonction de l'importance du phénomène. Ce phénomène révèle la présence d'une forte concentration d'oxydes de fer (dans des degrés d'oxydations de +II et/ou +III), à la place des oxydes de chrome. Ces oxyde de chrome qui sont protecteurs recouvrent

la surface des inox pour réduire leur perméabilité aux ions extérieurs et ainsi renforcer ce caractère inoxydable (104). La couche passive qui protège les inox est composée majoritairement d'oxydes de chrome et d'un peu d'oxydes de fer, dans un ratio chrome/fer autour de 1,5. Quand ce phénomène de rouging survient, ce ratio a tendance à diminuer (104).

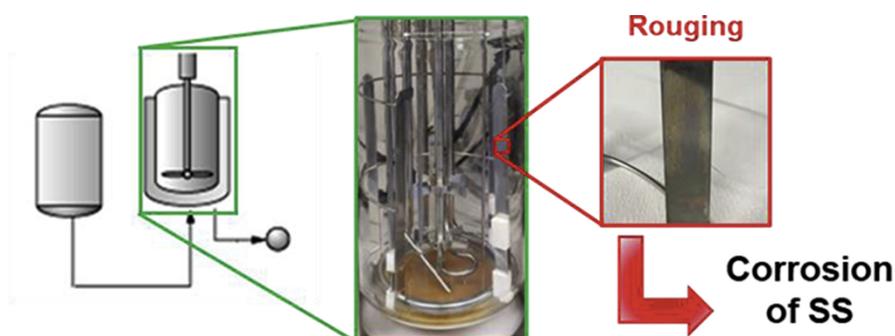


Figure 24 : Phénomène de corrosion d'une cuve en inox

### 4.3 Analyses des extractibles et des relargables

#### 4.3.1 Méthodes d'extractions et d'identifications des extractibles et relargables

L'objectif de l'évaluation des extractibles et relargables est d'identifier et de quantifier les composés relargués des composants intervenant dans le procédé de fabrication d'un médicament. Ainsi, une approche d'analyse basée sur l'utilisation de solvants modèles est l'approche couramment utilisée. Il s'agit de réaliser une étude d'extraction contrôlée, également appelée étude de caractérisation des matériaux. Le matériau en contact observé est extrait avec deux ou trois solvants de polarités différentes (au lieu d'être testé avec la formulation médicamenteuse). L'efficacité de l'extraction dépend de multiples variables incluant le choix du solvant, la durée d'immersion dans le solvant et la température. Il est essentiel que le solvant d'extraction présente des caractéristiques d'extractions compatibles avec la formulation en question. Pour optimiser cette compatibilité, il est recommandé d'opter pour des solvants d'extractions qui simulent au mieux les propriétés physico-chimiques de la formulation. Cela inclut des considérations telles que le pH, la force ionique et la polarité du solvant, qui devraient idéalement correspondre à celles de la formulation médicamenteuse (106). Pour une extraction en mode contrôlé, des conditions d'extractions accélérées sont utilisées : par exemple une extraction par reflux ou Soxhlet. Grâce à la combinaison de ces conditions d'extractions agressives et du solvant qui imite le scénario « worst case », il est possible d'obtenir un grand nombre d'extractibles. En résultat de ce type d'étude, le maximum d'extractibles potentiels seront identifiés.

Le nombre de solvant d'extraction testé peut dépendre du niveau de risque associé selon certaines approches (exemple de l'USP <665>). Les composants du procédé de fabrication sont chimiquement testés comme spécifié dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5: Tests d'extractions et chimiques à appliquer en fonction du niveau de risque évalué du composant (Cf. USP 665)

Niveau de risque	Solutions d'extractions	Analyse chimique des extraits
<b>Faible</b>	Solution C1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résidus non volatils (NVR)</li> <li>- Absorbance UV</li> </ul>
<b>Modéré</b>	Solution C1	Profilage des extractibles organiques
<b>Elevé</b>	Solution C1, C2, C3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilage des extractibles organiques</li> <li>- Éléments extraits</li> </ul>

*La solution C1 est une solution d'extraction organique composée de 500mL d'alcool d'éthyle et de 500mL d'eau purifiée. La solution C2 est une solution acide (pH 3) composée de 14.9g de chlorure de potassium dans 1L d'eau purifiée afin de donner une solution de 0.2M. La solution C3 est une solution d'extraction basique (pH 10) composée de 14.2g d'hydrogénophosphate disodique dans 950mL d'eau purifiée, ajustée avec 0.1N d'hydrochloride de sodium (pH 10).*

Une telle étude permet de déterminer dans des conditions de procédé les plus défavorables et à l'aide de solutions modélisant la formulation médicamenteuse, le niveau et la nature des extractibles issus des composants du procédé de fabrication en contact avec la formulation médicamenteuse. Le composant est soumis à des conditions identiques de stérilisation en termes de temps, température avant exposition au solvant modèle. Ainsi, le composant est exposé aux solvants modèles dans des conditions normales de production (températures et temps) ou dans des conditions les plus défavorables (répondant à l'exigence d'extraction de l'USP class VI). Il est préconisé d'opter pour l'utilisation de solvants d'extractions présentant des propriétés variées (pH acide et basique, solvant polaire). Cette démarche permet d'assurer une extraction exhaustive des composés du contenant et, par conséquent de mieux anticiper le profil des substances relargables au sein de la formulation médicamenteuse. La température constitue un autre facteur essentiel à prendre en compte lors de la préparation de l'extrait. Il convient de noter que plus la température est élevée, plus le taux d'extraction des substances est élevé. L'utilisation de températures élevées vise à reproduire de manière similaire le comportement du composant après avoir été soumis à un processus de stérilisation à la chaleur (107).

#### 4.3.1.1 Techniques d'extractions

En fonction du choix du solvant d'extraction et du type de matériaux en contact à analyser, diverses techniques sont employées pour l'extraction notamment la méthode Soxhlet, la macération, le reflux, ou les ultrasons. Le choix de la technique d'extraction repose sur les objectifs spécifiques de l'analyse, ainsi que sur les avantages et les limitations propres à chaque méthode. À titre d'exemple, le reflux ne convient pas à la recherche de certaines substances organiques, car il pourrait provoquer leur dégradation thermique (107).

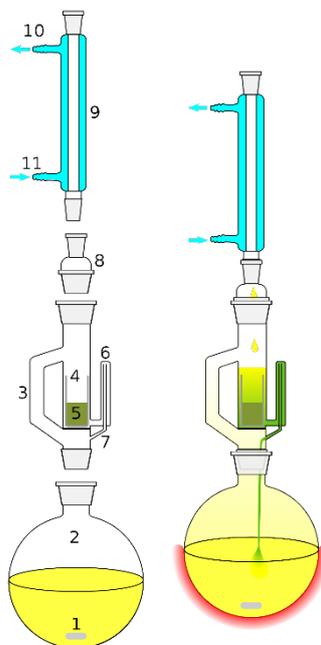


Figure 25 : Représentation schématique d'un appareil Soxhlet (108)

1 : Barreau aimanté ; 2 : Chaudière ou ballon ; 3 : Chemin de distillation ; 4 : Cartouche d'extraction ; 5 : Solide ; 6 : Sommet du siphon ; 7 : Sortie du siphon ; 8 : Adaptateur ; 9 : Condenseur ; 10 : Eau de refroidissement (entrée) ; 11 : Eau de refroidissement (sortie) ; 12 : Chauffe ballon.

#### 4.3.1.2 Les méthodes analytiques

La solution d'extraction est analysée via diverses méthodes analytiques. Puis séparée et identifiée à l'aide des techniques analytiques appropriées :

- L'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à de la spectrométrie de masse (LC-MS) permet l'analyse des résidus non volatiles (organiques, antioxydants, acides gras, stabilisants) et des composés détenant un poids moléculaire élevé (composés ioniques ou ionisables). Lorsqu'elle est couplée à un détecteur UV, cette technique permet de quantifier les composés organiques ioniques ou ionisables.

- L'analyse par la chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à de la spectrométrie de masse (GC-MS) permet à la fois la détection des résidus semi-volatiles (additifs, produits de dégradation) et volatiles (solvants, résidus de synthèse, monomères).
- L'analyse par la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) permet de quantifier les impuretés élémentaires.
- L'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de quantifier les composés organiques (109).

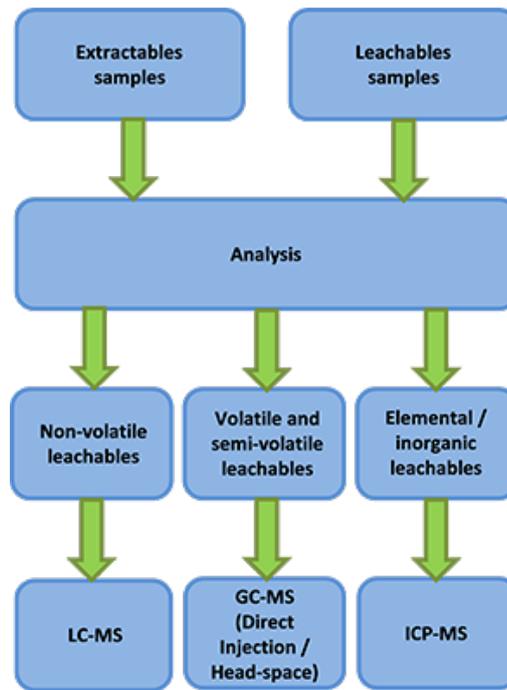


Figure 26 : Approche généralisée de l'analyse des échantillons (109)

#### 4.3.2 Exemple de résultat d'une analyse d'extractibles

Le tableau ci-dessous présente le résultat d'une extraction d'un tuyau silicone durcis au peroxyde utilisé durant un procédé de production. Le médicament utilisé en production est à base de protéines biologiques administré par voie parentérale.

Tableau 6 : Conditions d'extraction pour l'étude d'extraction du tuyau en silicone durcis au peroxyde (110)

Paramètres	Production	Étude d'extraction
<b>Solution en contact</b>	- Solution Tampon - Médicament	1) 25% Eau Ethanolée 2) Solution d'extraction pH 4.0 3) Solution d'extraction pH 9.0
<b>Temps de contact maximal</b>	< 1 heure	24 heures
<b>Température maximale de contact (°C)</b>	Température ambiante	Température ambiante
<b>Rinçage</b>	Aucun	Aucun
<b>Stérilisation</b>	Aucune	Autoclave

Les extractibles volatils, semi-volatils et non volatils sont déterminés à l'aide de GC/MS et de HPLC. De plus, l'ICP-MS a été utilisé pour le dépistage des éléments inorganiques. Les résultats de l'étude des extractibles pour le tuyau en silicone durcis au peroxyde sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Extractibles du tuyau en silicone durcis au peroxyde (110)

Extractibles	Quantité
<b>Solution d'extraction pH 4.0</b>	<b>[µg/cm<sup>2</sup> de tuyau]</b>
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	3.76
Acide 2,4-dichlorobenzoïque	0.34
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.08
Inconnu	0.03
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.18
V	0.723
Cr	2.479
<b>Solution d'extraction pH 9.0</b>	<b>[µg/cm<sup>2</sup> de tuyau]</b>
Hexamethylcyclotrisiloxane	0.27
Dérivé siloxane	1.07
Octamethylcyclotetrasiloxane	0.28
Dérivé siloxane	2.21
Dérivé siloxane	0.29
Dérivé siloxane	0.31

<b>Solution d'extraction pH 9.0</b>	<b>[µg/cm<sup>2</sup> de tuyau]</b>
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.19
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.34
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.83
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.17
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.02
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.67
Li	0.101
<b>25% Eau Ethanolée</b>	<b>[µg/cm<sup>2</sup> de tuyau]</b>
Inconnu	0.43
Acétophenone	0.05
2-phényl-2-propanol	0.03
Dérivé siloxane	0.45
Acide 2,4-dichlorobenzoïque	0.71
Acide 2,4-dichlorobenzoïque	3.69
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.09
Acétophenone	0.05
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.76
Peroxyde de 2,4-dichlorobenzyle	0.11

### 4.3.3 Étude des relargables et évaluation toxicologique

L'analyse des relargables combine l'approche basée sur les solvants modèles et le test avec la formulation médicamenteuse. L'analyse avec le(s) solvant(s) modèle(s) permet de générer le profil des extractibles provenant du composant dans des conditions de traitement les plus défavorables (worst-case en anglais) comme décrit ci-dessus. L'analyse avec la formulation médicamenteuse consiste à rechercher la présence ou l'absence, des extractibles générés dans le solvant modèle. L'analyse des relargables avec la formulation médicamenteuse ne sera alors réalisable que si l'absence d'interférence avec la méthode analytique mise en œuvre a pu être démontrée.

