



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 44

ICH Q3D : PROPOSITION DE PROTOCOLES D'ANALYSE DE RISQUE POUR LES FORMES ORALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mohamed Amine EL HERR
Né le 12 Décembre 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : ICH Q3D; Impuretés élémentaires; Analyse de risque;
Exposition journalière admissible

Membres du Jury :

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Miloud EL KARBANE

Professeur de Chimie Analytique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ﴿1﴾ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ﴿2﴾

اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ﴿3﴾ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ﴿4﴾

عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴿5﴾

سورة العلق: الآية: 1-5

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْعَظِيمِ





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
(Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie

Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilal	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

*Enseignant militaire

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUMI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Pneumo - Phtisiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*

Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Anatomie
Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
AVRIL 2013	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
MARS 2014	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
*Enseignant militaire

Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L

Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne

Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

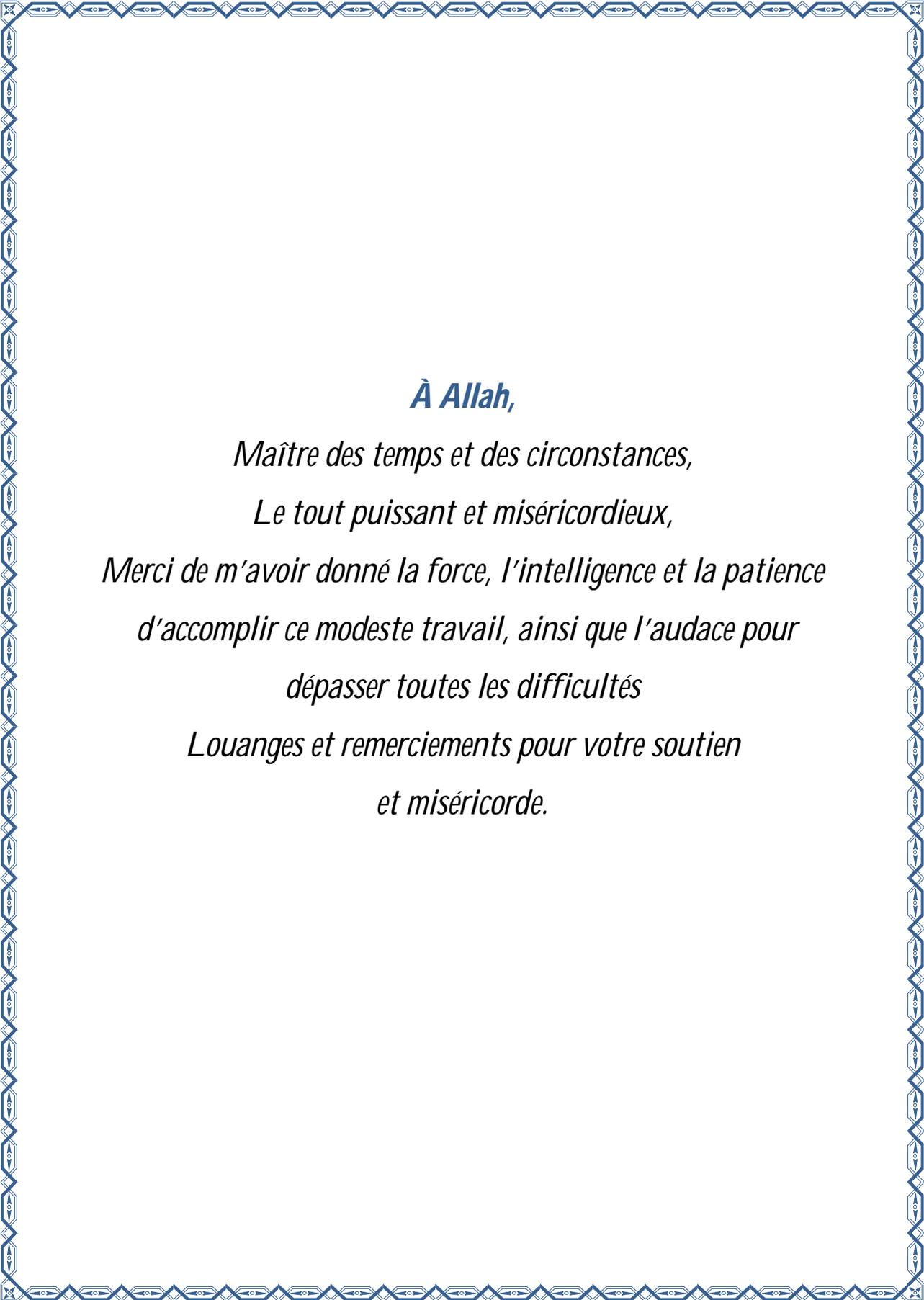
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



À Allah,

Maître des temps et des circonstances,

Le tout puissant et miséricordieux,

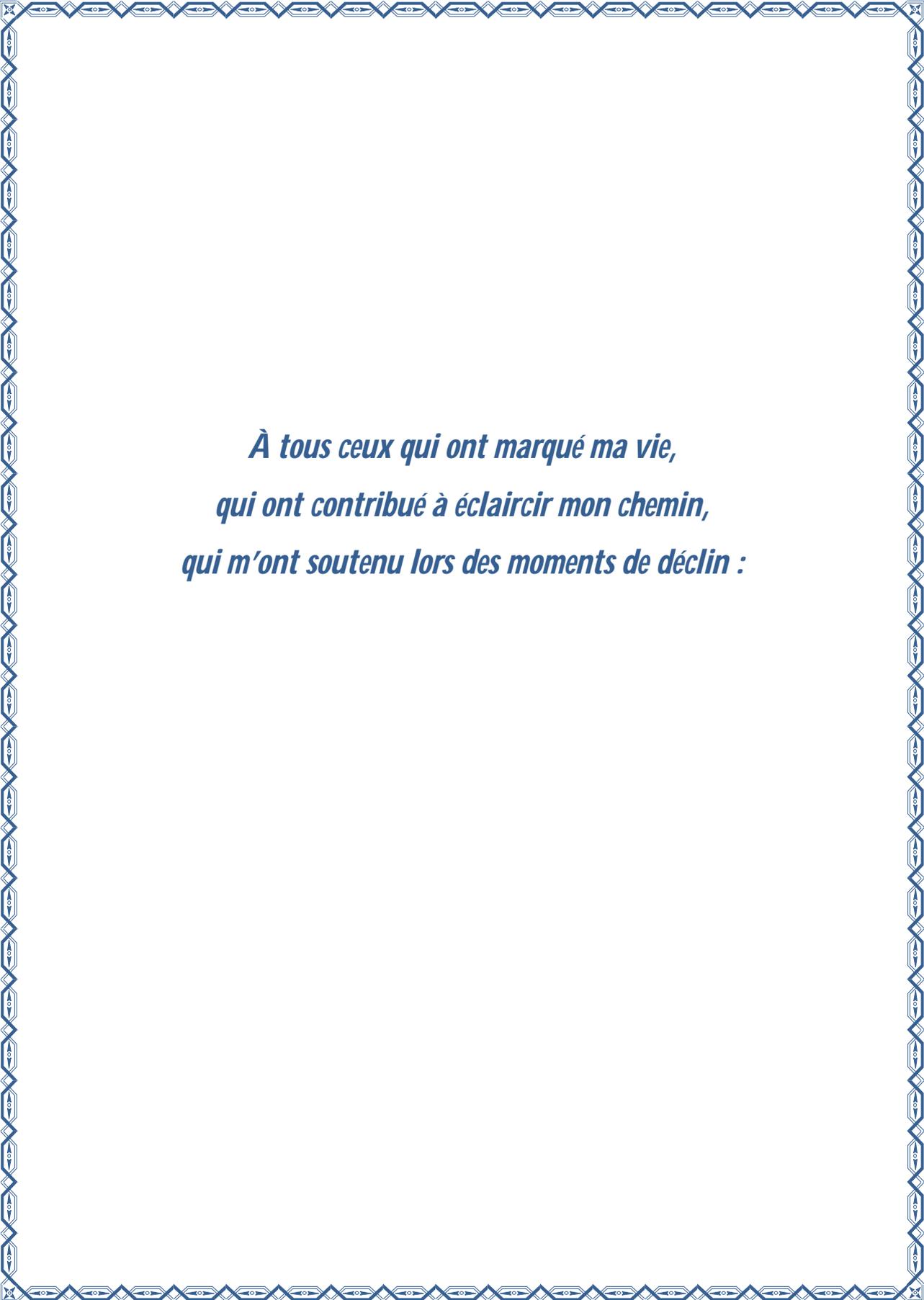
Merci de m'avoir donné la force, l'intelligence et la patience

d'accomplir ce modeste travail, ainsi que l'audace pour

dépasser toutes les difficultés

Louanges et remerciements pour votre soutien

et miséricorde.



*À tous ceux qui ont marqué ma vie,
qui ont contribué à éclaircir mon chemin,
qui m'ont soutenu lors des moments de déclin :*

*À ma mère,
Lhaja Fatima,
À mon paradis,
À la reine des reines,
Au bijou de ma vie,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect
et mon amour,
Tu es ma source inépuisable de tendresse et d'amour,
Tu étais toujours prête à tout donner,
Tu m'as toujours soutenu peu importe ma situation,
Tes prières et tes bénédictions m'ont été d'un grand soutien
et d'un immense secours au long de ma vie,
Quoique je puisse dire et écrire, je n'arriverai jamais
à m'exprimer correctement et suffisamment,
J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices,
Puisse dieu tout puissant, te préserver et t'accorder ta santé ainsi
que tout le bonheur du monde,
Je t'aime.*

À mon père,

Lhaj Yahya,

À ma source de sagesse,

*Tes encouragements et tes conseils m'ont toujours
conduit vers le bon chemin,*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre grâce
à tes qualités humaines et paternelles,*

*Tu as tout sacrifié pour nous tracer le chemin de la réussite,
En témoignage de tant d'années de sacrifice,
de prières et d'encouragements,*

*Pourriez-vous ainsi trouver dans ce travail le fruit
de toutes vos peines et vos efforts,*

En ce jour, j'espère réaliser un de tes rêves,

*Merci de m'avoir offert le bon suivi et la bonne éducation,
Merci de m'avoir soutenu,*

*Puisse dieu tout puissant, te préserver et t'accorder t
a santé ainsi que tout le bonheur du monde,*