Les données générées par les études de relargables doivent être évaluées par un toxicologue. Afin d'évaluer le risque lié à la présence de ces composés pour la santé humaine, il est nécessaire de connaître la quantité de relargables par dose et donc par sujet (106). Dans un premier temps, l'évaluation a pour but de définir si individuellement chacun des composés présentent un risque pour la santé du patient. Dans un second temps, il est nécessaire à partir des données individuelles d'évaluer si l'ensemble des composés extraits, si administrés ensembles présentent un risque pour la santé. L'évaluation

toxicologique conclut quant à un risque pour la santé du patient dans des conditions de l'étude d'extractibles (nombre, quantité et types d'extractibles obtenus et extrapolés à une dose administrée) et d'utilisation (fréquence des administrations). La clé pour cela est de déterminer le Safety Concern Threshold (SCT) pour le produit soumis à l'enquête. Les SCT ont été introduits par le groupe de travail PQRI et sont définis comme la dose en dessous de laquelle un produit relargable individuel ne provoquerait pas d'effets cancérigènes ou autres qui pourraient constituer un problème de sécurité. Selon la matrice élaborée par la FDA « Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics » (11), le PQRI a recommandé que le SCT à haut risque soit fixé à 0,15 µg/jour, tandis que le SCT à faible risque soit fixé à 1,5 µg/jour. Les deux valeurs étant justifiées d'un point de vue toxicologique et sécurité (109).

Cette évaluation toxicologique est réalisée pour déterminer si l'impureté présente une toxicité avérée pour le patient. Elle se base sur les études d'impuretés et de solvants résiduels recommandées par les normes ICH Q3D et Q3C. Pour les extractibles et les relargables, cette évaluation n'est entreprise que pour les impuretés quantifiées à des concentrations dépassant le seuil d'évaluation analytique (AET - Analytical Evaluation Threshold) défini par le PQRI. Pour les impuretés quantifiées sous l'AET, le PQRI ne préconise aucune évaluation toxicologique (111).

L'ICH Q3D spécifie les doses admissibles des éléments (PDE – Permitted Daily Exposure) qui mènent au calcul des concentrations limites acceptables dans le médicament selon le calcul suivant (112):

$$Concentration \left( \mu \frac{g}{jour} \right) = \frac{PDE \left( \mu \frac{g}{jour} \right)}{Dose \text{ journalière}}$$

Les niveaux d'impuretés par rapport à la PDE détermineront le type de suivi à entreprendre, pouvant se résumer comme suivant :

- Pas de suivi nécessaire.
- Surveillance continue des taux au fil du temps, notamment lorsque les dosages se rapprochent de la PDE ou la dépassent.
- En cas de risque avéré : réduction des niveaux d'impureté ou remplacement du matériau utilisé.

## 5. Évaluation du risque extractible et relargable

### 5.1 Prérequis d'une évaluation du risque extractible et relargable

#### 5.1.1 Concept de gestion du risque

La définition du terme "risque" est une notion complexe qui partage des similitudes avec la notion de danger. Il est important de noter que la définition du risque est souvent évidente en apparence, mais qu'elle est rarement définie avec la précision nécessaire. Pourtant, une compréhension précise de cette notion est un élément essentiel de toute démarche de gestion des risques. Un danger est décrit comme quelque chose qui menace la sûreté, l'existence de quelqu'un ou de quelque chose (113). Un risque est défini comme la possibilité plus ou moins prévisible d'exposition à un danger, ainsi que l'éventualité pouvant entraîner un dommage (114).

Les concepts de risque et de danger sont étroitement liés, mais ils ne sont pas interchangeables. En effet, réduire le risque ne signifie pas nécessairement réduire le danger, car ce sont deux approches bien distinctes. Le risque tient compte de l'exposition potentielle à un danger, tandis que le danger est une entité indépendante de la probabilité d'occurrence d'un événement. Dans le contexte de la fabrication de médicaments, différents types de matériaux sont utilisés en contact avec le médicament. Les polymères plastiques et élastomères peuvent présenter un risque élevé de relargage en raison de leur composition et par l'ajout de divers composés dans leur composition finale. Il est essentiel pour les industries de maîtriser et d'évaluer les risques de contamination du médicament par les équipements de production.

Ainsi, pour chaque opération pharmaceutique, l'analyse, l'évaluation, le contrôle et la communication des risques liés à un médicament au cours de son cycle de vie est définie dans la ligne directrice ICH Q9 – Quality Risk Management. L'analyse des risques consiste en quatre étapes consécutives :

- Estimation du risque
- Mise sous contrôle du risque
- Communication sur le risque
- Revue périodique du risque

Selon la ligne directrice de l'ICH Q9, l'objectif de l'estimation du risque est d'identifier les risques potentiels, d'analyser les risques grâce à l'utilisation des informations disponibles pour identifier les dangers (historiques, données techniques, avis d'experts) et d'évaluer le risque associé à chaque danger en attribuant des valeurs à la probabilité d'occurrence d'un dommage et à sa gravité. Chronologiquement, un risque doit être identifié, analysé, et ensuite évalué. Ainsi, à la fin de l'évaluation

des risques nous avons une description qualitative du risque (faible, moyen, élevé) et une estimation quantitative qui peut s'exprimer via un score (définition de critères d'acceptation du risque : acceptation du risque en dessous du critère défini, soit réduit). À la suite des décisions prises, des actions pour supprimer, réduire ou accepter le risque peuvent être mise en place (mise sous contrôle du risque). Les outils pour la gestion du risque (voir figure ci-dessous) sont les suivants :

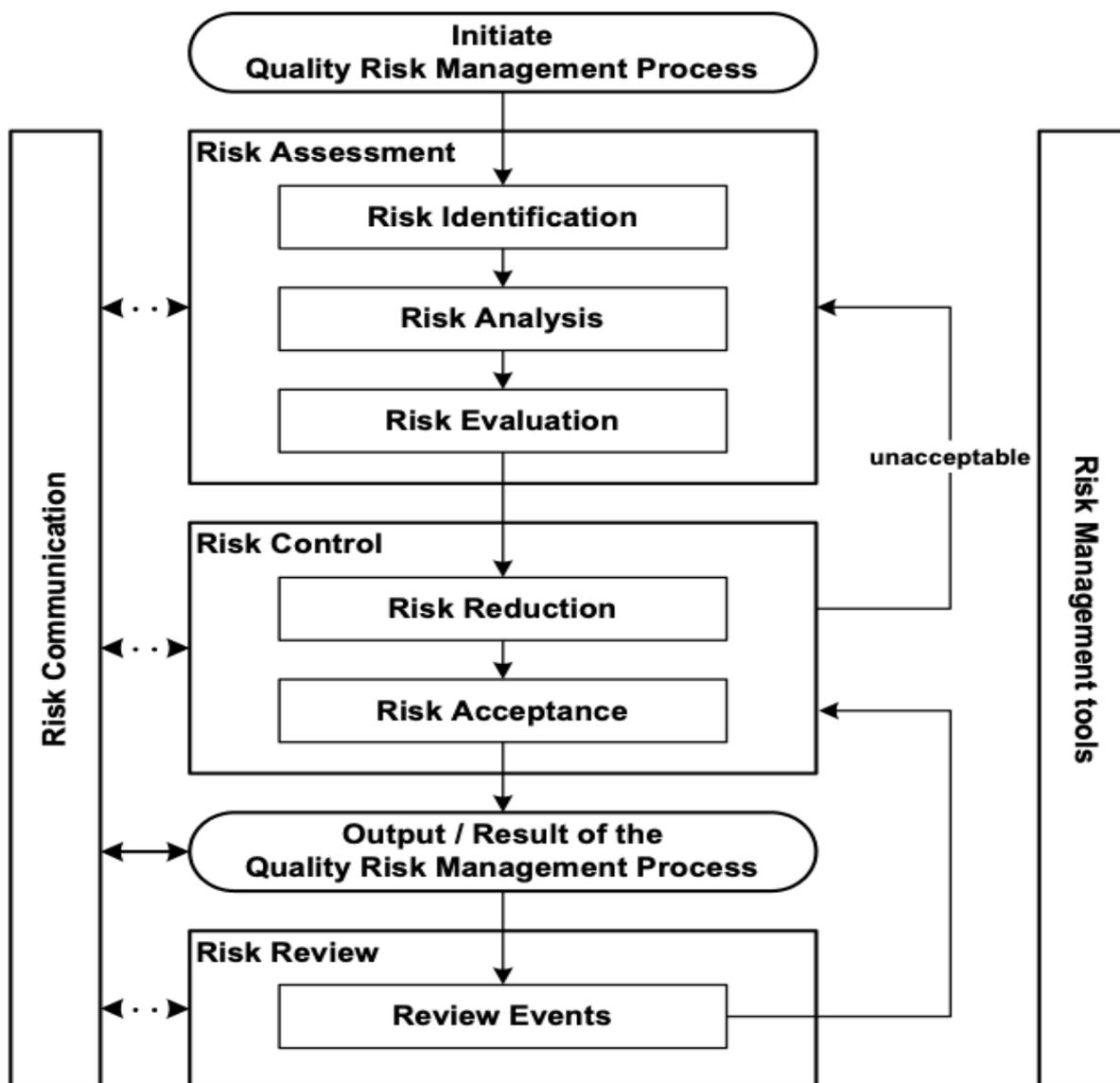


Figure 27 : Schéma du processus général de gestion du risque qualité ICH Q9 (115)

Les résultats de l'analyse de risque sont revus périodiquement ou en cas de survenue de nouveaux événements (nouvelle réglementation, demande de changement, anomalies).

## 5.1.2 Stratégie d'évaluation du risque extractibles et relargables

La FDA adopte une approche d'évaluation du risque en ce qui concerne l'évaluation des extractibles et des relargables provenant des matériaux en contact avec les médicaments au sein des équipements de production. En effet, cette approche était déjà précédemment abordée à travers l'USP <1663> et <1664>. Ces deux monographies décrivent la démarche à suivre pour réaliser une étude sur les substances extractibles et relargables de la formulation médicamenteuse. Ces textes ne font pas office de loi. Il s'agit uniquement de recommandations. Ces textes sont à considérer comme un guide de bonnes pratiques pour réaliser des études sur les extractibles et relargables. Dans la même optique, à travers le texte « Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics » la FDA évalue le risque associé aux interactions entre les matériaux utilisés pour le conditionnement primaire des formulations médicamenteuses, en prenant en considération le risque lié à la voie d'administration :

Tableau 8 : Exemples de formes pharmaceutiques à risque d'interactions avec le conditionnement primaire(11)

Degree of Concern Associated with the Route of Administration	Likelihood of Packaging Component-Dosage Form Interaction		
	High	Medium	Low
<b>Highest</b>	Inhalation Aerosols and Solutions; Injections and Injectable Suspensions <sup>a</sup>	Sterile Powders and Powders for Injection; Inhalation Powders	
<b>High</b>	Ophthalmic Solutions and Suspensions; Transdermal Ointments and Patches; Nasal Aerosols and Sprays		
<b>Low</b>	Topical Solutions and Suspensions; Topical and Lingual Aerosols; Oral Solutions and Suspensions	Topical Powders; Oral powders	Oral Tablets and Oral (Hard and Soft Gelatin) Capsules

Pour les médicaments, qu'ils se présentent sous forme liquide ou solide, la voie d'administration est un facteur essentiel qui est pris en compte dans le risque. Par conséquent, le risque associé à la contamination physicochimique du médicament par le biais de la migration des extractibles et des relargables depuis les matériaux en contact dépendra de la voie d'administration. Les médicaments injectables exigent une évaluation toxicologique approfondie des extractibles et des relargables que ce soit pour les équipements de production ou pour le conditionnement primaire. Ainsi, ce tableau s'utilise aussi dans le cadre d'une évaluation des extractibles/relargables liés aux équipements de production, car les risques d'interactions sont les mêmes.