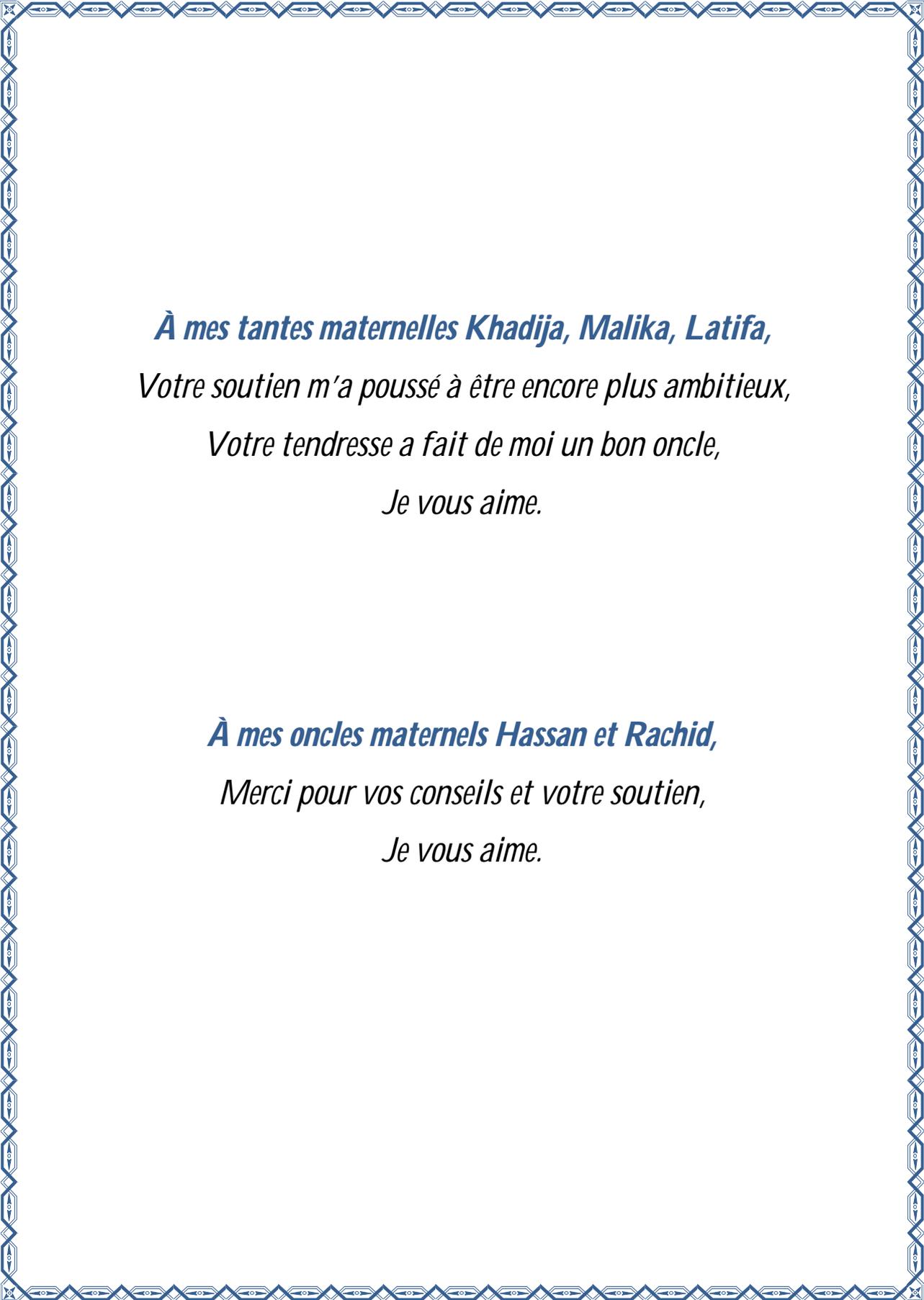
Je t'aime.

*À mon grand frère Hicham,
Mon meilleur ami,*

*À tous les moments passés avec toi mon frère,
En gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté,
La sagesse que tu m'octroi toujours dans tes conseils
m'a toujours guidé vers le bon chemin,
Tu m'as toujours soutenu, réconforté et encouragé,
Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami,
Puissent nos liens fraternels se consolide et se pérennise
encore plus.
Je t'aime.*

*À la fleur de ma petite famille,
À ma deuxième mère,
À ma grande sœur Nadia,*

*Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement
tout au long de mes années d'étude, ton amour,
et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance,
Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour
et ma gratitude de t'avoir comme sœur.
Puissent nos liens fraternels se consolident
et se pérennisent encore plus.
Je t'aime.*



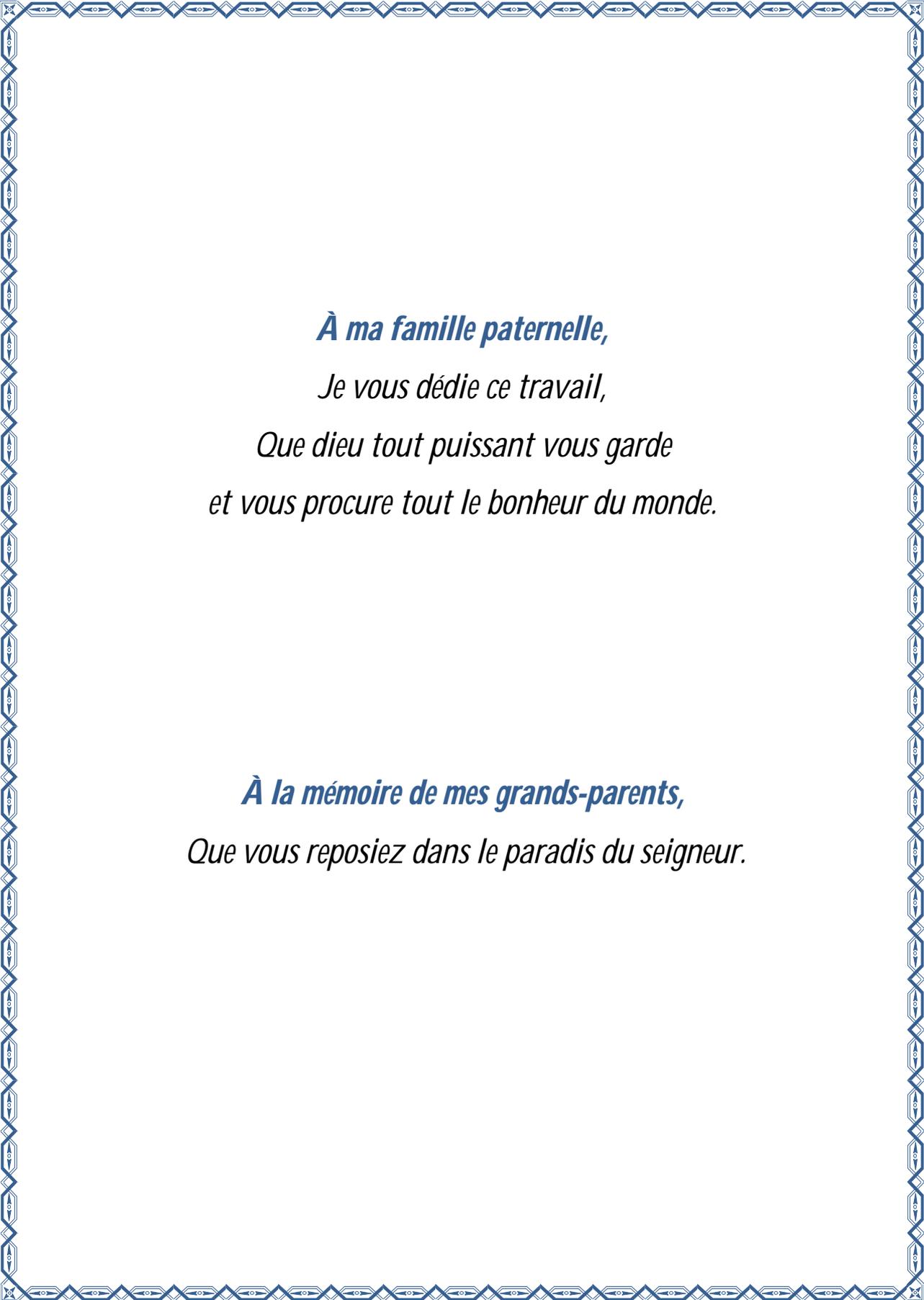
À mes tantes maternelles Khadija, Malika, Latifa,
Votre soutien m'a poussé à être encore plus ambitieux,
Votre tendresse a fait de moi un bon oncle,
Je vous aime.

À mes oncles maternels Hassan et Rachid,
Merci pour vos conseils et votre soutien,
Je vous aime.



*À mon beau-frère Hassan et ma belle-sœur Meryam,
À tous les moments familiaux qu'on a vécus ensemble,
Merci pour votre soutien et vos conseils,
Je serai toujours là pour vous.*

*À mon cher neveu Mohamed Yassir
et mes adorables nièces Inès et Lilya,
Je vous aime énormément et je serai toujours
là pour vous soutenir.*



À ma famille paternelle,
Je vous dédie ce travail,
Que dieu tout puissant vous garde
et vous procure tout le bonheur du monde.

À la mémoire de mes grands-parents,
Que vous reposiez dans le paradis du seigneur.

*À mes meilleur(e)s ami(e)s Abdelhadi, Younes,
Fati, Minanou, Abir, Marwa, Ismail, Youssef A.Ouallal,
Khadija, Aya, Ghalmane, Qotoz, Mounia, Ahlam.*

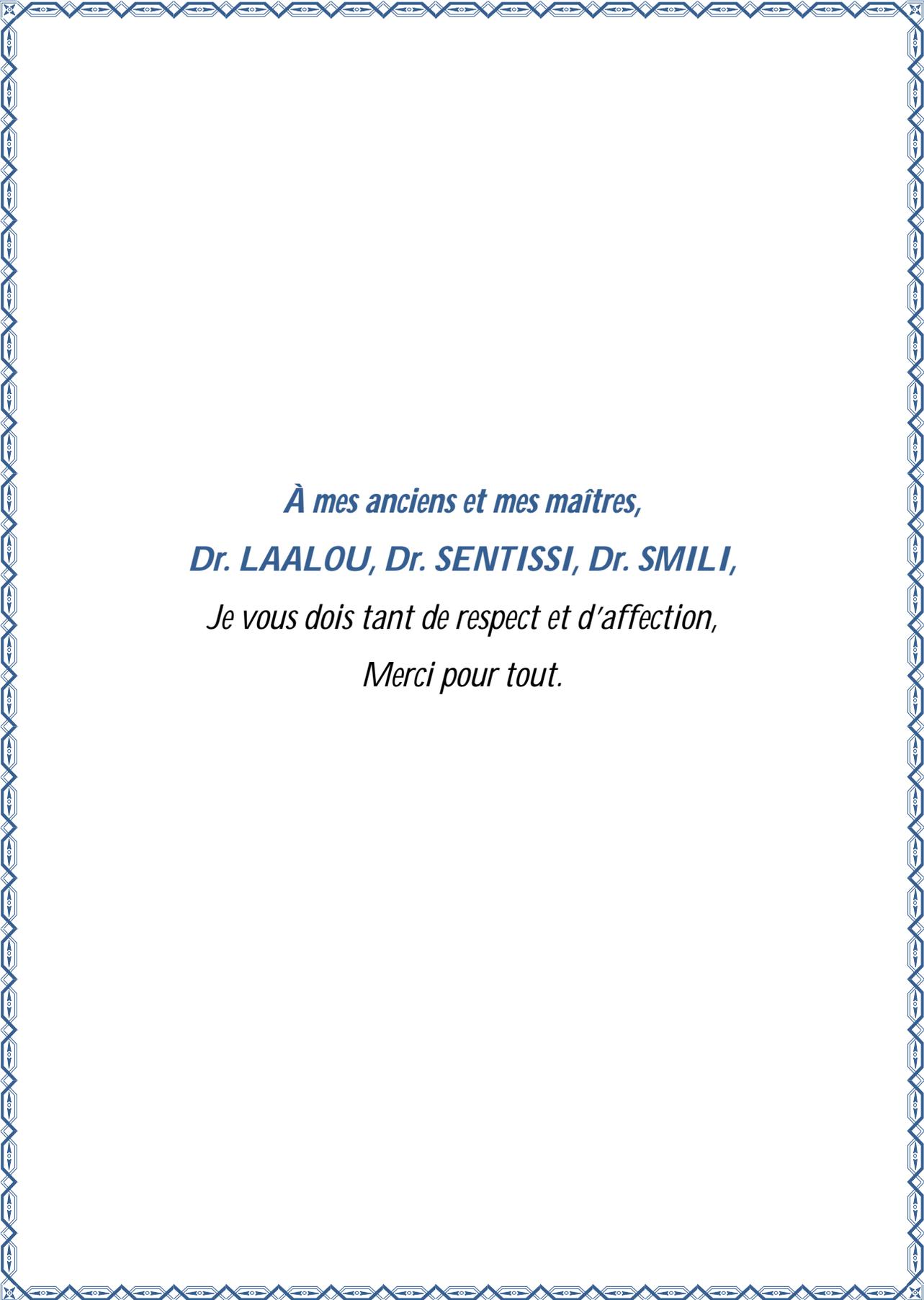
*Vous êtes une des meilleures choses dont j'ai rêvé avoir,
Merci pour votre soutien,
Les moments qu'on a vécu ensemble
sont inoubliables,
Je vous aime.*

*À mes meilleurs amis d'enfance Drawat, Taoufik, Mehdi, Fahd,
Youssef, Safouane, Boukamia, othmane, Abdelali, Mouad.
Vous êtes mes frères, que dieu vous protège.*

*À mes ami(e)s Mabrouk, Khalil et Chawki (aziz),
Babayi, Nidal, Allal, Ghandi, Zix, Bouqadida,
Bouchra et toute la clique. Hicham, Sahar, Samine, mahtal,
les Nabils Bait et Zniber, Samia, Bouchdak, Ihsane, othmane, Insaf ...*

*La liste est très longue, tous ceux qui
ont fait part de ma vie, sachez que je vous aime énormément.*

*À mes enseignants qui m'ont soutenu pendant
tout mon parcours,
Je vous suis énormément reconnaissant,
C'est le fruit de votre formation,
de votre suivi et de vos conseils.*

A decorative border in blue and black, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and circles, framing the central text.