Notre travail d'évaluation du risque s'est principalement appuyé sur l'USP tout en notant que les textes réglementaires européens convergent vers des préoccupations similaires. Les réglementations

européennes et américaines s'attachent à encadrer la fabrication des équipements de production, une notion qui est déjà bien présente dans les textes réglementaires tels que ceux de la FDA, ou des GMP. Cependant, il est important de constater que ce sont des notions qui sont malgré tout assez générales, se concentrant sur des notions d'adultérations, sans entrer dans les détails spécifiques concernant les extractibles et les relargables. Actuellement, ces textes expriment quel est l'attendu en matière de qualité de fabrication. Ils ne spécifient pas de méthodologie claire sur la manière de concevoir une stratégie de tests à appliquer pour évaluer les extractibles et les relargables provenant des équipements de production. Contrairement à l'USP et d'autres standards industriels (BPOG) qui proposent des directives détaillées sur la manière de procéder. Ils décrivent non seulement ce qui doit être accompli, mais également comment le réaliser de manière efficace.

Bien que ces réglementations se recoupent dans une certaine mesure, il est important de souligner que l'USP a accompli un travail significatif par rapport aux directives Européennes actuelles. Notons que l'USP impose actuellement des exigences contraignantes. La mise en vigueur de ces dispositions est prévue pour mai 2026. Cela renforcera davantage son rôle en tant que référence dans l'évaluation des extractibles et relargables liés aux équipements de production pour l'industrie pharmaceutique.

Dans cette partie de notre démarche, nous introduirons l'utilisation des normes USP <665> et <1665>. Nous détaillerons les étapes nécessaires pour évaluer le risque conformément à l'USP <665>, notamment la description des composants en jeu et la définition du niveau de caractérisation requis. Cela se traduira à travers le travail effectué par la rédactrice de cette thèse lors de son année d'alternance ou elle avait pour mission de transposer cette nouvelle norme dans le système qualité de l'entreprise d'un point de vue support et opérationnel. L'objectif est de saisir l'occasion de ce travail pour présenter une interprétation pratique et concrète de cette nouvelle norme. Ces chapitres s'appliquent exclusivement aux formulations médicamenteuses qui se présentent sous forme liquide ou semi solide, car la probabilité que les composants en polymères plastiques ou élastomères interagissent avec de telles formulations est plus élevée que leur interaction avec formulations solides ou gazeuses (19). Cette différence s'explique par la plus grande surface de contact offerte par les formulations liquides ou semi-solides.

## **5.2 Mise en place d'une méthodologie d'analyse de risque type AMDEC/FMEA sur un procédé de fabrication**

### **5.2.1 Domaine d'application de la méthodologie et sélection des procédés de fabrication**

La méthodologie d'analyse du risque s'applique aux composants des procédés de fabrication, tels que les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits en vente libre (Over the Counter ou OTC) qui sont constitués de matériaux polymères thermoplastiques et élastomères ayant une surface en

contact direct avec la formulation médicamenteuse supérieure à 5000mm<sup>2</sup>. Une limite de surface en contact de la formulation médicamenteuse a été définie. Elle prend en compte les surfaces de contact supérieures à 5000mm<sup>2</sup> pour les membranes et les joints, en considérant que les quantités d'extractibles et de relargables sont très faibles et négligeables en dessous de cette valeur. Par exemple, la surface unitaire d'une membrane représente une partie négligeable par rapport au circuit de production, seule une petite partie de cette membrane sera en contact avec le médicament.

Cette évaluation ne s'applique pas aux composants des procédés de fabrication qui sont isolés du circuit produit (circuit où circule la formulation médicamenteuse). De plus, elle ne concerne pas les composants des procédés de fabrication constitués d'autres matériaux que les polymères thermoplastiques et élastomères (comme l'acier inoxydable, le verre). Par ailleurs, elle n'inclut pas les contenants de stockage des matières premières, les objets auxiliaires tels que les pelles, les entonnoirs, les éprouvettes graduées, les béchers, utilisés pour distribuer et transférer des ingrédients pendant le processus de fabrication, ainsi que les cuves d'ajustement du pH, la production/distribution d'eau et de vapeur.

## 5.2.2 Évaluation initiale

L'évaluation initiale détermine s'il existe un contact direct entre le composant et le circuit produit lors du procédé de fabrication. Ainsi, la norme USP <665> propose une approche structurée pour évaluer cette question. Voici, les questions à se poser :

- 1) Le composant est-il isolé du circuit produit ? Si tel est le cas, il n'est pas nécessaire d'effectuer des tests pour caractériser le composant et il est exclu du champ d'application. Cependant, s'il n'est pas isolé, passer au point 2).
- 2) Le composant est-il en contact avec le circuit produit ? Si le composant n'entre pas en contact direct avec le circuit produit, il est exclu du champ d'application de la norme. En revanche, s'il y a un contact direct, le composant est inclus dans le champ d'application et nous devons passer à l'étape suivante.
- 3) Existe-t-il un composant sur site déjà qualifié (comparateur) pour son utilisation ? Si un composant similaire et déjà qualifié est disponible, cela facilite l'évaluation des risques. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de fournir des tests supplémentaires pour caractériser le composant. Le concept de comparateur permet d'établir une référence avec le composant déjà qualifié. Cependant, si aucun comparateur n'est disponible, il est nécessaire de procéder à une évaluation des risques afin de déterminer les tests nécessaires.

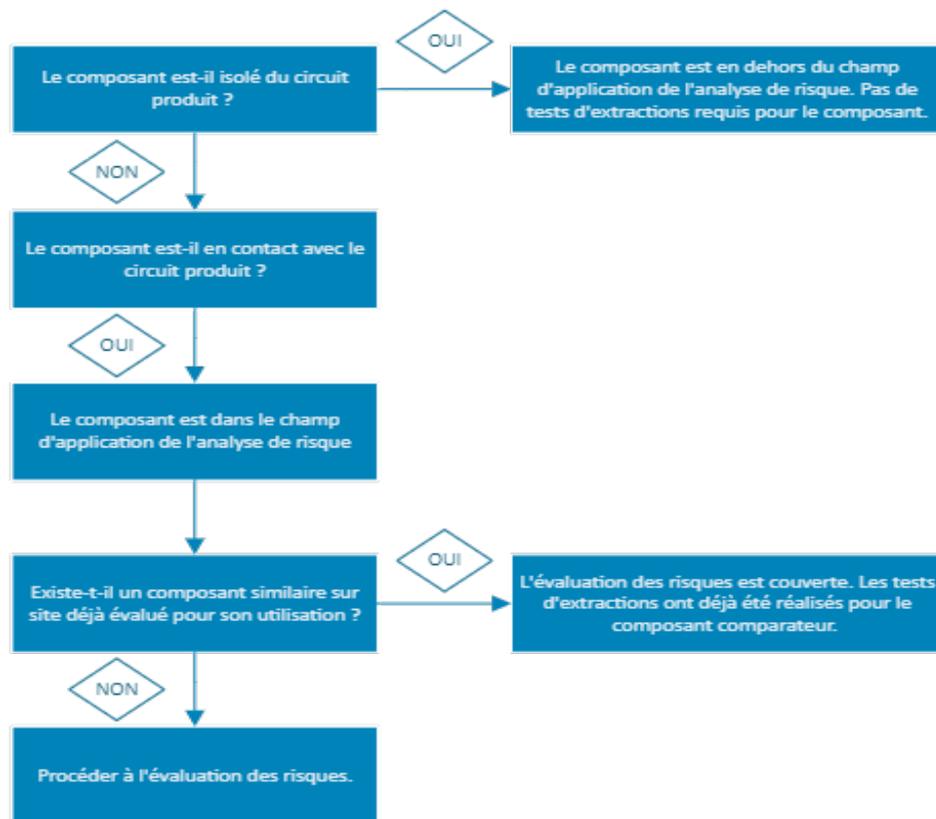


Figure 28 : Logigramme pour l'évaluation initiale d'un composant issu de l'USP 665

En suivant cette approche méthodique, l'évaluation initiale peut être réalisée conformément aux directives de l'USP <665>. Cela permet d'identifier rapidement si un contact direct existe entre le composant et le circuit produit, et de déterminer les mesures à prendre pour garantir la qualité et l'intégrité des formulations médicamenteuses tout au long du processus de fabrication. Cette évaluation a aussi pour objectif de démontrer grâce à des outils de comparaison, une équivalence entre le composant étudié et d'autres déjà implémentés et pour lesquels la caractérisation des extractibles et des relargables est déjà établie. Dans le cas d'une équivalence avérée, les données déjà générées sont utilisables. En revanche, l'inverse imposera de réaliser une analyse de risque pour déterminer la criticité et les actions à mettre en place pour caractériser les extractibles et relargables.

#### 5.2.2.1 Concept de composant comparateur

On peut considérer qu'un composant est équivalent à son comparateur si les critères suivants sont respectés :

- Le composant est constitué du même matériau que son comparateur.
- Le design du composant est équivalent à celui du comparateur.

- Le composant effectue les mêmes fonctions que son comparateur lors de la fabrication du produit.
- Le composant détient la même condition d'utilisation que le comparateur.
- Le traitement préalable à l'utilisation du composant tel que la méthode de stérilisation, de rinçage est effectué de la même manière que pour le comparateur par le fournisseur.
- Le composant est utilisé pour produire le même type de médicament que le comparateur.
- Le médicament fabriqué à l'aide de ce composant est administré par la même voie d'administration et dans le même dosage que le comparateur

Il est important de noter que si le composant répond à ces sept critères, il est considéré comme équivalent pour son utilisation. L'équivalence est établie sur la base de fortes similitudes entre le composant et le comparateur, ce qui signifie que les différences mineures entre eux sont suffisamment insignifiantes pour que les substances relarguées par le composant soient les mêmes que celles du comparateur. Dans le cas d'une équivalence avérée, les données déjà générées sont utilisables. En revanche, l'inverse imposera de réaliser une analyse de risques pour déterminer la criticité et les actions à mettre en place pour caractériser les extractibles et relargables.

### 5.2.3 Évaluation du risque

#### 5.2.3.1 *Collecte des données sur les composants présents dans le circuit de fabrication de la formulation médicamenteuse*

Les composants présents dans le circuit de fabrication, en contact direct avec la formulation médicamenteuse et qui n'ont pas de comparateurs validés par le site industriel doivent faire l'objet d'une évaluation. La collecte des données sur ces composants peut être effectuée en suivant les étapes suivantes :

- Description du procédé de fabrication : Permet d'identifier et de répertorier tous les composants du procédé de fabrication en contact direct avec la formulation médicamenteuse. Cette information peut être obtenue à partir de la qualification initiale des équipements, en se référant aux surfaces en contact produit et à la liste des équipements concernés ainsi qu'aux schémas Piping & Instrumentation diagram (PID) du procédé en question.
- Information à collecter pour chaque composant :
  - L'équipement auquel le composant est associé (Ex : Cuve).
  - Le type de composant en contact (Ex : Membrane de valve).
  - L'étape spécifique du procédé à laquelle le composant est lié (Ex : Transfert, Stockage).
  - La nature du composant (Ex : Silicone, PTFE, EPDM, PP, PVDF, PE).

- La référence GMAO (Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur) composant qui correspond au numéro d'identification en interne.
- La surface potentielle en contact produit en mm<sup>2</sup>.
- Les certificats de biocompatibilité et de conformité des matériaux disponible (Exemples : Classe VI (chapitre USP <87> ou <88>), 21 CFR 177.1550, 21 CFR 177.2600).
- La disponibilité d'études sur les extractibles et les relargables concernant ce composant.

L'utilisation d'un formulaire Excel afin de regrouper les données relatives à chaque composant permet de centraliser les informations collectées pour chaque composant, facilitant ainsi l'évaluation des risques associés.