*À mes anciens et mes maîtres,
Dr. LAALOU, Dr. SENTISSI, Dr. SMILI,
Je vous dois tant de respect et d'affection,
Merci pour tout.*



Remerciements

*À notre maître et président de thèse,
Professeur NEJJARI Rachid
Professeur de Pharmacognosie*

*Je tiens à vous remercier pour l'honneur
que vous m'avez accordé en acceptant de présider
l'honorable jury de notre thèse.*

*J'ai toujours été ému par votre qualité d'enseignement
irréprochable, vos compétences indéniables ainsi
que vos qualités humaines et professionnelles.
Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage
de ma considération et ma reconnaissance.*

*À notre maître et Rapporteur de thèse,
Professeur BOUATIA Mustapha
Professeur de Chimie Analytique*

*Je ne pourrai jamais exprimer ma reconnaissance
et mon profond respect envers vous.*

Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant ce travail.

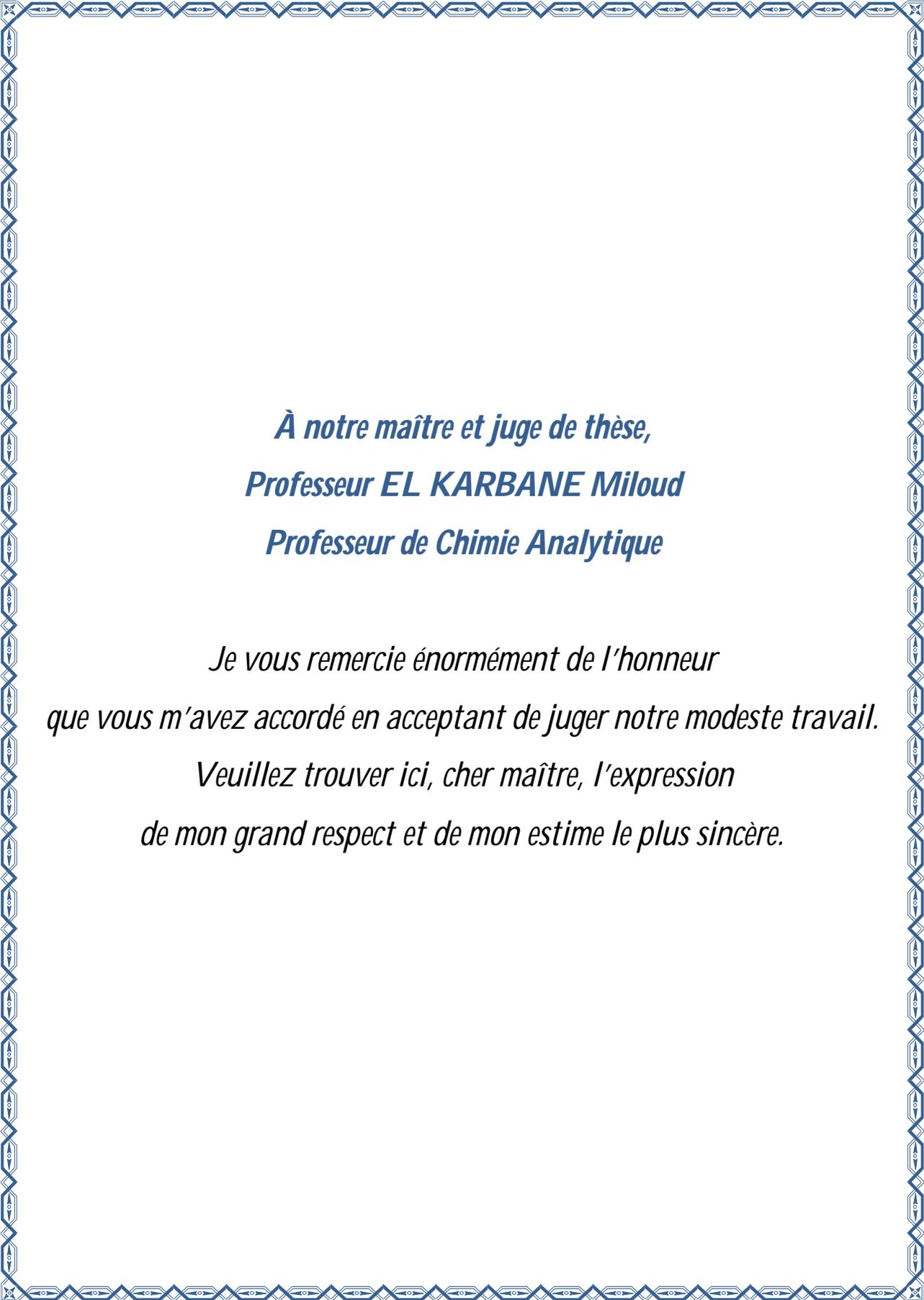
*Je tiens à vous remercier pour votre patience, votre disponibilité,
votre encadrement. J'espère vraiment être à la hauteur
de vos estimations.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma plus profonde
reconnaissance ainsi que mon plus grand respect.*

***À notre maître et juge de thèse,
Professeur EL HARTI Jawad
Professeur de Chimie Thérapeutique***

*Je suis tellement honoré par votre présence,
et je ne pourrai jamais vous remercier autant pour votre
accompagnement et votre suivi durant toutes ces années
d'études, votre jugement sera d'une immense valeur pour
notre modeste travail.*

*Permettez-moi, cher maître, le témoignage
de ma profonde considération.*



*À notre maître et juge de thèse,
Professeur EL KARBANE Miloud
Professeur de Chimie Analytique*

*Je vous remercie énormément de l'honneur
que vous m'avez accordé en acceptant de juger notre modeste travail.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression
de mon grand respect et de mon estime le plus sincère.*

***À Dr. BENNANI Ismail,
Pharmacien spécialiste en pharmacie industrielle***

*Je vous remercie pour votre aide, votre soutien,
votre disponibilité, vos qualités humaines et professionnelles,
ainsi que le temps que vous m'avez accordé pour m'apporter
les outils méthodologiques et les informations
indispensables à la conduite de ce travail.
Veuillez accepter, cher Ismail, ma profonde gratitude
pour l'aide considérable que vous m'avez apporté.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR	: Association Française de Normalisation
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANMAT	: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ANVISA	: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APEC	: Asia-Pacific Economic Cooperation
APIC	: Organisation internationale de l'industrie pharmaceutique
ASEAN	: Association des nations de l'Asie du Sud-Est
BIO	: Biotechnology Innovation Organization
BPF	: Bonne pratiques de fabrication
CDSCO	: Central Drugs Standard Control Organisation
CE	: Commission européenne
CFDA	: China food and drug administration
CIOMS	: Council for International Organizations of Medical Sciences
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CMA	: Concentration maximale admissible
CMEO	: Concentration minimale avec effet observée
COFEPRIS	: Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk
CSEO	: Concentration sans effet observé
CTD	: Common Technical Document
DCI	: Dénomination commune internationale
DMEO	: Dose minimale avec effet observé
DMENO	: Dose minimale avec effet nocif observe
DMP	: Direction du médicament et de la pharmacie
DSENO	: Dose sans effet nocif observé

EAC	: East African Community
EDQM	: Direction européenne de la qualité et des produits de santé
EFPIA	: Fédération européenne des associations et industries pharmaceutique
EJA	: Exposition journalière admissible
EMA	: Agence européenne des médicaments
EMEA	: Agence Européenne pour l’Evaluation du Médicament
EP	: Pharmacopée européenne
EWG	: Expert working group
FDA	: Food and Drug Administration
FIIM	: Fédération internationale de l'industrie du médicament
GMP	: Good manufacturing practice
HAS	: Health Sciences Authority
ICDRA	: International Conference of Drug Regulatory Authorities
ICH	: Conseil international d’harmonisation
IFPMA	: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association
IGBA	: International Generic and Biosimilar Medicines Association
IPEC	: International Pharmaceutical Excipients Council
ISO	: Organisation internationale de normalisation
JPMA	: The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
LNCM	: Laboratoire national de contrôle de médicament
MENA	: Middle east and north Africa
MFDS	: Ministry of food and drug safety
MHLW	: Ministry of Health, Labour and Welfare
NMPA	: National Medical Products Administration
OMC	: Organisation mondiale du commerce
OMPI	: Organisation mondiale de la propriété intellectuelle
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PhRMA	: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PISC	: Programme international de sécurité des substances chimiques
SFDA	: Saudi food and drug authority



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organigramme fonctionnel de la direction de médicament et de pharmacie.....	9
Figure 2: Les quatre principaux thèmes des lignes directrices	16
Figure 4: Tableau de Mendeleïev marquant les 24 impuretés élémentaires.....	23
Figure 5 : Diagramme d'ISHIKAWA : les principales sources d'impuretés élémentaires....	24
Figure 6 : Diagramme d'ISHIKAWA : sources d'impuretés élémentaires – Approche composant –	71
Figure 7 : Diagramme d'ISHIKAWA : Sources d'impuretés élémentaires – Approche produit fini –.....	73
Figure 8 : Schéma global des trois situations possibles lors de la comparaison.....	80
Figure 9: Schéma général des différentes situations rencontrées lors de l'analyse de risque ICH Q3D.....	84
Figure 10: Schéma du protocole adapté dans le premier cas	97
Figure 11: Schéma du protocole adopté dans le deuxième cas.....	108
Figure 12: Schéma du protocole adapté dans le troisième cas.....	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Impuretés élémentaires à prendre en compte dans l'évaluation de risques (17) ..	26
Tableau 2: Valeurs des EJA pour chaque impureté élémentaire et pour toutes les voies d'administration	32
Tableau 2 : Concentrations admissibles des impuretés élémentaires pour l'option 1.	33
Tableau 4: Valeurs d'exposition journalière admissible des impuretés élémentaires étudiées	58
Tableau 5: Valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire dans chaque composant du médicament « X »	59
Tableau 6: Calcul des valeurs de la prise maximale journalière potentielle de chaque impureté élémentaire	60
Tableau 7: Valeurs d'exposition journalière admissible des impuretés élémentaires étudiées	61
Tableau 8: Valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire dans chaque composant du médicament « X »	62
Tableau 9: Calcul des valeurs de la prise maximale journalière potentielle de chaque impureté élémentaire - option 2a -	63
Tableau 10: Masse de chaque composant dans le médicament « Y »	65
Tableau 11: Valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire dans chaque composant du médicament « Y »	65
Tableau 12: Calcul des prises totales journalières en impuretés élémentaires puis sa comparaison avec les valeurs d'EJA – Options 2b-	67
Tableau 13: Calcul des concentrations maximales permises – option 3 -.....	68
Tableau 14: Origine des différents composants du médicament « X ».....	87
Tableau 15: Fournisseurs possibles des matières premières du médicament « X »	88
Tableau 16: Fournisseurs adoptés dans chaque lot du médicament « X »	90
Tableau 17: Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires en utilisant l'option 3 – Médicament « X » -.....	92