**Tableau 9 : Exemple de liste de composants en contact produit pour un process donné**

Equipement <i>Equipment</i>	Description du composant <i>Component description</i>	Etape du process <i>Process stage</i>	Matériel de construction du composant <i>Component construction material</i>	Référence (Code article maximo ou AGX) <i>Reference (Maximo article or AGX)</i>	Surface de contact produit (mm <sup>2</sup> ) <i>Product contact surface (mm<sup>2</sup>)</i>	Certificats <i>Certificates</i>
<i>Example : Compounding C26</i>	<i>Gasket of the top of tank</i>	<i>Compounding = 5h</i>	<i>Silicone</i>	<i>57</i>	<i>11470</i>	<i>21 CFR 177.2600, Bfr IX, XV ; USP class VI Chap 88, Biocompatibility ISO 10993</i>

Pour recueillir des données sur chaque étape du procédé de fabrication, il est nécessaire de s'appuyer sur différentes sources d'informations. Tout d'abord, les PID peuvent être utilisés pour comprendre la configuration et les différents composants qui constituent un procédé de fabrication. Ensuite, des observations en ZAC permettent d'obtenir des informations pratiques sur les process en cours. De plus, les procédures internes établies pour chaque étape fournissent des instructions détaillées sur les opérations à effectuer. En outre, pour obtenir des données spécifiques sur un procédé particulier, des documents internes à l'industrie pharmaceutique fabricant la formulation pharmaceutique peuvent être utilisés. Ces documents peuvent décrire la formulation pharmaceutique et le procédé de fabrication utilisé depuis la réception des matières premières jusqu'aux études de stabilité du médicament, ainsi que toutes les analyses chimiques et microbiologiques requises pour les matières premières et la forme finie de la formulation. Ils listent et décrivent l'état de validation de l'équipement utilisé pour les lots (équipement de préparation, machine de remplissage, ligne de conditionnement, utilités), ainsi que les analyses à effectuer avant et pendant ces lots conformément aux règles des BPF. On y trouve aussi toute la documentation de production nécessaire pour fabriquer les lots et toutes les autres activités nécessaires dans le cadre d'un projet.

Concernant les informations nécessaires sur les matériaux auprès des fournisseurs, des démarches doivent être entreprises pour obtenir des fiches techniques et certificats matières détaillés. Une solution alternative peut être d'effectuer des recherches bibliographiques approfondies et explorer

les textes réglementaires pertinents tels que celui de la Ph. Eur, de l'USP, de la JP, permettant d'obtenir des informations essentielles pour définir le paramètre lié aux matériaux utilisés et trouver des informations complémentaires sur les tests d'extractions effectués en fonction du matériau.

En combinant ces deux approches, à savoir les démarches auprès des fournisseurs et les recherches dans les textes réglementaires, nous avons rassemblé les données nécessaires pour avancer dans la conception d'une analyse de risque. Cette approche multidimensionnelle permet de contourner les obstacles rencontrés initialement concernant la définition des critères d'évaluation composition des composants. En reliant toutes ces sources, il est possible de collecter des données complètes et fiables pour analyser et évaluer les risques associés à chaque étape du procédé de fabrication.

#### *5.2.3.2 Les paramètres de l'évaluation du risque*

L'évaluation des risques repose sur 4 paramètres. Ces paramètres réfèrent aux textes réglementaires de l'USP <665> et <1665>, qui traitent spécifiquement du risque de relargage inconnu par un composant. Les paramètres pris en considération sont les suivant :

##### Les « Caractéristiques de la formulation médicamenteuse »

- Composition chimique : Notamment les solvants organiques (tels que le Polyéthylène Glycol à concentration élevée et les alcools utilisés pour l'extraction de molécules organiques) et les surfactants tels que le Polysorbate 80 qui peuvent favoriser la migration de substances relargables du composant vers le circuit produit.
- Le pH : les valeurs de pH extrêmes (pH<3 et pH>9) peuvent favoriser les phénomènes de migration des substances relargables.

##### La « Capacité de relargage du composant »

- La nature du composant
  - Les polymères amorphes ont une sensibilité d'extraction supérieure aux polymères cristallins.
  - Les méthodes de stérilisations, et l'autoclavage des composants peuvent augmenter le risque de trouver des substances relargables dans le circuit produit.
  - Le pourcentage d'additifs : plus le pourcentage dans un matériau plastique est élevé, plus le risque de trouver des extractibles dans le médicament est important.
  - Les adhésifs : augmentent le risque de trouver des relargables durant le procédé de fabrication.

La « Durée de contact »

- Temps de contact court (un temps de contact n'excédant pas quelques minutes représente en général un risque faible).
- Temps de contacts longs (plusieurs heures ou jours, par exemple les cuves de stockages) : sont à évaluer en fonction des formulations des solutions.

La « Température de contact »

- L'ampleur du relargage augmente lorsque la température augmente.

En prenant en compte ces paramètres, une évaluation approfondie du risque de relargage par le composant est possible.

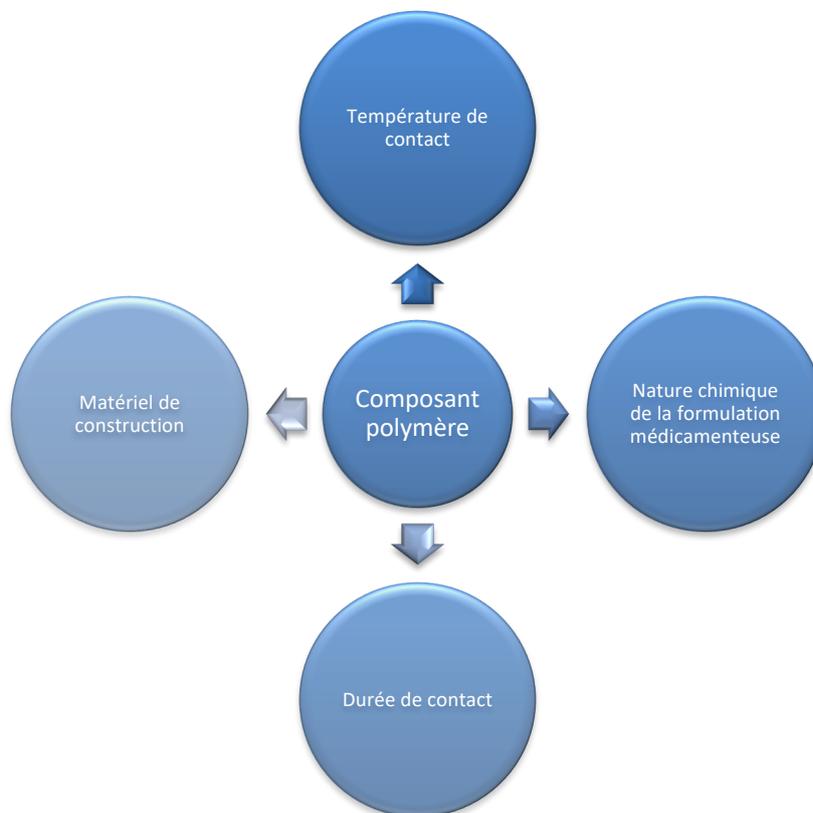


Figure 29 : Influence des 4 paramètres sur le composant polymère

5.2.3.3 Cotation des paramètres pour chaque composant selon les données recueillies

Chaque paramètre est évalué séparément et un niveau de risque lui est attribué. Les paramètres de l'analyse de risque seront notés (par les valeurs 1, 2, 3) en fonction de leur niveau de risque (faible, modéré, élevé) :

- Le **niveau 1** de la cotation correspond au niveau de risque **faible**
- Le **niveau 2** de la cotation correspond au niveau de risque **modéré**
- Le **niveau 3** de la cotation correspond au niveau de risque **élevé**

Il est important de noter que le score final du paramètre est déterminé par le niveau le plus élevé parmi les différents sous-paramètres. Par exemple, si la composition de la formulation médicamenteuse contient 2% de solvants organiques, 0,4% de surfactants et un pH compris entre 3 et 9, alors le score de ce paramètre sera de niveau 2 et non de niveau 1. Cette approche garantit une évaluation précise du risque global du médicament en prenant en compte le niveau le plus élevé parmi les différents paramètres.

#### 5.2.3.3.1 Composition de la formulation médicamenteuse

Les termes « **aqueux** », « **assez organique** » et « **très organique** » comme indiqué dans le tableau suivant sont basés sur l'exemple d'analyse de risque mentionné dans l'USP <1665> :

**Tableau 10 : Composition chimique de la formulation médicamenteuse– caractéristiques données dans l'USP 1665**

Composition de la formulation	Niveau de risque		
	Faible (Niveau 1)	Modéré (Niveau 2)	Elevé (Niveau 3)
<b>Solvants organiques</b>	< 5% par volume	]5-40]% par volume	>40% par volume
<b>Surfactants</b>	≤0, 1% par volume	]0,1-0,5]% par volume	>0,5% par volume
<b>pH</b>	3 ≤ pH ≤ 9	N/A	pH extrême (pH <3 or pH > 9)

#### 5.2.3.3.2 Nature du composant

Des recherches approfondies ont été entreprises pour définir un critère plus systématique sur la nature des matériaux. Et des défis ont émergé lors de la définition des critères relatifs à la nature du composant. Selon l'USP <1665>, ce critère est défini en fonction de la quantité d'additifs et d'adhésifs présents dans chaque composant. Malheureusement, ces informations ne sont pas nécessairement obtenues systématiquement auprès des fournisseurs. La démarche ci-dessous complètera les informations recueillies auprès des fournisseurs, lorsque celles-ci sont disponibles.

La capacité de relargage d'un matériau polymère dépend étroitement de sa morphologie. En effet, la diffusion dépend de la présence de microcavités ou de vides dans la phase amorphe des polymères semi-cristallins, ce qui entraîne le déplacement des molécules piégées dans ces espaces. La cristallinité

réduit la mobilité des chaînes en rapprochant les liaisons des chaînes amorphes des cristallites. En effet, la cristallinité limite l'accès aux zones amorphes et allonge le parcours de diffusion. C'est pourquoi la phase cristalline agit comme une barrière imperméable à la diffusion (69,116).

Il a été déduit que contrairement à la phase amorphe, la phase cristalline est considérée comme imperméable à toute diffusion, ce qui la rend totalement insoluble. Dans le cas des polymères semi-cristallins, les sites cristallins constituent une barrière qui résiste à la migration. Par exemple, les substances migrantes telles que les additifs se solubilisent dans la partie amorphe mais restent insolubles dans la partie cristalline. Ainsi, la présence d'une structure cristalline réduit le risque d'extractibles et de relargage par rapport à une structure amorphe qui ne contrôle pas les effets de migration. Il est donc plus probable de rencontrer des contaminations physico-chimiques avec des polymères amorphes qu'avec des polymères cristallins.

De plus, l'impact du traitement des matériaux, notamment la stérilisation, sur la dégradation du plastique et de ses additifs a été étudié. Cette analyse révèle une augmentation du risque de présence d'extractibles. Ce risque est particulièrement élevé dans le cas d'un système à usage unique (SUS) tel que les filtres, car ces composants ne sont pas rincés après les traitements, ce qui laisse une possibilité significative de substances relargables dans le procédé de fabrication. Cependant, ce risque est réduit dans le cas d'une stérilisation d'un composant qui n'est pas à usage unique. Les rinçages successifs du composant après utilisation ainsi que la stérilisation à la vapeur permettent d'éliminer et d'épuiser le potentiel de substances relargables. Ces différentes recherches ont été synthétisées et ont permis de classer les différents matériaux dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Sensibilité à l'extraction du composant définie à l'aide d'une étude des matériaux et de l'USP 1665

Nature du composant	Type de polymère	Traitements de stérilisation*
<b>Risque faible (Niveau 1)</b>	Plastique rigide à haute performance (PEEK)	Tous les <b>systèmes</b> qui ne sont pas à usage unique ou qui subissent un rinçage après stérilisation
<b>Risque modéré (Niveau 2)</b>	Polymères semi-cristallins (PP, PVDF, PE, PTFE)	N/A
<b>Risque élevé (Niveau 3)</b>	Polymères amorphes (Silicone, EPDM)	Tous les <b>systèmes</b> à usage unique stérilisés* et non rincés avant utilisation

\*Concerne uniquement : SUS de stockage, SUS de transfert, filtres.

Ainsi, en utilisant une échelle de criticité, nous pouvons attribuer des niveaux de risque à chaque mode de défaillance.

#### 5.2.3.3.3 Durée de contact

A partir des observations et des données recueillies, il a été noté que plus la durée de contact entre le composant et la formulation médicamenteuse est longue, plus l'ampleur du relargage augmente. Les durées de contact entre les composants ou systèmes et les procédés de fabrication ont été établies et la dimension de la durée de contact a été divisée en trois niveaux :

- **Court terme** ( $\leq 24$ h\*, niveau 1) : cette catégorie englobe les cas où une formulation médicamenteuse est transférée à travers des éléments tels que les tuyaux, les membranes, les joints, avec une durée de contact ne dépassant pas 24 heures.
- **Moyen terme** ([24h-7 jours] \*, niveau 2) : elle s'applique principalement aux opérations de préparation réalisée dans une cuve, caractérisée par une durée de contact allant de 24 heures à 7 jours.
- **Long terme** ( $> 7$  jours\*, niveau 3) : cette classification est destinée aux situations où la formulation médicamenteuse est entreposée dans une cuve pendant une période excédant 7 jours.

\* Les durées de contact ci-dessus sont définies selon les exigences de l'USP <1665>.

#### 5.2.3.3.4 Température de contact

Suite à l'analyse effectuée et comme indiqué dans la norme, nous observons une corrélation entre l'augmentation de la température et l'augmentation de l'ampleur du relargage. Afin de prendre en considération les variations de températures lors de l'utilisation des composants, une classification en trois niveaux a été élaborée (critère à adapter aux procédés en vigueur du site de fabrication) :

- **Bas** ( $< 40^{\circ}\text{C}$ , niveau 1) : Cette catégorie correspond aux situations où la formulation médicamenteuse est stockée dans une cuve ou fabriquée à température ambiante.
- **Modéré** ([40;100] $^{\circ}\text{C}$ , niveau 2) : Elle englobe les procédés de fabrications à une température supérieure à la température ambiante, telle que l'incorporation à chaud.
- **Élevée** ( $> 100^{\circ}\text{C}$ , niveau 3) : Cette catégorie est associée à la stérilisation de la formulation médicamenteuse dans une cuve, impliquant une température de stérilisation de  $130^{\circ}\text{C}$ .

La définition des plages de températures de contact mentionnées précédemment a été élaborée en tenant compte des différents procédés de fabrication tels que l'incorporation à chaud, l'incorporation à froid, et la stérilisation. Ainsi, plus la température de contact est élevée, plus ce paramètre est considéré

comme un facteur influent sur le risque d'extraction d'impuretés dans le médicament. Dans cette optique, la stérilisation de la formulation médicamenteuse dans une cuve, en raison de la température de contact la plus élevée, présente le niveau de risque le plus élevé en termes de relargage de substances.

#### *5.2.3.4 Combinaison des valeurs obtenues pour chaque paramètre individuels et définition de la séquence de paramètre*

L'évaluation des composants a été effectuée en fonction des quatre paramètres. Les niveaux de 1, 2 ou 3 ont été attribués à chaque paramètre suite à cette évaluation. Pour les paramètres comportant plusieurs conditions, la valeur la plus défavorable a été considérée comme la référence pour la note finale. Cela signifie que la valeur utilisée pour évaluer le risque est celle qui entraîne le plus grand danger de relargage de substances.

Une fois que les niveaux de risque pour chaque paramètre ont été déterminés, ces valeurs ont été combinées pour former une séquence de paramètres. Cette combinaison des valeurs permet d'obtenir une vision globale des risques associés à l'ensemble du processus ou du système analysé.

Une séquence de risque numérique est générée en fonction de ces attributions. Par exemple, un composant évalué comme présentant un risque élevé dans les quatre paramètres aura une séquence de risque de 3333. Les séquences de risque sont données dans l'ordre des valeurs décroissantes. Les séquences de risque 3212 et 3221, bien qu'elles reflètent des profils de risque différents, sont attribuées au même niveau de caractérisation et seront exprimées par 3221 afin de simplifier l'établissement du niveau de caractérisation.

#### *5.2.3.5 Association de la séquence de paramètres à un niveau de caractérisation*

Dans l'USP <1665>, un tableau établit un lien entre la séquence de paramètre et le niveau de caractérisation. Ce tableau fournit une référence claire pour déterminer le niveau de caractérisation en fonction de la séquence de risque attribuée aux paramètres évalués. La séquence de risque, générée conformément aux attributions mentionnées précédemment, est utilisée pour identifier le niveau de caractérisation correspondant dans le tableau. Ainsi, en se référant à ce tableau dans l'USP <1665>, il est possible de déterminer le niveau de caractérisation global du processus ou du système analysé en fonction de la séquence de paramètres évalués.

Tableau 12 : Lien entre la séquence de paramètre et le niveau de caractérisation selon l'USP 1665

SI...	ET...	Le niveau de caractérisation est...
<b>Quatre paramètres de la séquence ont un niveau 3</b>	Non applicable car tous les paramètres ont un niveau 3 (3333)	<b>Niveau C</b>
<b>Trois paramètres de la séquence ont un niveau 3</b>	L'autre paramètre a un niveau 2 (3332)	<b>Niveau C</b>
	L'autre paramètre a un niveau 1 (3331)	<b>Niveau C</b>
<b>Deux paramètres de la séquence ont un niveau 3</b>	Les 2 autres paramètres ont un niveau 2 (3322)	<b>Niveau C</b>
	Un paramètre a un niveau 2 (3321)	<b>Niveau B</b> <b>Niveau C (a, b)</b>
	Les deux autres paramètres ont un niveau 1 (3311)	<b>Niveau A</b> <b>Niveau B (b, c)</b>
<b>Un paramètre de la séquence a un niveau 3</b>	Tous les autres paramètres ont un niveau 2 (3222)	<b>Niveau B</b>
	Un paramètre a un niveau 1 (3221)	<b>Niveau B</b>
	Deux paramètres ont un niveau 1 (3211)	<b>Niveau A</b> <b>Niveau B (b, c)</b>
	Tous les autres paramètres ont un niveau 1 (3111)	<b>Niveau A</b>
<b>Aucun paramètre de la séquence dispose d'un niveau 3</b>	Tous les paramètres ont un niveau 2 (2222)	<b>Niveau B</b>
	Les paramètres n'ont pas tous un niveau 2 (2221, 2211, 2111, 1111)	<b>Niveau A</b>

a. Si les paramètres « température de contact », ou « durée de contact » ou « composition de la formulation médicamenteuse » détiennent un niveau 2, augmenter la caractérisation au niveau C, sinon laisser au niveau de caractérisation B.

b. Si les paramètres « température », « composition de la formulation médicamenteuse », ou « durée de contact » ont une plus grande influence que la « nature du composant » attribuer ce niveau de caractérisation.

c. Si un des niveaux 1 est attribué à la « nature du composant », donner un niveau de caractérisation A, sinon attribuer un niveau B.

#### 5.2.3.6 Utilisation des facteurs permettant de réduire le niveau de caractérisation final

Pour les composants présentant un risque élevé, la première étape consiste à évaluer si ce niveau peut être diminué à un niveau modéré (pour le niveau élevé) ou faible (pour le niveau modéré) en utilisant

des facteurs qui permettent de réduire le niveau de caractérisation. Cette étape d'évaluation permet de réduire le niveau de caractérisation final.

Par exemple, dans le cas où les substances relargables d'un composant sont éliminées du processus par une étape de purification après le relargage, elles ne peuvent pas affecter la qualité du médicament car elles auront été éliminées.

Les stratégies visant à minimiser la présence d'extractibles et de relargables tout au long du procédé de fabrication sont communément appelées les étapes d'élimination ou "clearance" en anglais. Ces étapes ont pour objectif de réduire ou d'éliminer les impuretés de la formulation médicamenteuse. Il est essentiel de noter que chaque étape du procédé de fabrication a le potentiel d'agir comme une étape d'élimination. Les normes USP <665> et <1665> reconnaissent l'importance des étapes d'élimination dans l'évaluation du risque lié aux matériaux. Parmi les exemples d'étapes d'élimination figurent l'extraction à l'huile, où les relargables lipophiles sont piégés dans la phase huileuse, qui est ensuite éliminée. De même, la chromatographie d'affinité permet à la substance active de se lier à la résine, et elle est ensuite éluée avec une nouvelle solution tampon, favorisant ainsi le remplacement de la solution tampon de formulation. L'ultrafiltration et la diafiltration sont d'autres étapes d'éliminations couramment utilisées pour réduire la présence d'extractibles et de relargables. Ainsi, le risque le plus élevé de relargables se produit vers la fin du processus de fabrication, après la dernière diafiltration, où les relargables accumulés restent dans la formulation médicamenteuse et ne peuvent plus être éliminés.

De plus, l'impact d'une formule administrée par voie orale ou topique utilisée dans un traitement aigu sera moins toxique pour le patient qu'une forme galénique administrée par voie ophtalmique et utilisée dans un traitement chronique.

Par conséquent, les facteurs atténuants de dilution et les facteurs atténuants cliniques doivent être pris en compte lors de l'établissement du niveau de caractérisation du composant.

- Etape 1 : Déterminer si un facteur de dilution est applicable ou non

Certaines étapes du procédé peuvent contribuer à réduire la concentration des substances relargables en les diluant. Par exemple, l'ajout d'eau pour un volume final déterminé. Dans de telles circonstances, les substances relargables d'un composant seront plus concentrées dans le premier flux de la formulation médicamenteuse et moins concentrées après dilution. Si ce premier flux chargé en substances relargables est dilué dans l'ensemble de la formulation médicamenteuse grâce à une opération de dilution, la quantité de substances relargables attendue sera moins critique que si le premier flux est utilisé tel quel en production. La quantité de substances relargables est diluée dans le volume total de la formulation

médicamenteuse, ce qui atténue leur danger. Une valeur de 1 peut être attribuée si l'effet de la dilution est significatif.

- Etape 2 : Déterminer si un facteur d'utilisation clinique est applicable ou non

Les facteurs à prendre en compte incluent la formulation, la durée de l'utilisation clinique et le dosage quotidien.

- A) Si la formulation est liquide et est destinée à la voie orale (ne contenant pas d'agents tensioactifs, de co-solvants (tels que des alcools) ou d'autres agents solubilisant) ou un topique (semi-solide), utiliser le facteur (facteur atténuant = 1).
- B) Si la durée d'utilisation clinique est < 7 jours, utiliser le facteur (facteur atténuant = 1).
- C) Si le volume de la dose quotidienne est <10 ml, utiliser le facteur (facteur atténuant = 1).
- D) Si aucune des propositions ci-dessus n'est applicable, il n'y a pas de facteurs d'utilisation clinique pour réduire le niveau de caractérisation final.

Après avoir pris en compte les étapes précédentes, nous arrivons à l'étape 3 :

- Etape 3 : Somme des facteurs de l'étape 1 et 2

Les facteurs permettant de réduire le niveau de caractérisation obtenus en tenant compte des exigences A-B-C ne sont pas additifs. La valeur maximale que peut atteindre un facteur en raison de l'utilisation clinique est 1. Ainsi, les valeurs possibles de cette somme sont 0, 1 et 2 lorsque l'on y ajoute le facteur de dilution.

- Si la somme = 0, il n'y a pas d'ajustement du niveau de caractérisation.
- Si la somme = 1, alors le niveau de caractérisation établi par les autres paramètres est réduit d'un niveau (par ex, le niveau B est réduit au niveau A ou le niveau C est réduit au niveau B)
- Si la somme = 2, alors le niveau de caractérisation A est applicable en toutes circonstances.

Ces valeurs permettent de déterminer les ajustements nécessaires pour le niveau de caractérisation en tenant compte de plusieurs facteurs influents.