Tableau 18: comparaison entre les concentrations maximales admissibles et les concentrations réelles obtenues par les méthodes analytiques – Médicament « X » -.....	93
Tableau 19: Comparaison entre les concentrations réelles et le seuil d'acceptation établi pour chaque impureté élémentaire – Médicament « X » -.....	95
Tableau 20: Origine des différents composants du médicament « Y ».....	98
Tableau 21: Fournisseurs possibles des matières premières du médicament « Y »	99
Tableau 22: Fournisseurs adoptés dans chaque lot du médicament « Y »	101
Tableau 23: Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires en utilisant l'option 3 – Médicament « Y » -.....	103
Tableau 24: comparaison entre les concentrations maximales admissibles et les concentrations réelles obtenues par les méthodes analytiques – Médicament « Y » -.....	104
Tableau 25: Comparaison entre les concentrations réelles et le seuil d'acceptation établi pour chaque impureté élémentaire – Médicament « Y » -.....	105
Tableau 26: Origine des différents composants du médicament « Z ».....	109
Tableau 27: Fournisseurs possibles des matières premières du médicament « Z ».....	110
Tableau 28: Fournisseurs adoptés dans chaque lot du médicament « Z »	111
Tableau 29: Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires en utilisant l'option 3 – Médicament « Z » -	114
Tableau 30: comparaison entre les concentrations maximales admissibles et les concentrations réelles obtenues par les méthodes analytiques – Médicament « Z » -	115
Tableau 31: Comparaison entre les concentrations réelles et le seuil d'acceptation établi pour chaque impureté élémentaire – Médicament « Z » -	117



Table des matières

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : LA FABRICATION ET LE CONTROLE DES MEDICAMENTS AU MAROC	5
I. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DANS L'ECONOMIE NATIONALE.....	6
II. LA QUALITE AU SEIN D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE	6
III. LA DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE PHARMACIE	7
1. Le laboratoire national de contrôle de médicament « LNCM ».....	10
2. La division de la pharmacie	11
IV. L'IMPLICATION DES AUTORITES REGLEMENTAIRES MAROCAINES DANS LE CONTROLE DES IMPURETES INORGANIQUES	12
CHAPITRE 2 : LA LIGNE DIRECTRICE ICH Q3D	13
I. LE CONSEIL INTERNATIONAL D'HARMONISATION « ICH ».....	14
1. Membres de l'ICH.....	14
2. Les différentes lignes directrices de l'ICH	16
II. RAISONS DE L'ELABORATION DE LA GUIDELINE Q3D	18
III. ANALYSE ET DESCRIPTION DE LA LIGNE DIRECTIVE ICH Q3D	21
1. Evaluation de l'innocuité des impuretés élémentaires potentielles	22
2. Classification des éléments	23
3. Evaluation des risques et contrôle des impuretés élémentaires	24
4. Contrôle des impuretés élémentaires	28
5. La conversion des expositions journalières admissibles en concentrations maximales admissibles	28
6. Annexes	30
CHAPITRE 3 : LES TROIS GRANDS AXES DE L'ICH Q3D	35
I. CLASSIFICATION DES IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA TOXICITE.....	36
1. Classe 1.....	39
1.1 Le Plomb (Pb)	39
1.2 Le Mercure (Hg).....	40
1.3 L'arsenic (As).....	41
1.4 Le cadmium (Cd).....	42

2. Classe 2A.....	43
2.1 Le cobalt (Co)	43
2.2 Le Nickel (Ni)	44
2.3 Le vanadium (V)	45
3. Classe 2B	46
3.1 L'argent (Ag)	46
3.2 L'or (Au).....	46
3.3 Le Platine (Pt)	47
3.4 Les éléments du groupe du platine	47
3.5 Le palladium (Pd).....	48
3.6 Le sélénium (Se).....	48
3.7 Le thallium (Tl)	49
4. Classe 3.....	49
4.1 Le baryum (Ba)	50
4.2 Le chrome (Cr).....	50
4.3 Le cuivre (Cu)	51
4.4 Le lithium (Li).....	51
4.5 Le molybdène (Mo).....	52
4.6 L'antimoine (Sb)	52
4.7 L'Etain (Sn).....	52
5. Autres éléments.....	53
II. CALCUL DES VALEURS D'EXPOSITION ADMISSIBLE	54
1. Calcul de la limite d'exposition journalière admissible.....	54
2. Calcul des concentrations maximales admissibles	57
2.1 Option 1 : La détermination de la concentration maximale admissible des éléments métalliques d'un produit pharmaceutique dont sa dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes	57
2.2 Option 2a : La détermination de la concentration maximale admissible des éléments métalliques d'un produit pharmaceutique dont sa dose journalière est indiquée.....	61
2.3 Option 2b : La détermination de la concentration maximale admissible des impuretés élémentaires spécifique à chaque composant d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est indiquée.....	64
2.4 Option 3 : Analyse du produit fini.....	68

III. L'EVALUATION DE RISQUE.....	69
1. Les étapes d'une analyse de risque.....	71
1.1 Approche à suivre.....	71
1.2 L'identification des impuretés métalliques indésirables potentielles	74
1.3 Analyse de risque	74
a. Prélèvement des lots représentatifs	74
b. Analyse des échantillons prélevés et détermination des concentrations réelles	74
1.4 Comparaison des concentration réelles obtenues à partir de l'analyse avec les résultats calculés	76
1.5 Interprétation des résultats de la comparaison	77
1.7 Schéma récapitulatif de l'analyse de risque	82
CHAPITRE 4 : PROPOSITION METHODE DE RECHERCHE DES IMPURETES	
ELEMENTAIRES SELON LA LIGNE DIRECTIVE ICH Q3D	85
CAS N° 1 : EXEMPLE DU MEDICAMENT « X » 50 MG	87
1. Identification des risques	88
2. Analyse de risques.....	89
2.1 Prélèvement des trois lots représentatifs	89
2.2 Analyse des trois lots représentatifs	90
2.3 Résultats des analyses	91
3. Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires	91
4. Évaluation des risques	93
5. Conclusion de l'analyse de risque.....	96
6. Schéma du protocole adopté (Cas N°1).....	97
CAS N° 2 : EXEMPLE DU MEDICAMENT « Y » 100 MG	97
1. Identification des risques	99
2. Analyse de risques.....	100
2.1 Prélèvement des trois lots représentatifs	100
2.2 Analyse des trois lots représentatifs	102
2.3 Résultats de l'analyse	102
3. Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires	102
4. Évaluation des risques	104
5. Conclusion de l'analyse de risque	107
6. Schéma du protocole adopté (Cas N°2).....	108

CAS N°3 : EXEMPLE DU MEDICAMENT « Z » 300MG.....	109
1. Identification des risques	110
2. Analyse de risques.....	111
2.1 Prélèvement des trois lots représentatifs	111
2.2 Analyse des trois lots représentatifs	112
2.3 Résultat de l'analyse de risque	112
3. Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires	112
4. Évaluation des risques	115
5. Conclusion de l'analyse de risque	118
6. Schéma du protocole adopté (Cas N°3).....	120
CONCLUSION	121
RESUMES	124
BIBLIOGRAPHIE	128



Un médicament est défini selon l'organisation mondiale de la santé comme étant « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament* ». [1] Ce dernier est défini par les autorités législatives marocaines dans la loi 17-04 portant le code de médicament et de pharmacie dans son premier article comme suivant « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ». [2]

Les médicaments sont synthétisés au niveau des industries pharmaceutiques, qui constituent les sites qui remplissent toutes les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Cependant, la production de ces produits pharmaceutiques est soumise à plusieurs règles strictes en matière de sécurité, d'innocuité et surtout en termes de qualité.

La qualité peut être altérée par plusieurs facteurs que le médicament peut rencontrer durant son circuit allant de matières premières jusqu'au stade de produit fini. Les impuretés se présentent comme étant un des éléments contaminants, leur potentiel d'apparition est présent à n'importe quelle étape de fabrication, et peuvent aussi provenir de plusieurs sources ; à savoir des interactions entre les matières premières et les équipements de transformation, le contenant ou le dispositif de fermeture, ou parce tout simplement parce qu'elles sont présentes dans les composants du produit pharmaceutique. Par définition, une impureté est un élément qui altère, corrompt ou souille un liquide, une matière, un milieu, quant aux impuretés élémentaires dans le secteur pharmaceutique ; ce sont les traces d'éléments élémentaires indésirables qui peuvent potentiellement être présents dans les médicaments.

La notion d'Impuretés Élémentaires ne remplace pas le terme de métaux lourds, mais inclut toutes les traces de métaux indésirables (à savoir les métaux lourds et d'autres métaux qu'on va traiter dans cette thèse) qu'on peut trouver dans un produit pharmaceutique. On appelle généralement « métaux lourds » les éléments métalliques naturels (métaux et/ou métalloïdes) caractérisés par une masse volumique élevée, c'est-à-dire supérieur à 5000 kg/m³ [3]. Quarante et un métaux, ainsi que cinq métalloïdes, répondent à ce critère.

Ces impuretés élémentaires n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient, et peuvent même dans certains cas être nocives et préjudiciables à des concentrations élevées. Mais afin d'assurer un bon suivi, une bonne qualité et une meilleure protection de la santé publique, LE CONSEIL INTERNATIONAL D'HARMONISATION (ICH) a mis en place la guideline Q3D relative aux Impuretés Élémentaires, « *Guideline for Elemental Impurities* » en anglais, imposant ainsi des teneurs limites acceptables. [4]

La ligne directive ICH Q3D couvre de nombreux éléments sur tableau de Mandeliev incluant ainsi quelques éléments non métalliques, quelques métalloïdes ainsi que les métaux lourds. Elle comprend tous les éléments susceptibles de se retrouver dans les médicaments.

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

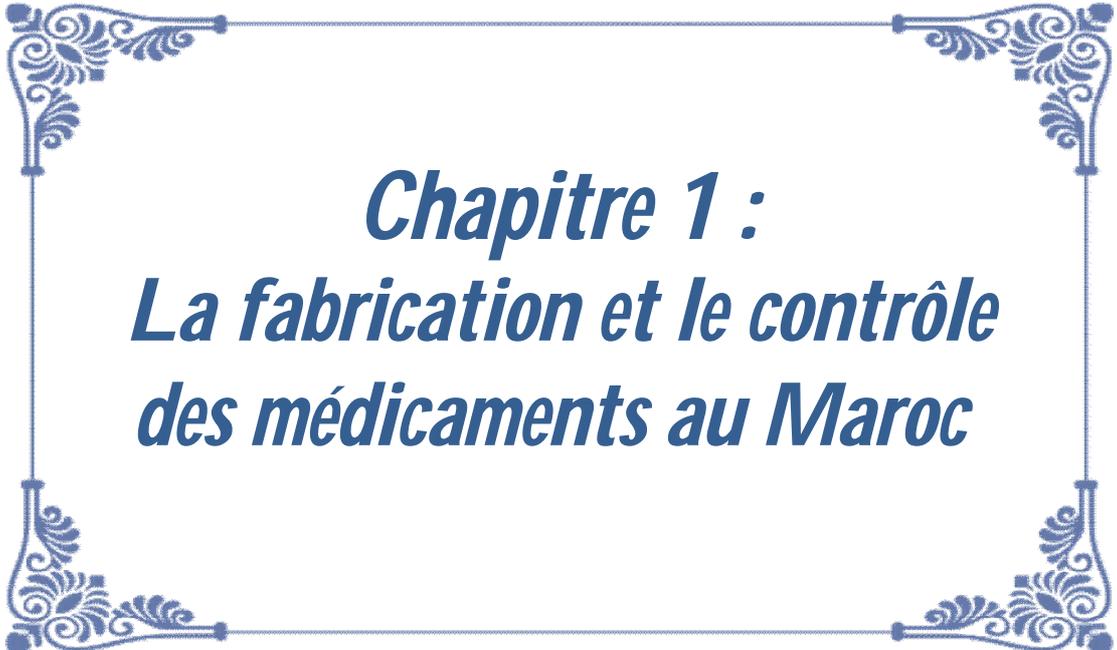
Antimoine (Sb)	Étain (Sn)	Palladium (Pd)
Argent (Ag)	Iridium (Ir)	Platine (Pt)
Arsenic (As)	Lithium (Li)	Plomb (Pb)
Baryum (Ba)	Mercure (Hg)	Rhodium (Rh)
Cadmium (Cd)	Molybdène (Mo)	Ruthenium (Ru)
Chromium (Cr)	Nickel (Ni)	Selenium (Se)
Cobalt (Co)	Or (Au)	Thallium (Tl)
Cuivre (Cu)	Osmium (Os)	Vanadium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

La présente directive est divisée en trois parties, tout en commençant par l'évaluation des données sur la toxicité des impuretés élémentaires potentielles et en déduire une classification des ces derniers, puis l'établissement d'une exposition journalière admissible (EJA) « *Permitted Daily Exposure* » pour chaque élément dont la toxicité est préoccupante, et finalement l'adoption d'une approche fondée sur les risques pour contrôler les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques, dont l'objectif est de garantir la sécurité des patients.

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

Cette thèse va se subdiviser en quatre chapitres :

- Dans une première partie, nous allons présenter l'industrie pharmaceutique marocaine ainsi que les autorités réglementaires qui contrôlent la qualité du médicament à l'échelle nationale et internationale.
- Dans une seconde partie, on commencera par un aperçu sur le conseil international d'harmonisation « ICH » en citant ainsi ses missions, puis on passera ensuite à la description de la ligne directrice ICH Q3D relative aux impuretés élémentaires
- Ensuite, on va entamer le troisième chapitre où on va présenter les données toxicologiques de chaque impureté élémentaire, et on passe aux méthodes de calcul de leurs valeurs limites. On finit ce chapitre par la description des étapes d'une analyse de risque.
- Finalement, le quatrième chapitre va nous exposer les différentes situations qu'on peut rencontrer lors d'une analyse de risque tout en les expliquant par des exemples illustratifs.



Chapitre 1 :
La fabrication et le contrôle
des médicaments au Maroc

Selon la loi 17-04, l'industrie pharmaceutique autrement nommée l'établissement pharmaceutique industriel est défini au niveau de l'article 74 comme étant « *tout établissement disposant d'un site de fabrication et effectuant les opérations de fabrication, d'importation, d'exportation et de vente en gros des médicaments et, le cas échéant, la distribution en gros* ».

Le secteur pharmaceutique au Maroc occupe une place capitale au niveau de l'Afrique en termes de chiffres. Son évolution était le résultat d'une volonté gouvernementale visant à garantir l'autosuffisance en termes de médication et ainsi parvenir à substituer l'importation des médicaments par la fabrication locale.

I. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DANS L'ECONOMIE NATIONALE

Le secteur pharmaceutique occupe une place capitale dans l'économie du Maroc, ceci est dû au fait que ce secteur est animé par plusieurs principaux acteurs du marché du médicament dans le monde d'une part, et d'autre part par les sociétés nationales, pour atteindre 46 sites de production offrant ainsi toutes les gammes thérapeutiques, et atteignant un chiffre d'affaire intéressant de 14,5 Milliards de dirhams, dont 9 Milliards de dirhams pour le secteur privé. [5]

II. LA QUALITE AU SEIN D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE

Par définition, la qualité selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR) est « *l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs* » et selon la norme ISO 8402-94 « *Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites* », puis selon l'ISO 9000:2000 « *Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.* » [6]

La recherche et l'adoption de méthodes de fabrication assurant la qualité est devenu un critère important, son obtention est assurée par plusieurs méthodes comme la mise en place d'un système d'assurance qualité ainsi que l'adoption des outils et des règles qui sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practice (GMP), Elles expliquent les moyens et les contrôles à adopter pour que le produit final soit conforme aux exigences. On peut décrire ainsi un médicament de qualité s'il remplit 3 critères essentiels : l'efficacité, l'innocuité et la sécurité.

La qualité des médicaments au Maroc est contrôlée par le ministère de la santé et précisément par la direction de médicament et de pharmacie « DMP », c'est elle-même qui valide l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché des produits médicamenteux, cette autorisation est définie selon l'OMS par « *un document officiel émis par l'autorité compétente, établi en vue de la commercialisation ou de la distribution à titre gratuit, d'un produit. Ce document doit préciser, notamment, la dénomination, la forme pharmaceutique, la composition quantitative (y compris les excipients) par dose unitaire (en utilisant la DCI, lorsqu'elle existe), la durée et les conditions de conservation ainsi que les caractéristiques du conditionnement. Il contient également toute l'information approuvée, destinée au corps médical et au public et précise les conditions de délivrance, le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM et la durée de validité de cette autorisation* » [7] On présentera l'organigramme général de la DMP dans le chapitre suivant.

III. LA DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE PHARMACIE

La Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) constitue l'une des huit directions centrales du Ministère de la Santé. Elle est spécialisée dans la mise en place des stratégies nationales en matière de médicaments et de produits de santé sur les plans techniques et réglementaires. Créée en 1994, en résultat d'une association de la Division de la Pharmacie et du Laboratoire National de Contrôle de Médicament (LNCM). Cette direction est chargée de : [8]

- Arrêter les normes de fabrication, de conditionnement, de circulation, de vente, de stockage des médicaments, des produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques ;

- Fixer le cadre des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, conformément à la réglementation des prix en vigueur ;
- Assurer le contrôle technique et ainsi que le contrôle de la qualité dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur ;
- Établir et mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de qualité ;
- Effectuer l'inspection des officines, des grossisteries et des laboratoires de fabrication ;
- Délivrer les visas et les autorisations de débit des produits pharmaceutiques ;
- Gérer une banque de données techniques et économiques sur les médicaments.

La direction de médicament et de pharmacie est composée de deux divisions, la figure 1 ci-dessous présente l'organigramme fonctionnel de la DMP : [9]

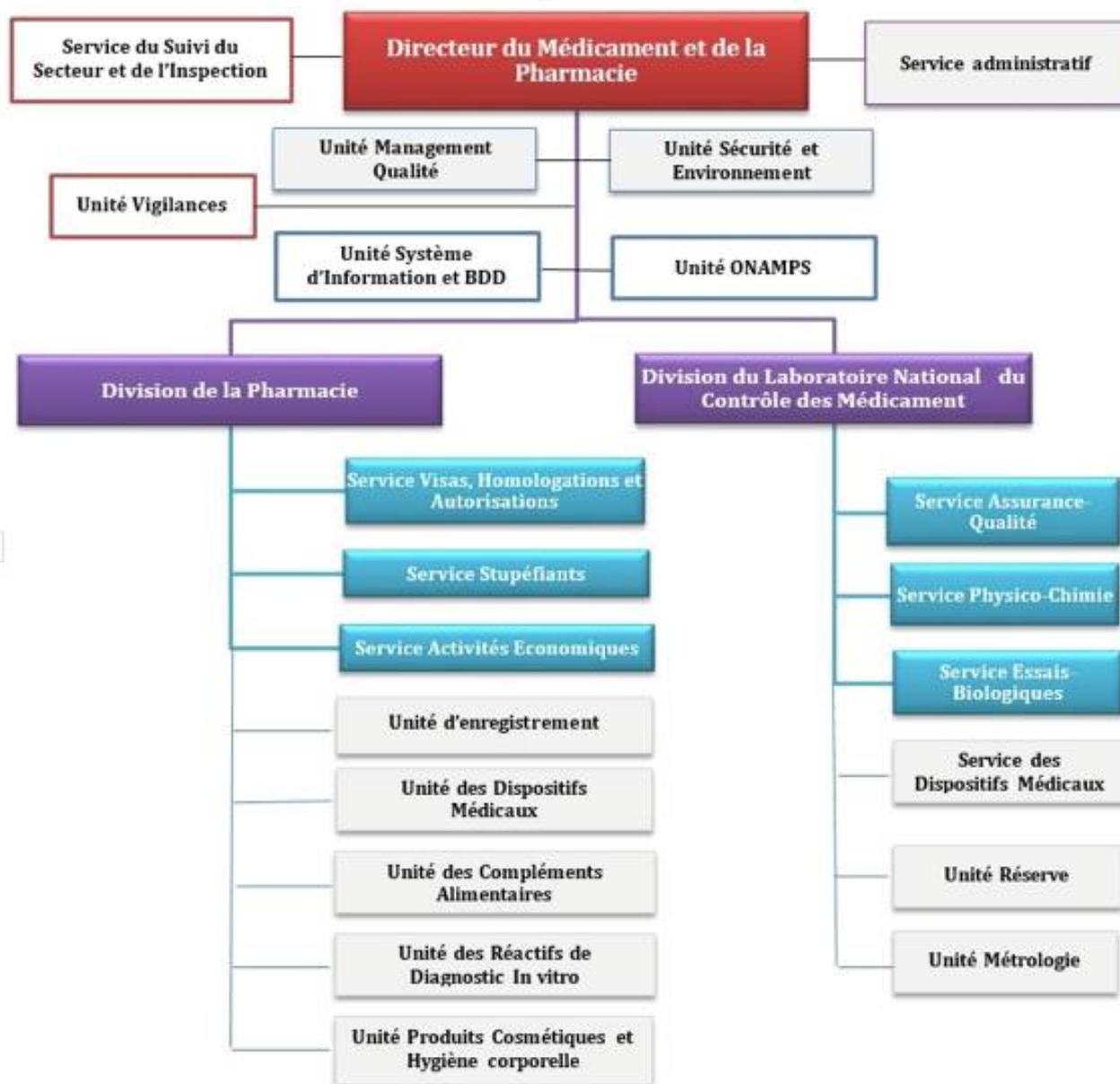


Figure 1 : Organigramme fonctionnel de la direction de médicament et de pharmacie

Les parties qui suivent cet organigramme présentent les différentes unités et sous-unités de la DMP.

1. Le laboratoire national de contrôle de médicament « LNCM »

Créé en 1969, régi par le Décret n° 72-374 du 1er Rabii II 1394 du 24 avril 1974 qui fixe ses prérogatives au niveau de l'article 2 *«Le laboratoire national de contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques est chargé, sous la direction d'un pharmacien diplômé désigné par le ministre de la Santé, titulaire d'un ou plusieurs certificats universitaires d'études spéciales reconnus valables par le ministre de la santé »* [10] , puis il a été agréé par la ligne arabe et accrédité selon la norme de qualité internationale ISO 17025 par la Direction européenne de la qualité et des produits de santé (EDQM). Il est officiellement membre observateur de la pharmacopée européenne depuis 1999, et organe du conseil de l'Europe, en 2007, en 2011 et puis tout récemment en 2014, et aussi, membre observateur de la pharmacopée américaine depuis 2010, et il est parvenu à intégrer le réseau des laboratoires nationaux européens de contrôle de médicaments. Cette distinction est unique à l'échelle du continent africain et de la région MENA (Middle East and North Africa). Il est reconnu aussi comme un laboratoire pré-qualifié par l'OMS.