#### *5.2.3.7 Définition du niveau de caractérisation final*

Une fois que le niveau de caractérisation pour chaque composant a été réduit, différentes extractions chimiques et tests chimiques sont attribués. Chaque niveau de caractérisation est associé à une extraction chimique spécifique et à un test chimique correspondant. Les résultats obtenus à partir de ces analyses contribuent à évaluer le niveau de caractérisation final de chaque composant. Le tableau ci-dessous présente les données d'analyses pour chaque niveau :

Tableau 13 : Différents tests chimiques/réactivité, extractions et certificats matières associées aux différents niveaux de risque

Niveau de caractérisation	Solutions d'extractions*	Tests chimiques sur les extraits*
Faible : A	50/50 ethanol-eau = Solution d'extraction "worst case" (solution C1)	NVR, absorbance UV
Modéré : B	50/50 ethanol-eau = Solution d'extraction "worst case" (solution C1)	Tests chimiques effectués pour un risque faible et Profilage des extractibles
Elevé : C	1. 0,2M KCl, pH 3 (solution C2) 2. 0,1M d'hydrogénophosphate disodique, pH 10 (solution C3) 3. 50/50 ethanol-eau (solution C1)	Tests chimiques effectués pour un risque faible, Profilage des extractibles et Extraction d'éléments (si jugé approprié)

\*essais d'extractions et tests chimiques référencé dans l'USP 665

#### 5.2.3.8 Gestion du niveau de caractérisation final évalué

En fonction du niveau de caractérisation identifié, le tableau précédent présente le type d'étude à mettre en place, c'est-à-dire les différents tests d'extractions et chimiques à réaliser :

- Si l'évaluation du niveau final est faible, un test d'extraction 50/50 éthanol/eau ainsi qu'un test NVR, et absorbance UV sur les extraits suffisent.
- Pour les composants à niveau modéré (nécessitant une évaluation étendue des données de biocompatibilité selon USP <87 et <88> ainsi que les additifs utilisés) ou élevé (étude complète des extractibles à réaliser) différents solvants d'extractions ainsi qu'une étude d'extractibles, tests chimiques NVR et d'absorbance UV sur les extraits sont nécessaires.

Les certificats de biocompatibilité certifient qu'un matériau est compatible avec un tissu vivant ou un système vivant en ne provoquant aucune réaction ou rejet immunologique. Les matériaux du composant sont généralement testés pour leur réactivité biologique conformément à l'USP <87> (in vitro) (34) et/ou à l'USP <88> (in vivo). Les tests in vivo sont également exprimés en termes de classes de polymères USP I-VI. Les matériaux polymères doivent être conformes à l'USP <87>. Si le test de l'USP <87> échoue, des tests in vivo sont nécessaires. La biocompatibilité est un indicateur de la sécurité d'un matériau. Cependant, un matériau biocompatible n'est pas nécessairement chimiquement sûr. Certains effets toxiques ne peuvent pas être enregistrés au cours des séries de tests. Par conséquent, la

réactivité biologique selon l'USP <87> et l'USP <88> ne remplace pas l'évaluation des extractibles/relargables des matériaux de transformation polymères et des emballages primaires.

Pour chaque composant évalué, voici les actions à entreprendre :

- Si le fournisseur fournit des documents d'analyse de l'étude des extractibles, la première action consiste à les analyser et à évaluer si les conditions de réalisation de cette étude sont représentatives des conditions d'utilisation en production. Les études sont considérées exploitables si elles couvrent les conditions opératoires, même avec des facteurs plus contraignants que les conditions réelles (température, temps de contact) et si elles sont réalisées avec un solvant d'extraction représentatif de la formulation médicamenteuse ayant des propriétés physico chimiques proches (organique, basique, acide)
- Si nécessaire, lorsque les documents fournis par le fournisseur ne sont pas suffisants, une étude des extractibles doit faire l'objet d'une demande auprès du fournisseur ou être sous traitées à une entreprise compétente. Dans tous les cas, la sélection des solvant d'extractions sera réalisée en conformité avec les exigences de l'USP <665>.

## 6. CONCLUSION

À travers les différents chapitres abordés lors de cette thèse, nous avons pu constater l'importance de la prise en compte des phénomènes d'extractibles et de relargables associés aux formes médicamenteuses. Diverses études ont prouvé depuis fort longtemps l'impact potentiel de ces substances sur la santé du patient (DEHP, BPA). La prise de conscience progressive des ces phénomènes et l'évolution des techniques analytiques de détection permettent aujourd'hui aux industriels d'évaluer ce risque.

Les réglementations américaines et européennes jouent un rôle essentiel dans l'encadrement de l'innocuité des composants d'un équipement de production. Bien qu'il s'agisse de notions déjà présentes dans les textes réglementaires de la FDA et des GMP, force de constater que ces notions demeurent relativement générales, se concentrant principalement sur la prévention de l'adultération des médicaments, sans approfondir davantage la question des extractibles et des relargables. Les réglementations énoncent des exigences (voici l'attendu). D'autres textes vont plus loin en proposant des méthodologies spécifiques pour aborder ces questions, définissant des stratégies d'analyse à adopter (comment s'y prendre). Dans ce contexte, cette thèse a clairement démontré l'apport fondamental de l'USP <665> et <1665> dans la gestion des extractibles et relargables au sein de l'industrie pharmaceutique. Contrairement à la pratique antérieure, où les objectifs étaient définis sans indications précises sur les méthodes à suivre, l'USP <665> et surtout l'USP <1665> comblent ce vide en fournissant aux industriels des moyens basés sur le risque pour évaluer l'impact de la présence de ces composés indésirables dans les médicaments. Il a été souligné que grâce à une approche rigoureuse basée sur les références réglementaires telles que l'USP, des paramètres clés ont été définis pour évaluer de manière objective le risque de relargage. Cette méthodologie a permis de prendre en compte les particularités des procédés de fabrication et d'établir des critères scientifiques pour caractériser les substances relargables. Il est mis en lumière que la sélection des matériaux d'un circuit de fabrication revêt une importance capitale pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments. Il est crucial de choisir judicieusement les matériaux en fonction de leurs propriétés intrinsèques et de leur comportement lors du processus de fabrication (utilisation de silicones à catalyse platine plutôt que de catalyse peroxyde).

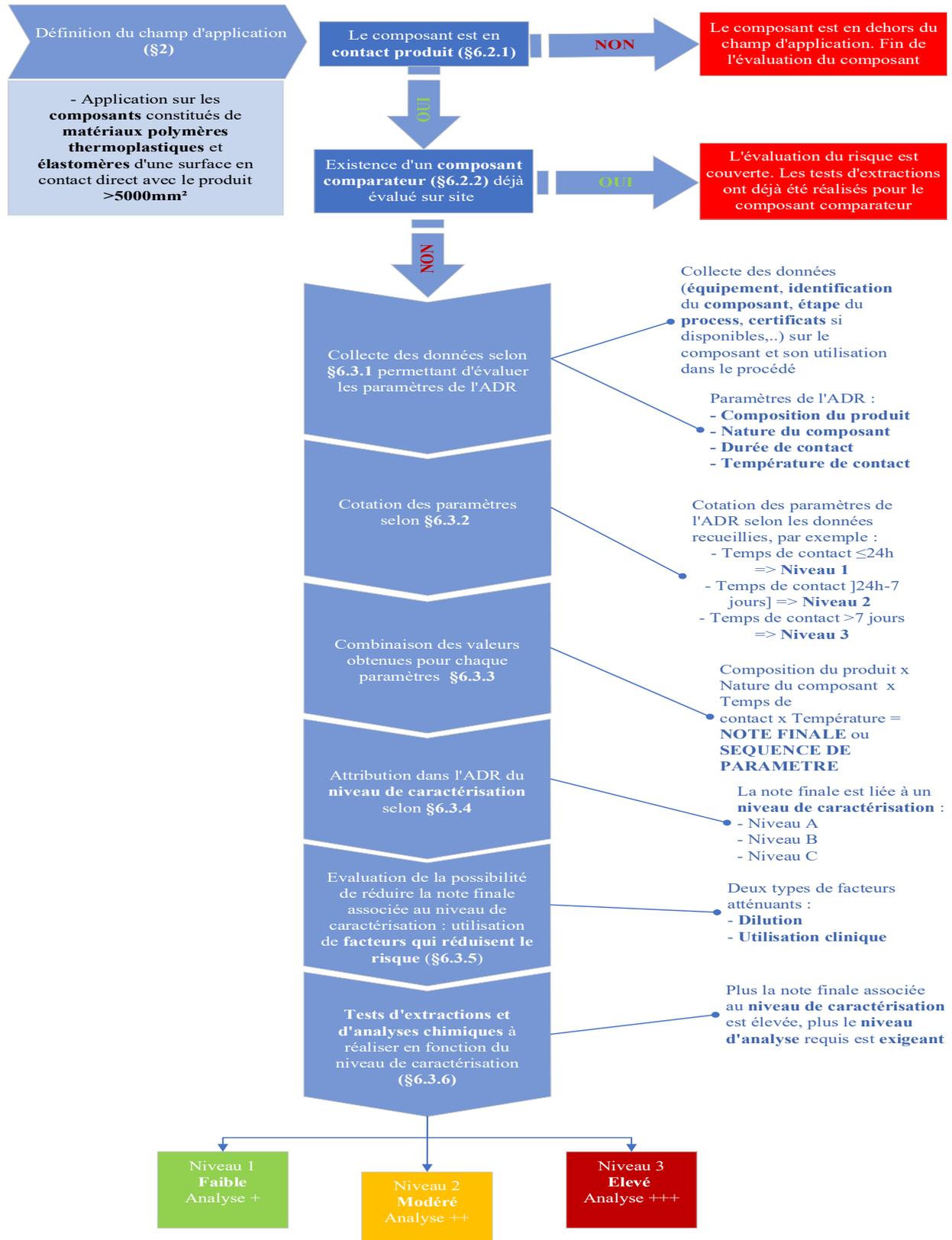
Idéalement, les fournisseurs devraient mettre à disposition des informations complètes, telles que les profils d'extractibles et la cartographie des surfaces en contact avec les formulations médicamenteuses pour chaque composant fourni aux utilisateurs finaux. Cependant, dans la pratique, il est fréquent encore aujourd'hui que les industriels se heurtent à l'absence de ces informations de la part des fournisseurs, ce qui constitue un challenge pour la standardisation des interactions et des responsabilités entre les fournisseurs et les utilisateurs finaux. Il est impératif de poursuivre ces efforts

visant à améliorer la communication et la coopération entre les différentes parties prenantes de manière à garantir une gestion efficace des extractibles et relargables, et ainsi contribuer à la qualité et à la sécurité des composants.

Pour finir, cette thèse met en exergue que la gestion adéquate des extractibles et des relargables au sein des équipements de production pharmaceutique est un élément critique de l'assurance qualité et de la sécurité des patients. Une approche fondée sur l'évaluation des risques est incontournable pour l'identification, l'évaluation et la minimisation de ces risques. Les conclusions de cette recherche ont des implications majeures pour l'industrie pharmaceutique et mettent en lumière la nécessité d'une vigilance constante dans ce domaine pour garantir la sécurité et la qualité des médicaments. Cependant, il est également important de relever que les enjeux liés aux extractibles et relargables ne se limitent pas uniquement à l'industrie pharmaceutique. Ces préoccupations peuvent également être pertinentes dans d'autres secteurs, y compris l'industrie agroalimentaire. Cependant, en ce qui concerne les extractibles et les relargables dans ce domaine, les réglementations sont moins spécifiques et plus axées sur des aspects tels que la migration des matériaux d'emballage en contact avec les aliments, la conformité aux normes de sécurité alimentaire, la gestion des additifs alimentaires, et la diminution de la migration de composés indésirables et non pas sur la migration de composés liés aux équipements de production. Cette ouverture souligne la nécessité d'une collaboration continue entre les différentes industries afin de partager les bonnes pratiques de gestion des risques liés aux extractibles et relargables, et de rechercher des solutions continues. Ainsi ce manuscrit contribue à éclairer un sujet d'importance croissante et suggère que la gestion des extractibles et des relargables est un domaine transversal qui mérite une attention continue et une coopération intersectorielle pour garantir la sécurité, la qualité des produits médicamenteux et agro-alimentaires, impactant directement la vie et la santé des consommateurs.