Le LNCM est formé au sein de la direction de médicaments et de pharmacie de 4 services et 2 unités : [11]

- Service de l'assurance-qualité,
- Service des essais physico-chimiques,
- Service des essais biologiques,
- Service des dispositifs médicaux,
- Unité de métrologie,
- Unité de réserve.

Cette entité se base sur plusieurs organismes internationaux de contrôle de médicament, citons par exemple ; les pharmacopées en vigueur européenne (EP) et américaine (USP), les directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS), les guidelines de la food and drug administration (FDA)... ainsi que d'autres sources, ceci dans un but de d'assurer deux activités distinctes : [12]

Une activité d'évaluation : des dossiers techniques d'AMM et de renouvellement quinquennal déposés auprès de la direction ...

Une activité de contrôle : qui inclut l'ensemble des techniques, des analyses, et des mesures adoptées afin de garantir la qualité requise. Ces contrôles en laboratoire peuvent être physiques, chimiques, biologiques, galéniques...

Le LNCM joue aussi un rôle important dans les activités d'expertise, dans la formation des pharmaciens et des professionnels de santé, dans la participation dans les sujets et les travaux de recherche et dans le développement de méthodes d'analyse.

2. La division de la pharmacie

Cette division est formée de 3 services et 4 unités, chacune de ces derniers remplissent des missions spécifiques, on cite :

- Service des activités économiques,
- Service des visas et homologations et autorisations,
- Service des stupéfiants,
- Unité des dispositifs médicaux,
- Unité des réactifs à usage de diagnostic in vitro,
- Unité de compléments alimentaires
- Unité de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Cette entité tend à exécuter plusieurs tâches, à savoir : [13]

- L'application de la réglementation en vigueur en termes d'enregistrement et d'évaluation des dossiers administratifs en ce qui concerne les produits médicamenteux et les produits de santé (les dispositifs médicaux, les réactifs de diagnostic in vitro, les compléments alimentaires, les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle),
- L'évaluation des dossiers d'enregistrement des médicaments et des produits de santé,
- La fixation des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques ainsi que des dispositifs médicaux de classe 3,
- La formation continue des agents et des pharmaciens et des professionnels de santé,
- L'octroi aux industries et aux laboratoires pharmaceutiques les autorisations de mise sur le marché ainsi que tout autres types d'autorisations...

IV. L'IMPLICATION DES AUTORITES REGLEMENTAIRES MAROCAINES DANS LE CONTROLE DES IMPURETES INORGANQUES

Vu l'importance de l'analyse des impuretés inorganiques afin d'obtenir un produit pharmaceutique de qualité, et compte tenu l'importance du contrôle des médicaments dans le but d'assurer la sécurité du consommateur, les autorités réglementaires et spécialement la direction de médicament et de pharmacie a publié le 29 décembre 2017 le circulaire N° 2893 DMP/10 demandant aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques industriels, la mise en application des nouvelles dispositions relatives aux impuretés inorganiques, autrement dit, les recommandations cités dans la ligne directrice ICH Q3D ainsi que les exigences des pharmacopées en vigueur. Ceci dans le but de garantir la qualité et l'innocuité des produits et surtout la sécurité du consommateur marocain. [14]

Le chapitre suivant va nous présenter cette ligne directrice et nous rapprocher des recommandations qui doivent être appliquées.



Chapitre 2 :
La ligne directrice
ICH Q3D

I. LE CONSEIL INTERNATIONAL D'HARMONISATION « ICH »

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) « *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human* » anciennement nommé la Conférence internationale d'harmonisation est une structure internationale, née en 1990, lors d'une réunion organisée par l'EFPIA à Bruxelles. Cette structure rassemble les autorités de la réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. L'ICH est basé à Genève, en Suisse. [15]

L'élaboration de l'ICH a pour but d'atteindre une harmonisation mondiale des différentes exigences réglementaires et ainsi de constituer un forum de discussions constructives sur les différences réelles et constatées entre les conditions techniques imposées pour l'homologation des nouvelles molécules chimiques, dans le but d'optimiser l'enregistrement de médicaments par les différentes autorités de tutelle.

L'obligation de procéder à une évaluation indépendante des médicaments avant leurs mises sur le marché a été prise en compte à différents moments et dans différentes régions. Cependant, dans de nombreux cas, cette prise de conscience a été motivée par des tragédies (par exemple la tragédie de la thalidomide en 1960).

1. Membres de l'ICH

L'ICH regroupe dix-sept pays, représentant 15 % de la population mondiale et 90 % du chiffre d'affaire annuel, il est composé de seize membres dont six sont fondateurs, et chacune des 3 régions (Europe, États-Unis, Japon) fournit une entité réglementaire et une organisation internationale de l'industrie pharmaceutique, ainsi que d'autres membres. Commençons par les membres fondateurs de l'ICH : [15]

- La Commission Européenne (CE),
- La Fédération Européenne des Associations de l'Industrie Pharmaceutique (EFPIA),

- The U.S. Food and Drug Administration (FDA),
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA),
- Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW),
- The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA).

On passe ensuite aux membres réglementaires :

- Les membres réglementaires permanents : Santé Canada, Swissmedic.
- Les membres réglementaires : ANVISA (Brésil), HSA (Singapour), MFDS (Corée), NMPA et CFDA (Chine).
- Les membres de l'industrie : Biotechnology Innovation Organization (BIO), La Global Self-Care Federation, International Generic and Biosimilar Medicines Association (IGBA).

En plus des membres fondateurs et des membres réglementaires, il existe 32 membres observateurs, parmi eux : [15]

- L'OMS, L'Organisation Mondiale de la Santé ;
- L'IFPMA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association;
- Les autorités administratives ou législatives de plusieurs pays : SFDA (l'Arabie Saoudite), ANMAT (l'Argentine), CDSCO (l'Inde), COFEPRIS (le Mexique) ...
- Les initiatives d'harmonisation régionales : APEC, ASEAN, EAC...
- L'APIC, l'Organisation internationale de l'industrie pharmaceutique se concentre sur les questions de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des réglementations relatives aux principes actifs et aux produits intermédiaires à l'échelle mondiale. Au fil des années, l'APIC est devenue une association industrielle de haut niveau ayant une excellente réputation mondiale.
- Les organisations internationales réglementées par les lignes directrices de l'ICH : EDQM, IPEC, PIC/S, USP, CIOMS, Bill & Melinda Gates Foundation.

2. Les différentes lignes directrices de l'ICH :

Les lignes directrices ICH se divisent en quatre principaux thèmes (Q, S, E, M) :
[16]

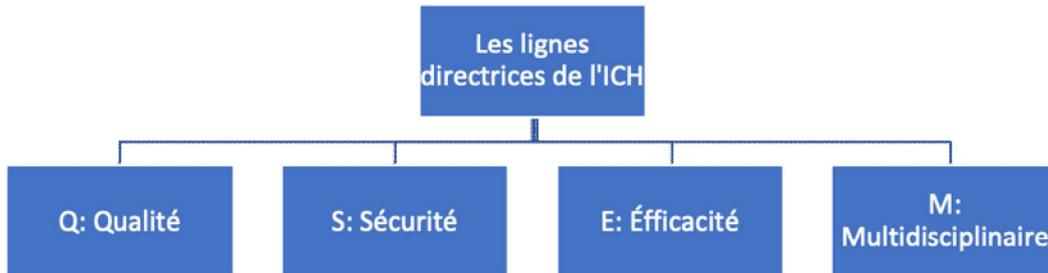


Figure 2: Les quatre principaux thèmes des lignes directrices

Le volet qualité inclut les douze parties suivantes : [16]

- Q1 : Études de stabilité.
- Q2 : Validation analytique.
- Q3 : Impuretés.
- Q4 : Pharmacopée.
- Q5 : Qualité des produits biotechnologiques.
- Q6 : Spécifications.
- Q7 : Bonnes pratiques de fabrication.
- Q8 : Développement Pharmaceutique.
- Q9 : Management du risque qualité.
- Q10 : Système qualité pharmaceutique.
- Q11 : Développement et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques).
- Q12 : Gestion du cycle de vie du médicament.

Dans notre présente thèse on va s'intéresser à la partie Q3, plus précisément à la ligne directive ICH Q3D. On commence tout d'abord par présenter les 5 lignes directives du volet « qualité » : [16]

- **Q3A : Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses :** cette ligne directrice fournit des recommandations à l'égard des demandes d'homologation sur la caractérisation et la qualification des impuretés présentes dans les nouveaux produits pharmaceutiques fabriqués à partir de nouvelles substances médicamenteuses de synthèse chimique jamais homologuées auparavant dans une région ou dans un État membre.
- **Q3B : Présence d'impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques :** cette guideline complète la Q3A et s'intéresse aux impuretés classées comme produits de dégradations ou produits résultants d'une interaction avec un excipient et/ou le contenant.
- **Q3C : Directive sur les solvants résiduels :** cette norme nous informe à propos du seuil non nocif des solvants résiduels pour les consommateurs de médicaments, elle introduit la notion de « dose journalière tolérable » pour chaque type de solvants résiduels, ceci pour assurer la sécurité maximale des patients.
- **Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires :** Cette directive présente un processus d'évaluation et de contrôle des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique en utilisant les principes de gestion de risques tels que décrits dans l'ICH Q9. Ce processus fournit une plate-forme pour développer une stratégie de contrôle basée sur le risque afin de limiter les impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique.
- **Q3E : Évaluation et contrôle des substances extractibles et des substances lixiviables pour les produits pharmaceutiques et biologiques :** Ce sujet a été approuvé par l'Assemblée de l'ICH en juin 2019, et un groupe de travail informel est en train d'être mis en place pour développer un document conceptuel et un plan d'affaires.

II. RAISONS DE L'ELABORATION DE LA GUIDELINE Q3D

Après plusieurs tragédies causées par les impuretés, l'ICH a décidé ainsi d'établir une ligne directrice harmonisée pour limiter toute contamination par les impuretés inorganiques, plusieurs raisons ont été mis en cause :

- La protection des patients consommateurs de médicaments,
- La fixation d'un nombre précis d'impuretés élémentaires indésirables,
- L'élaboration d'un processus harmonisé d'analyse de risques...

Parmi les raisons majeures qui ont induit la formulation de cette ligne directrice est l'ambiguïté du test des métaux lourds qui était expliqué dans la Pharmacopée Européenne. Ces métaux lourds sont des entités considérées comme étant des impuretés élémentaires qui peuvent provenir de plusieurs sources, à savoir les procédés de fabrication des substances pharmaceutiques. Elles sont originaires des réactifs, des ligands ou des catalyseurs utilisés. [17]

L'essai des métaux lourds expliqué dans le chapitre général de la Ph. Eur. 8ème édition consiste en une analyse semi-quantitative où l'intensité de la coloration après réaction de la solution à examiner est comparée à une solution témoin de plomb. Huit différents essais sont décrits au chapitre 2.4.11. De la Pharmacopée Européenne. Ils sont numérotés de A à H, mais la méthode décrite n'a guère connu de mises à jour depuis une cinquantaine d'année.

Cet essai présente plusieurs désavantages de non sensibilité et de non spécificité. Ce principe est adapté aux métaux lourds qui précipitent à pH 3,5 sous forme de sulfures colorés : plomb, cuivre, argent, mercure, cadmium, bismuth, ruthénium, or, platine, palladium, vanadium, arsenic, antimoine, étain et molybdène, sous l'effet d'un réactif intitulé : le thioacétamide R, ce dernier est ajouté à la solution à examiner, dont le pH est amené à la valeur de pH 3,5 par le biais d'une solution tampon. Dans le même temps, le thioacétamide R est ajouté à une solution témoin, qui contient une quantité connue de Plomb.