# ANNEXES

## Annexe 1 :



## Annexe 2

N° Number	Equipment Équipement	Description du composant Component description	Etape du process Process stage	Matériau de construction du composant Component construction material	Référence (Code article maximo ou AGX) Reference (Maximo article or AGX)	Surface de contact produit (mm²) Product contact surface (mm²)	Certificats Certificates	Analyse de risque Risk analysis																			
								Composition du produit Product composition				Nature du composant Component nature				Température de contact Temperature		Durée de contact Duration									
								Solvants organiques Organic solvents	Surfactants Surfactant	pH pH	Niveau Score	Traitement de stérilisation Sterilization treatment	Nature du polymère Polymer nature	Niveau Level	Température Temperature	Niveau Level	Durée Duration	Niveau Level	Combinaison Combination	Niveau de caractérisation Characterization level	Facteurs réduisant le risque Mitigating factors	Niveau de caractérisation final Final characterization level					
N/A	Exemple : Compounding C26	Gasket of the top of tank	Compounding = 5h	Silicone	57	11470	21 CFR 177.2600, BfI IX, XV ; USP class VI Chap 88, Biocompatibility ISO 10993	Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Amorphous	3	3	20-55°C	2	≤ 24h	1	3211	B	2	A
1	Compounding C26	Gasket of the top of tank	Compounding = 5h	Silicone	57	11470	21 CFR 177.2600, BfI IX, XV ; USP class VI Chap 88, Biocompatibility ISO 10993	Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Amorphous	3	3	20-55°C	2	≤ 24h	1	3211	B	2	A
2		Gasket of C26 membrane		Silicone	1676	9600	21 CFR 177.2600		1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Amorphous	3	3	20-55°C	2	≤ 24h	1	3211	B	2	A
5		Fluobis ahr FL64		PTFE	1626	13820	21 CFR 177.1550 ; USP Class VI chapter 88, BPSA Leachability and extractables test, USP Class VI chapter 88, BPSA Leachability and extractables test (USP 661)		1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Semi-crystalline	2	2	20-26°C	1	[3h - max 24h]	1	2111	A	2	A
8	Filtration line F137	Flexible between C26 and F137 (FL16+FL10)	Filtration Offset drug product = 3h	PTFE	11552	44650 +119070	21 CFR 177.2600 ; USP class VI chapter 88, extraction tests (distilled water, n-Heptane under nitrogen conditions of 252 hours at reflux)	Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Semi-crystalline	2	2	20-26°C	1	[3h - max 24h]	1	2111	A	2	A
12		Membrane of valve P291 (GEMD)		EPDM	1697	82184	21 CFR 177.2600 ; USP class VI chapter 88, extraction tests (distilled water, n-Heptane under nitrogen conditions of 252 hours at reflux)		1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Amorphous	3	3	20-26°C	1	[3h - max 24h]	1	3111	A	2	A
13	Duroport® Filter CVGL71TP3 or MSP000812	Filter membrane	Filtration Offset drug product = 3h	PVDF	AGX : 01121	6900000	To be added	Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3	20-26°C	1	[3h - max 24h]	1	3111	A	2	A
14		Film edge		Polypropylene					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3		1		1	3111	A	2	A
15		Cage and end caps		Polypropylene					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3		1		1	3111	A	2	A
16		Core		Polypropylene					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3		1		1	3111	A	2	A
17		O-ring		Silicone					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Amorphous	3	3		1		1	3111	A	2	A
19	Storage tank G500	Gasket of the top of tank	Storage	Silicone	12703	8570	21 CFR 177.2600, BfI, XV "silicones"	Offset drug product = Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Amorphous	3	3	20-26°C	1	6j	2	3211	B	2	A
20		Gasket of manhole		Silicone	1676	9600	21 CFR 177.2600		1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Amorphous	3	3		1		2	3211	B	2	A
24	Duroport® Filter CVGL71TP3 or MSP000812 (pack of 48 units)	Filter membrane	Filtration	PVDF	AGX : 01121	6900000	To be added	Offset drug product = Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3	20-26°C	1	Max 70h	2	3211	B	1	A
25		Film edge		Polypropylene					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3		1		2	3211	B	1	A
26		Cage and end caps		Polypropylene					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3		1		2	3211	B	1	A
27		Core		Polypropylene					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Semi-crystalline	2	3		1		2	3211	B	1	A
28		O-ring		Silicone					1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	Yes	3	Amorphous	3	3		1		2	3211	B	1	A
31	Filling machine BPS in process SBP5	Level probe LT10	Filling	PTFE	Sonde de niveau Vitecol 63	18090	21 CFR 177.1550, Certificate 3,1,	Offset drug product = Aqueous solution	1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Semi-crystalline	2	2	20-26°C	1	Max 70h	2	2211	A	1	A
33		Tube FL180		PTFE	Tube BIOPLEX	174270	21 CFR 177.1550 ; USP Class VI chapter 88, BPSA Leachability and extractables test, USP Class VI chapter 88, BPSA Leachability and extractables test (USP 661) certificate 3,1		1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Semi-crystalline	2	2		1		2	2211	A	1	A
34		Tube FL184		PTFE	Tube LISSE LONG 1700mm	65000	21 CFR 177.1550 ; USP Class VI chapter 88, BPSA Leachability and extractables test, USP 661 certificate 3,1		1	No surfactant	1	5,5 ≤ pH ≤ 6,6	1	1	No	1	Semi-crystalline	2	2		1		2	2211	A	1	A

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
2. A L, N S, A A, B B, Caire-maurisier F, M D, et al. Interaction contenant-contenu. I. Réglementation. STP Pharma Prat. 1 janv 2007;17:131-41.
3. ANSM [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Nos missions - Inspecter les produits et les pratiques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques>
4. Burrows V. Sulfanilamide Disaster.
5. Pennsylvanie NBMR de la. Certification FDA : Tout ce que vous devez savoir [Internet]. Ouvrir une filiale aux États-Unis. 2022 [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://ouvrirunefilialeauxetatsunis.info/certification-fda-tout-ce-que-vous-devez-savoir/>
6. 21 CFR 211.65 -- Equipment construction. [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-211/section-211.65>
7. Submission-Documentation-for-Sterilization-Process-Validation-in-Applications-for-Human-and-Veterinary-Drug-Products.pdf.
8. Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products\_08\_2022.pdf.
9. Règlement 7262004CE.pdf.
10. Le système européen de réglementation des médicaments .pdf.
11. Container-Closure-Systems-for-Packaging-Human-Drugs-and-Biologics.pdf.
12. guideline-plastic-immediate-packaging-materials\_en.pdf.
13. 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf.
14. Eudralex chapter\_3\_0.pdf.
15. ANSM [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Pharmacopée. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee>
16. ustr-3641-ready-for-usp (1).pdf.

17. <661.1> Plastic Materials of Construction [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M8008\\_11\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M8008_11_01.html)
18. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=177.2600>
19. <665> Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceuticals Drug Substances and Products [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M11135\\_03\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M11135_03_01.html)
20. <1665> Characterization and Qualification of Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M11136\\_02\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M11136_02_01.html)
21. ICH Topic Q 7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. Step 5 - PDF Free Download [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.net/23289436-Ich-topic-q-7-good-manufacturing-practice-for-active-pharmaceutical-ingredients-step-5.html>
22. 14:00-17:00. ISO. [cité 26 janv 2024]. ISO 10993-17:2023. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/75323.html>
23. About BPSA [Internet]. Bio-Process Systems Alliance. [cité 26 janv 2024]. Disponible sur: <https://bpsalliance.org/about/about-bpsa/>
24. Product Quality Research Institute – Product Quality Research Institute [Internet]. [cité 26 janv 2024]. Disponible sur: <https://pqri.org/>
25. Ding W, Madsen G, Mahajan E, O'Connor S, Wong K. Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing. 2014;
26. Best-practices-guide-for-extractables-testing-April-2020.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/Best-practices-guide-for-extractables-testing-April-2020.pdf>
27. article\_scientifique\_vague36\_0pdf\_articles\_36pdf4.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article\\_scientifique\\_vague36\\_0pdf\\_articles\\_36pdf4.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article_scientifique_vague36_0pdf_articles_36pdf4.pdf)
28. ELSIE [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Home. Disponible sur: <https://www.elsiedata.org>

29. Paskiet D, Jenke D, Ball D, Houston C, Norwood DL, Markovic I. The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). PDA J Pharm Sci Technol. 1 sept 2013;67(5):430-47.
30. Nouvelle L. Interactions contenant-contenu sous surveillance. 1 nov 2012 [cité 25 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/interactions-contenant-contenu-sous-surveillance.N1510557>
31. [article\\_scientifique\\_vague34\\_0pdf\\_articles\\_34pdf8.pdf](#).
32. Uster BG. Systèmes et unités de production [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.buchiglas.fr/fr/reacteurs-en-verre-et-materiels-de-procede/equipement-en-verre-pour-les-procedes-production.html>
33. Conditionnement des médicaments.
34. Defaut qualité sur des flacons d'eau pour préparation injectable (eau PPI). 2018;
35. La classification des différents types de verre | Paprec Group [Internet]. Paprec. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.paprec.com/fr/solutions/les-matieres-que-nous-valorisons/verre/la-classification-des-differents-types-de-verre/>
36. Qu'est-ce qu'un polymère ? [Internet]. PolymerExpert. 2022 [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: <https://polymerexpert.fr/polymere-definition/>
37. Matières plastiques Ed. 4 - ScholarVox Université [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://univ-scholarvox-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/reader/docid/88842069/page/8?searchterm=mati%C3%A8res%20plastiques>
38. L2 -cours polymère.pdf.
39. 21 CFR Part 211 -- Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-211>
40. Physique des polymères. Tome I : Structure, fabrication, emploi - ScholarVox Université [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://univ-scholarvox-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/reader/docid/88818312/page/1?searchterm=physique%20des%20polym%C3%A8res>

41. Chimie et physico-chimie des polymères Ed. 3 - ScholarVox Université [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://univ-scholarvox-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/reader/docid/88820728/page/12>
42. Angelloz C, Caramaro L, Laine P, Vaija J. Comportement au vieillissement de fibres textiles synthétiques composantes de sangles, élingues et cordes toronnées.
43. La classification des types de matières plastiques | Paprec Group [Internet]. Paprec. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.paprec.com/fr/comprendre-le-recyclage/tout-savoir-sur-les-matieres-recyclables/plastiques/la-classification-des-types-de-matieres-plastiques/>
44. Le guide complet des matériaux à mémoire de forme et leurs applications [Internet]. PolymerExpert. 2022 [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://polymerexpert.fr/r-d/le-guide-complet-des-materiaux-a-memoire-de-forme-et-leurs-applications/>
45. Samaras JJ, Micheletti M, Ding W. Transformation of Biopharmaceutical Manufacturing Through Single-Use Technologies: Current State, Remaining Challenges, and Future Development. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2022;13(1):73-97.
46. What\_is\_Stainless\_Steel\_FR.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.worldstainless.org/Files/issf/non-image-files/PDF/Euro\\_Inox/What\\_is\\_Stainless\\_Steel\\_FR.pdf](https://www.worldstainless.org/Files/issf/non-image-files/PDF/Euro_Inox/What_is_Stainless_Steel_FR.pdf)
47. Mazinianian N. Metal Release and Corrosion of Stainless Steel in Simulated Food Contact.
48. Mai 2010 S 1er. Metal Leachables in Therapeutic Biologic Products: Origin, Impact and Detection [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/116570-Metal-Leachables-in-Therapeutic-Biologic-Products-Origin-Impact-and-Detection/>
49. Rapiddirect. Passivation de l'acier inoxydable : comment cela fonctionne pour une durabilité et une polyvalence accrues [Internet]. rapiddirect. 2022 [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.rapiddirect.com/fr/blog/what-is-stainless-steel-passivation/>
50. A L, N S, A A, B B, Caire-maurisier F, M D, et al. Interaction contenant-contenu. II. Methodologie. *STP Pharma Prat.* 1 janv 2007;17:143-60.
51. Nouvelle L. Injectables : La commission de la SFSTP tire ses conclusions. 1 déc 2012 [cité 22 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/injectables-la->

commission-de-la-sfstp-tire-ses-conclusions.N1509702

52. Horváth S, Lukács D, Farsang E, Horváth K. Unbiased Determination of Adsorption Isotherms by Inverse Method in Liquid Chromatography. *Molecules*. janv 2023;28(3):1031.
53. Wu J, Xie H, Zhang C, Bouazza A, Sun Z, Qiu Z. Adsorption behavior of bisphenol A on bentonite-loess mixtures. *Environ Sci Pollut Res*. janv 2022;29(4):6360-74.
54. Le phénomène d'adsorption physique [Sciences et Technologies des Poudres] [Internet]. [cité 26 janv 2024]. Disponible sur: [https://nte.mines-albi.fr/STP/fr/co/uc\\_AdsorptionPhysique.html](https://nte.mines-albi.fr/STP/fr/co/uc_AdsorptionPhysique.html)
55. Dyeing Theory.pdf.
56. Feigenbaum A, Riquet AM, Ducruet V, Scholler D. ACS Publications. Division of Chemical Education; 1993 [cité 8 oct 2023]. Safety and quality of foodstuffs in contact with plastic materials: A structural approach. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed070p883>
57. Vergadou N, Theodorou DN. Molecular Modeling Investigations of Sorption and Diffusion of Small Molecules in Glassy Polymers. *Membranes*. 8 août 2019;9(8):98.
58. Feutry F. Étude des interactions physico-chimiques entre les préparations parentérales et un nouveau conditionnement primaire utilisable en unité de préparation centralisée, le flacon Crystal®.
59. Qu'est-ce que la perméation et pourquoi est-elle importante ? [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ametekmocon.fr/knowledge/learnaboutpermeation/www.ametekmocon.com/knowledge/learnaboutpermeation/whatispermeation>
60. Tokhadzé N. Etude des phénomènes de sorption entre médicaments et dispositifs médicaux de la perfusion: approche empirique et fondamentale par simulation moléculaire.
61. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE.
62. CIRADjournals,+document\_458040 (1).pdf.
63. Lau OW, Wong SK. Contamination in food from packaging material. *J Chromatogr A*.

juin 2000;882(1-2):255-70.

64. Pahl I, Menzel R, Hauk A, Loewe T. Using Extractables Data of Sterile Filter Components for Scaling Calculations. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2019;73(6):523-37.
65. Hauk A, Pahl I, Dorey S, Menzel R. Using extractables data from single-use components for extrapolation to process equipment-related leachables: The toolbox and justifications. *Eur J Pharm Sci.* août 2021;163:105841.
66. Pennarun PY. Migration à partir de bouteilles en PET recyclé. Elaboration et validation d'un modèle applicable aux barrières fonctionnelles [Internet] [phdthesis]. Université de Reims - Champagne Ardenne; 2001 [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00010957>
67. Zaki O. Contribution à l'étude et la modélisation de l'influence des phénomènes de transferts de masse sur le comportement mécanique de flacons en polypropylène [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Est; 2008 [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00351664>
68. Konkol L. Contaminant levels in recycled PET plastic.
69. Hedenqvist M, Angelstok A, Edsberg L, Larsson PT, Gedde UW. Diffusion of small-molecule penetrants in polyethylene: free volume and morphology. *Polymer.* juill 1996;37(14):2887-902.
70. Extractibles et Relargables [Internet]. FILAB. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://filab.fr/fr\\_be/prestations/analyses/caracterisation-des-materiaux/extractible-et-relargable/](https://filab.fr/fr_be/prestations/analyses/caracterisation-des-materiaux/extractible-et-relargable/)
71. N'Tumba-Byn - Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01721315/document>
72. Les perturbateurs endocriniens et leur impact sur la santé humaine et l'environnement [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.greenfacts.org/fr/risques-perturbateurs-endocriniens/index.htm>
73. Bagel S, Dessaigne B, Bourdeaux D, Boyer A, Bouteloup C, Bazin JE, et al. Influence of lipid type on bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) leaching from infusion line sets in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* nov 2011;35(6):770-5.
74. Nylon Membranes - Membrane Disc Filters | Sterlitech [Internet]. [cité 27 févr 2024].

Disponible sur: <https://www.sterlitech.com/nylon-membranes.html>

75. Polycarbonate Track-Etched Membrane Filters - Lab Filtration | Sartorius [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://shop.sartorius.com/fr/p/polycarbonate-track-etched-membrane-filters-02-m-50-mm-discs/23007--50-----N#>
76. Membranes PES (Polyéthersulfone) - Filtres à disques à membrane | Stérili [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sterlitech.com/polyethersulfone-pes-membrane-filters.html>
77. Communications E. Polytetrafluorethylene [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-16-03604>
78. Minisart® Syringe Filter, PTFE, 0.2 µm, Non-Sterile | Lab Filtration (LF) | Sartorius [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://shop.sartorius.com/fr/p/minisart-syringe-filter-polytetrafluorethylene-ptfe-pore-size-02-m-non-sterile-female-luer-lock-male-luer-slip-pack-size-500/1751A-----Q>
79. PTFE Membrane Filters, Aspire Laminated, Hydrophobic, Polypropylene Backer, 0.45 Micron, 200 x 250mm, 5/Pk [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sterlitech.com/0ql8222005.html>
80. Regenerated Cellulose Membrane Filters | Lab Filtration | Sartorius [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://shop.sartorius.com/fr/p/regenerated-cellulose-membrane-filters-type-18406-045-m-pore-size-25-mm-diameter-100-pieces-per-pack/18406--25-----N>
81. L'agrégation du facteur de stimulation des colonies de granulocytes in vitro implique un état monomère conformationnellement modifié - Raso - 2005 - Protein Science - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1110/ps.051489405>
82. Granulocyte colony-stimulating factor. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Granulocyte\\_colony-stimulating\\_factor&oldid=1209362565](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Granulocyte_colony-stimulating_factor&oldid=1209362565)
83. download.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://diglib.tugraz.at/download.php?id=5f312253c0427&location=browse>
84. pour-en-savoir-plus-bisphenol-a\_1398181270861.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.ens-lyon.fr/sites/default/files/ksup/pour-en-savoir-plus-bisphenol-a\\_1398181270861.pdf](https://www.ens-lyon.fr/sites/default/files/ksup/pour-en-savoir-plus-bisphenol-a_1398181270861.pdf)

85. Performance test for platinum cured silicone tubing in peristaltic pumps using buffer solutions at different temperatures\_Pharmaceutical Laboratory.pdf.
86. Masse M, Maton M, Genay S, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, et al. In vitro assessment of the influence of intravenous extension set materials on insulin aspart drug delivery. PLOS ONE. 16 août 2018;13(8):e0201623.
87. Contributions thermodynamiques à la stabilité de l'insuline hexamère | Biochimie [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi401678n>
88. Nielsen L, Frokjaer S, Brange J, Uversky VN, Fink AL. Probing the Mechanism of Insulin Fibril Formation with Insulin Mutants. Biochemistry. 1 juill 2001;40(28):8397-409.
89. Insulines monomères et leurs implications expérimentales et cliniques | Soins du diabète | Association américaine du diabète [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/13/9/923/16396/Monomeric-Insulins-and-Their-Experimental-and>
90. Airaudo CB, Bianchi C, Verdier M, Gayte-Sorbier A. Comparative sorption of clomipramine, viloxazine, and maprotiline hydrochlorides in polyvinylchloride bags and glass vials. Clin Ther. 1992;14(2):192-5.
91. Infostab - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Infostab.php>
92. Airaudo CB, Bianchi C, Verdier M, Gayte-Sorbier A. Comparative sorption of clomipramine, viloxazine, and maprotiline hydrochlorides in polyvinylchloride bags and glass vials. Clin Ther. 1992;14(2):192-5.
93. file://\usp-netapp2.usp.org\share\SHARE\USPNF\PRINTQ\pager\pdf.
94. Advisory to Drug Manufacturers: Formation of Glass Lamellae in Certain Injectable Drugs | Fierce Pharma [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/advisory-to-drug-manufacturers-formation-of-glass-lamellae-certain-injectable-drugs>
95. th743-34-emballages-wagner.pdf.
96. ICSC 0351 - OXYDE D'ALUMINIUM [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=fr&p\\_card\\_id=0351&p\\_version=2](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=fr&p_card_id=0351&p_version=2)
97. Nouvelle L. EMBALLAGE PRIMAIRE : Les interactions contenant-contenu sous

- surveillance. 1 avr 2003 [cité 25 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/emballage-primaire-les-interactions-contenant-contenu-sous-surveillance.N1572147>
98. update on usp compendial effort to revise packaging material standards [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.westpharma.com/blog/2016/december/update-on-usp-compendial-effort-to-revise-packaging-material-standards>
99. Nouvelle L. Le relargage métallique à surveiller. 1 juill 2015 [cité 24 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/le-relargage-metallique-a-surveiller.N1486657>
100. DOC\_08\_ENG\_2018\_N.pdf.
101. Zhou S, Schoneich C, Singh S. Biologics Formulation Factors Affecting Metal Leachables from Stainless Steel. *AAPS PharmSciTech*. 1 mars 2011;12:411-21.
102. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered Structural Transformations, Aggregation, and Fibrillation of Human  $\alpha$ -Synuclein: A POSSIBLE MOLECULAR LINK BETWEEN PARKINSON'S DISEASE AND HEAVY METAL EXPOSURE \*. *J Biol Chem*. 23 nov 2001;276(47):44284-96.
103. Précipitation d'un anticorps monoclonal par du tungstène soluble - Abeille - 2009 - *Journal of Pharmaceutical Sciences* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jps.21707>
104. Nouvelle L. Rouging des inox : La prévention monte en puissance. 1 juin 2011 [cité 24 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/rouging-des-inox-la-prevention-monte-en-puissance.N1523257>
105. Wang W, Ignatius AA, Thakkar SV. Impact of Residual Impurities and Contaminants on Protein Stability. *J Pharm Sci*. mai 2014;103(5):1315-30.
106. PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update\_9Sept2020\_FINAL.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://pqri.org/wp-content/uploads/2020/10/PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update\\_9Sept2020\\_FINAL.pdf](https://pqri.org/wp-content/uploads/2020/10/PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update_9Sept2020_FINAL.pdf)
107. Jenke D. Compatibility of Pharmaceutical Products and Contact Materials: Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables. 2009.
108. técnicos mym instrumentos. SOXHLET METODO PARA DETERMINACIÓN DE

- GRASA EN ALIMENTOS [Internet]. mym instrumentos técnicos. 2019 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.myinstrumentostecnicos.com/tecnologia/soxhlet-metodo-para-determinacion-de-grasa-en-alimentos/>
109. outsourcing-pharma.com. outsourcing-pharma.com. 2017 [cité 29 oct 2023]. Extractables and leachables analysis of pharmaceutical products. Disponible sur: <https://www.outsourcing-pharma.com/Headlines/Promotional-Features/Extractables-and-leachables-analysis-of-pharmaceutical-products>
110. Assessment of Extractables and Leachables in Octanine F Lingolsheim manufacturing site.pdf.
111. Ollivier R. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2018 [cité 11 mai 2019]. Evaluation toxicologique des extractibles et relargables liés à l'utilisation des Systèmes à Usage Unique (SUS). Disponible sur: <https://a3p.org/evaluation-toxicologique-des-extractibles-et-relargables-lies-a-lutilisation-des-systemes-a-usage-unique-sus/>
112. A3P - Pharmaceutical & Biotechnology Industry [Internet]. 2018 [cité 29 oct 2023]. Toxicological evaluation of extractables and leachables associated with the use of Single Use Systems (SUS). Disponible sur: <https://www.a3p.org/en/toxicological-evaluation-of-extractables-and-leachables-associated-with-the-use-of-single-use-systems-sus/>
113. danger - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/danger>
114. risque - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/risque>
115. ICH guideline Q9 on quality risk management.
116. Nilsson F, Hedenqvist MS, Gedde UW. Small-Molecule Diffusion in Semicrystalline Polymers as Revealed by Experimental and Simulation Studies. *Macromol Symp.* déc 2010;298(1):108-15.



Annexe 5

## FICHE SIGNALÉTIQUE

(à rédiger en une page)

Nom : VOINOT Prénom : Laura

Nom d'usage (marital ou autre) : VOINOT

Né(e) le 01/12/1998 à La Rochelle

### TITRE DE LA THÈSE :

*Les extractibles et relargables en production pharmaceutique : Une approche par la gestion du risque (ICHQ9)*

Date et lieu de la soutenance : 24 avril 2024, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

### RÉSUMÉ :

(10 lignes)

*De nombreuses substances du train de l'équipement de production peuvent être extraites ou diffuser dans le médicament. Ces substances sont dénommées les extractibles et les relargables et peuvent causer une dégradation du médicament (réaction d'oxydation, aggrégation) et/ou être toxiques pour le patient. Afin d'améliorer la qualité et la sécurité des médicaments, des études d'extractibles et de relargables sont effectuées au cas par cas, selon la criticité des composants du procédé de production du médicament.*

### MOTS-CLÉS :

(5 à 10)

Extractibles | Relargables | Analyse de risque | Polymère | Interactions  
USP | Migration | Acier inoxydable | Verre | Équipement

Nom du Directeur de Thèse : WEHRLE Pascal