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

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

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

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

Cependant, les inconvénients de ces essais résident sur une absence de précision parce qu'ils reposent sur une interprétation visuelle de la couleur obtenue lors de la précipitation.

Le manque de sensibilité est approuvé car les essais A, B, C, D, F et G ne sont pas appropriés pour détecter les métaux lourds à des concentrations inférieures à 5ppm, et l'essai E permet de descendre jusqu'à 0,5 ppm. On peut conclure que ces essais ne sont donc pas indiqués pour doser les métaux lourds à l'état de trace.

À compter de la 9e édition de la Ph. Eur., l'essai des métaux lourds a été supprimé dans toutes les monographies individuelles portant sur des substances pour usage pharmaceutique, à l'exception des substances à usage exclusivement vétérinaire. L'essai ne figure plus dans les nouvelles monographies. [17]

En Janvier 2018, les recommandations énoncées dans la ligne directrice ICH Q3D devinrent applicables à tous les médicaments pour usage humain présents sur le marché.

Cependant, quelques changements ont été appliqués dans l'USP, aboutissant ainsi à un nouveau chapitre *Elemental impurities - Procedures <233>* où sont décrites deux procédures d'analyse : [18]

- La première procédure par spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif :

Son principe est basé sur la mesure des longueurs d'onde spécifiques émises par l'échantillon à partir d'une source de plasma à haute température sous Argon (Ar). Cette technique récente bénéficie de technologies modernes. Elle offre la possibilité de détecter simultanément la quasi-totalité des éléments du tableau périodique et permet la mise en évidence d'interférences possibles. Le seuil de cette technique est de l'ordre de 0,1 mg/l sur une solution standard.

- La deuxième procédure par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif :

Son principe est basé sur la mesure par spectrométrie de masse des ions émis par l'échantillon à partir d'une source plasma à haute température sous Argon (Ar). Cette technique, assez similaire à l'ICP-OES, présente en plus l'avantage de permettre de mesurer plusieurs isotopes pour un même élément. Le seuil de cette technique est de l'ordre de 1 µg/l sur une solution standard.

III. ANALYSE ET DESCRIPTION DE LA LIGNE DIRECTIVE ICH Q3D

L'ICH Q3D se constitue de dix chapitres, d'un glossaire et de quatre annexes, son contenu donne des informations importantes qu'on va développer dans cette partie de la thèse.

Le contrôle des impuretés élémentaires pendant le processus de fabrication des substances médicamenteuses est obligatoire, car ils peuvent apparaître à n'importe quelle étape de la conception des médicaments. Leur présence n'offre aucun bienfait thérapeutique, et présente potentiellement des effets toxiques pour les patients consommateurs de médicaments, ce qui accentue l'obligation de la vérification de la teneur de ces impuretés élémentaires. [4]

Cette ligne directrice est divisée en trois axes :

- L'évaluation des données de toxicité des impuretés élémentaires potentielles et en déduire ainsi une classification distincte.
- L'établissement d'une exposition journalière admissible (EJA) « *Permitted Daily Expose (PDE)* » pour chaque élément, en se basant sur les données de toxicité préalablement traitées. On considère que les EJA établies contribuent à la protection de la santé publique.
- L'adoption d'une approche fondée sur les risques afin de contrôler les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques. [4]

L'ICH Q3D concerne :

- Les nouveaux produits pharmaceutiques finis (selon la définition figurant dans les directives Q6A et Q6B de l'ICH),
- Les nouveaux produits pharmaceutiques qui contiennent des substances pharmaceutiques existantes,
- Les produits pharmaceutiques qui contiennent des protéines et des polypeptides purifiés (y compris les protéines et les polypeptides d'origine recombinante ou non recombinante) ainsi que leurs dérivés,

- Les produits dont ils sont des composants (p. ex., les conjugués) sont visés par la présente directive, tout comme les produits pharmaceutiques qui contiennent des polypeptides, des polynucléotides et des oligosaccharides produits de manière synthétique. [4]

Cependant, Cette ligne directive ne vise pas les produits à base de plantes médicinales, les produits radiopharmaceutiques, les vaccins, les métabolites cellulaires, les produits de l'ADN, les extraits d'allergène, les cellules, le sang total, les composants cellulaires du sang ou les dérivés sanguins (y compris le plasma et les dérivés plasmatiques, les solutions de dialyse qui ne sont pas destinées à la circulation systémique), les éléments intentionnellement inclus dans les produits pharmaceutiques à des fins thérapeutiques, les médicaments de thérapie innovante (les produits à base de gènes, de cellules et de tissus), les produits pharmaceutiques utilisés durant les essais cliniques et finalement les produits existants moins de 36 mois après la publication de la directive par l'ICH. [4]

1. Evaluation de l'innocuité des impuretés élémentaires potentielles

Suite à l'examen des données inscrites sur les revues scientifiques, les rapports et les études de recherche du gouvernement, les normes réglementaires internationales (visant les produits pharmaceutiques) et les documents d'orientation, ainsi que les rapports de recherche et d'évaluation des autorités réglementaires, l'ICH a pu déterminer les éléments sur lesquelles cette directive va se focaliser, ceci en calculant l'Exposition Journalière Admissible (EJA) « *Permitted Daily Exposure PDE* » défini par la quantité d'impureté qu'on peut ingérer par jour, au cours de notre vie, sans aucun risque ou d'effets nocifs sur notre santé. [4]

Le calcul des EJA est relatif à plusieurs facteurs qu'on énumère par ordre approximatif de pertinence :

- L'état d'oxydation probable de l'élément présent dans le produit pharmaceutique,
- Les données sur l'exposition humaine et l'innocuité,
- L'étude sur les animaux la plus pertinente,
- La voie d'administration,
- Le ou les paramètres pertinents.

Les EJA doivent être déterminées pour les 3 voies d'administration ; Orale, parentérale et par inhalation. [4]

2. Classification des éléments

Les impuretés élémentaires métalliques incluses dans la directive Q3D ont été réparties en quatre groupes en fonction de la toxicité (EJA), de la probabilité de leur présence dans les produits pharmaceutiques, de l'abondance naturelle observée et finalement de la distribution de chaque élément dans l'environnement. [4] On pourra ainsi marquer les 24 éléments concernés par l'ICH Q3D dans le tableau de Mendeleïev ci-dessus :

24 éléments répartis en 4 classes :

■ Classe 1
■ Classe 2A
■ Classe 2B
■ Classe 3

[>>Retour](#)

1 H 1,008 hydrogène																	2 He 4,00 Hélium				
4 Li 6,94 Lithium	Be 9,01 Bérylium															5 B 10,811 Bore	6 C 12,011 Carbone	7 N 14,007 Azote	8 O 15,999 Oxygène	9 F 19,00 Fluor	10 Ne 20,18 Néon
11 Na 22,99 Sodium	12 Mg 24,31 Magnésium															13 Al 26,98 Aluminium	14 Si 28,09 Silicium	15 P 30,974 Phosphore	16 S 32,065 Soufre	17 Cl 35,45 Chlore	18 Ar 39,95 Argon
19 K 39,10 Potassium	20 Ca 40,08 Calcium	21 Sc 44,96 Scandium	22 Ti 47,87 Titane	23 V 50,94 Vanadium	24 Cr 52,00 Chrome	25 Mn 54,94 Manganèse	26 Fe 55,85 Fer	27 Co 58,93 Cobalt	28 Ni 58,69 Nickel	29 Cu 63,55 Cuivre	30 Zn 65,41 Zinc	31 Ga 69,72 Gallium	32 Ge 72,64 Germanium	33 As 74,92 Arsenic	34 Se 78,96 Sélénium	35 Br 79,90 Brome	36 Kr 83,80 Krypton				
37 Rb 85,47 Rubidium	38 Sr 87,62 Strontium	39 Y 88,91 Yttrium	40 Zr 91,22 Zirconium	41 Nb 92,91 Niobium	42 Mo 95,94 Molybdène	43 Tc 98 Technétium	44 Ru 101,7 Ruthénium	45 Rh 102,91 Rhodium	46 Pd 106,42 Palladium	47 Ag 107,87 Argent	48 Cd 112,41 Cadmium	49 In 114,82 Indium	50 Sn 118,71 Etain	51 Sb 121,76 Antimoine	52 Te 127,60 Tellure	53 I 126,96 Iode	54 Xe 131,29 Xénon				
55 Cs 132,91 Césium	56 Ba 137,33 Baryum	57 La 138,91 Lanthane	72 Hf 178,49 Hafnium	73 Ta 180,95 Tantale	74 W 183,84 Tungstène	75 Re 186,21 Rhénium	76 Os 190,23 Osmium	77 Ir 192,22 Iridium	78 Pt 195,08 Platine	79 Au 196,97 Or	80 Hg 200,59 Mercure	81 Tl 204,38 Thallium	82 Pb 207,2 Plomb	83 Bi 208,88 Bismuth	84 Po 209 Polonium	85 At 210 Astate	86 Rn 222 Radon				

Figure 3: Tableau de Mendeleïev marquant les 24 impuretés élémentaires

D'autres éléments métalliques ont été évoqué dans cette ligne directrice, mais en raison de leurs faibles toxicités, l'ICH n'a trouvé aucun intérêt dans le calcul de leurs EJA. On cite quelques-uns : Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W et Zn. [4]

3. Evaluation des risques et contrôle des impuretés élémentaires

L'analyse de risque doit être appliquée en se basant premièrement sur des informations scientifiques et en tenant compte deuxièmement des principes généraux de gestion de risques expliqués dans la guideline ICH Q9 ; cette dernière présente les principes et les outils de gestion des risques applicables aux différents aspects de la qualité pharmaceutique.

Dans cette ligne directrice, Le processus d'analyse de risque se déroule en 3 phases :

3.1. Déceler les sources connues et potentielles d'éléments métalliques indésirables susceptible d'être présent dans le produit pharmaceutique

Au cours de la production de toute substance médicamenteuse, on peut rencontrer plusieurs impuretés élémentaires qui peuvent être issues de sources différentes mais potentielles d'éléments métalliques indésirables, Le diagramme d'ISHIKAWA suivant nous schématise les sources possibles : [4]

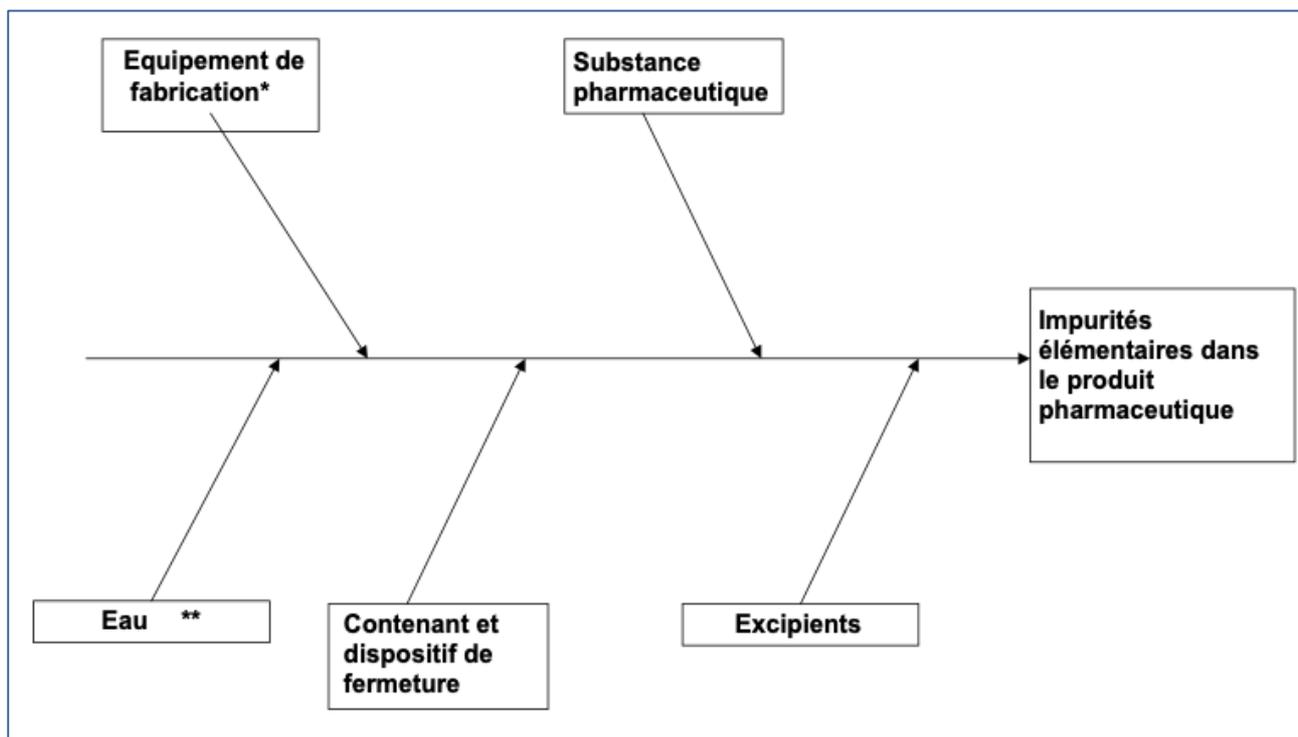


Figure 4 : Diagramme d'ISHIKAWA : les principales sources d'impuretés élémentaires

- Les impuretés résiduelles issues de composants intentionnellement ajoutés au cours du processus de fabrication du produit pharmaceutique tels que les catalyseurs, les excipients ou autre élément,
- Les impuretés élémentaires apparues brusquement au cours de la synthèse qui peuvent être présentes dans la substance pharmaceutique, ou bien issues de l'eau ou des excipients utilisés dans le procédé de fabrication,
- Les éléments métalliques qui peuvent être issus de la dégradation des équipements de fabrication, du contenant, ou du dispositif de fermeture, via un mécanisme de lessivage qui est plus accentué pour les formes posologiques liquides et semi-solides que pour les formes posologiques solides, ce qui nous incite à faire attention aux facteurs qui peuvent faciliter le lessivage (le caractère hydrophile/hydrophobe, la teneur en ions, le pH, la température, la surface de contact, la composition du contenant ou du composant, la stérilisation en stade terminal, le processus de conditionnement, la stérilisation des composants, la durée de l'entreposage...)

Le tableau ci-dessous va nous montrer les recommandations concernant l'introduction intentionnelle ou non intentionnelle de ces impuretés inorganiques : [4]

Tableau 1: Impuretés élémentaires à prendre en compte dans l'évaluation de risques

Élément	Groupe	Ajout intentionnel (toutes les voies d'administration)	Ajout non intentionnel		
			Orale	Parentérale	Inhalation
Cd	1	Oui	Oui	Oui	Oui
Pb	1	Oui	Oui	Oui	Oui
As	1	Oui	Oui	Oui	Oui
Hg	1	Oui	Oui	Oui	Oui
Co	2A	Oui	Oui	Oui	Oui
V	2A	Oui	Oui	Oui	Oui
Ni	2A	Oui	Oui	Oui	Oui
Tl	2B	Oui	Non	Non	Non
Au	2B	Oui	Non	Non	Non
Pd	2B	Oui	Non	Non	Non
Ir	2B	Oui	Non	Non	Non
Os	2B	Oui	Non	Non	Non
Rh	2B	Oui	Non	Non	Non
Ru	2B	Oui	Non	Non	Non
Se	2B	Oui	Non	Non	Non
Ag	2B	Oui	Non	Non	Non
Pt	2B	Oui	Non	Non	Non
Li	3	Oui	Non	Oui	Oui
Sb	3	Oui	Non	Oui	Oui
Ba	3	Oui	Non	Non	Oui
Mo	3	Oui	Non	Non	Oui
Cu	3	Oui	Non	Oui	Oui
Sn	3	Oui	Non	Non	Oui
Cr	3	Oui	Non	Non	Oui

3.2 Évaluer la présence d'une impureté élémentaire dans le produit pharmaceutique

Cette phase doit être appuyée par des informations concernant les impuretés élémentaires qui peuvent dans certains cas, provenir des fournisseurs de chaque composant du produit pharmaceutique.

Parmi ces données d'appui on cite les connaissances préalables, la documentation publiée, les données générées par des procédés similaires, les renseignements provenant des fournisseurs, les essais auxquels ont été soumis les composants du médicament et le produit pharmaceutique.

Au cours de cette étape, on calcule les concentrations relatives aux impuretés inorganiques susceptible d'apparaître dans notre médicament, ensuite on essaye de les comparer avec les EJA témoin. [4]

3.3. Rédaction d'un rapport résumant l'évaluation des risques

Le rapport doit prendre en compte l'importance de la concentration de l'élément métallique observée dans le produit par rapport à son EJA, en définissant un pourcentage seuil correspondant à 30% de l'EJA préétablie, ceci a pour but de déterminer si des contrôles supplémentaires sont nécessaires : [4]

- Si la concentration de l'élément métallique présente dans notre échantillon de médicament est inférieure à 30% de l'EJA, aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire,
- Si cette analyse montre que la concentration de l'impureté élémentaire est supérieure au seuil de contrôle, l'établissement de méthodes de contrôle supplémentaires est nécessaire pour compenser cette augmentation.

4. Contrôle des impuretés élémentaires

Ce chapitre est applicable si la concentration observée des éléments métalliques indésirables dépassent l'EJA. Afin de la diminuer, il faut mettre en œuvre des mesures supplémentaires conformes aux exigences décrites dans la directive Q6A de l'ICH, ceci dans un but d'assurer un produit fini de qualité et ainsi garantir la sécurité du patient. Parmi ces méthodes de contrôle on cite par exemple : [4]

- La modification du processus de fabrication, surtout les étapes qu'on soupçonne sources éventuelles d'impuretés élémentaires, par l'ajout d'une ou de plusieurs étapes de purification spécifiques ou non spécifiques,
- L'installation de méthodes de contrôle en cours de fabrication afin de maintenir la concentration des éléments métalliques dans un seuil acceptable...

5. La conversion des expositions journalières admissibles en concentrations maximales admissibles

La valeur d'EJA (en $\mu\text{g}/\text{jour}$) indique la quantité maximale journalière acceptable de chaque impureté élémentaire, sans aucun effet nocif pour le patient. Il est nécessaire de convertir les EJA en concentrations afin d'évaluer les éléments métalliques indésirables présentes dans les produits pharmaceutiques ou leurs composants. [4]

La Q3D décrit quelques méthodes acceptables pour calculer les concentrations d'impuretés élémentaires limites dans les produits pharmaceutiques ou dans leurs composants.

Quatre options sont disponibles dans cette ligne directrice :

Option 1 : Limites des concentrations admissibles communes des éléments dans les composants des médicaments dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes :

Dans cette première méthode, on considère que la quantité du produit pharmaceutique ne dépasse pas 10g et que les éléments métalliques indésirables sont présents dans tous les composants du médicament. A l'aide de l'équation suivante, on calcule une concentration admissible commune des éléments métalliques pour chaque composant du médicament : [4]

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{EJA}(\mu\text{g/jour})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique}(\text{g/jour})}$$

Tout en prenant compte que la dose journalière du médicament égale à 10 grammes/jour.

Option 2a : Limites des concentrations admissibles communes dans les composants d'un médicament dont la dose journalière est définie :

On applique le même principe que l'option précédente sauf que la dose journalière du produit pharmaceutique n'est plus égale à 10 grammes, on utilise dans cette option la dose journalière réelle, ceci dans le but de déterminer pour chaque élément cible une concentration maximale commune fixe en microgrammes par gramme. [4]

Option 2b : Limites des concentrations admissibles dans les composants individuels d'un produit dont la dose journalière est définie :

Cette méthode exige des connaissances et des renseignements supplémentaires préalables sur la concentration en impuretés inorganiques dans chaque composant du produit pharmaceutique, ces derniers peuvent être fournis par les fournisseurs, ou bien trouvés dans les monographies. Donc on établit des concentrations admissibles en fonction de la quantité de chaque élément dans chaque composant. [4]

La formule ci-dessus nous permet de calculer la quantité journalière d'impuretés élémentaires prise lors de l'administration du produit pharmaceutique tout en long du jour, elle s'exprime en $\mu\text{g}/\text{jour}$: [4]

$$\text{Quantité totale des IE } (\mu\text{g}/\text{jour}) = \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k$$

k : L'indice pour chaque composant N du produit pharmaceutique,

C_k : La concentration admissible de chaque IE dans le composant k en $\mu\text{g}/\text{g}$.

M_k : La masse du composant k en grammes, cette valeur varie selon la concentration du composant N dans le produit pharmaceutique et selon le nombre de prises par jour.

Sachant que les limites propres de chaque impureté élémentaire de chaque composant doivent respecter l'EJA de chaque composant du produit pharmaceutique : [4]

$$EJA (\mu\text{g}/\text{jour}) \geq \text{Quantité totale des IE } (\mu\text{g}/\text{jour})$$

Option 3 : Analyse du produit fini :

Cette méthode nous permet de mesurer la concentration de chaque élément métallique indésirable directement à partir du produit final. Ceci est réalisé en utilisant la formule de conversion expliquée dans l'option 1 pour passer de l'EJA en concentration maximale admissible de l'impureté élémentaire. [4]

6. Annexes

Annexe 1 : Méthodes d'établissement des limites d'exposition

Cette annexe explique la méthode avec laquelle les experts établissent les limites d'exposition en calculant les valeurs de l'EJA qu'on développera dans le 3^{ème} chapitre. [4]

Annexe 2 : EJA établies et les concentrations limites pour les impuretés élémentaires :

Cette partie présente les valeurs de l'EJA en microgrammes par jour pour chacune des 24 impuretés élémentaires en fonction des données sur l'innocuité décrites dans les monographies, et ceci pour chacune des 3 voies d'administration : orale, parentérale, inhalation. Les valeurs sont présentes dans le tableau suivant : [4]

Tableau 2: Valeurs des EJA pour chaque impureté élémentaire et pour toutes les voies d'administration

Élément	Groupe	EJA par voie orale en µg/jour	EJA par voie parentérale en µg/jour	EJA par inhalation en µg/jour
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

Ce point fournit également les valeurs des concentrations admissibles d'impuretés élémentaires en microgrammes par gramme dans les produits pharmaceutiques, les excipients et dans les substances pharmaceutiques. Ces concentrations sont utilisées pour calculer la quantité totale en impuretés élémentaires en utilisant la formule expliquée dans l'option 1 afin d'évaluer le taux d'éléments métalliques indésirables dont la dose journalière est inférieure à 10g/jour. Les concentrations limites sont exposées dans le tableau suivant : [4]

Tableau 3 : Concentrations admissibles des impuretés élémentaires pour l'option 1.

Élément	Groupe	Concentration par voie orale en µg/jour	Concentration par voie parentérale en µg/jour	Concentration par inhalation en µg/jour
Cd	1	0,5	0,2	0,2
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1
Co	2A	5	0,5	0,3
V	2A	10	1	0,1
Ni	2A	20	2	0,5
Tl	2B	0,8	0,8	0,8
Au	2B	10	10	0,1
Pd	2B	10	1	0,1
Ir	2B	10	1	0,1
Os	2B	10	1	0,1
Rh	2B	10	1	0,1
Ru	2B	10	1	0,1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0,7
Pt	2B	10	1	0,1
Li	3	55	25	2,5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0,3

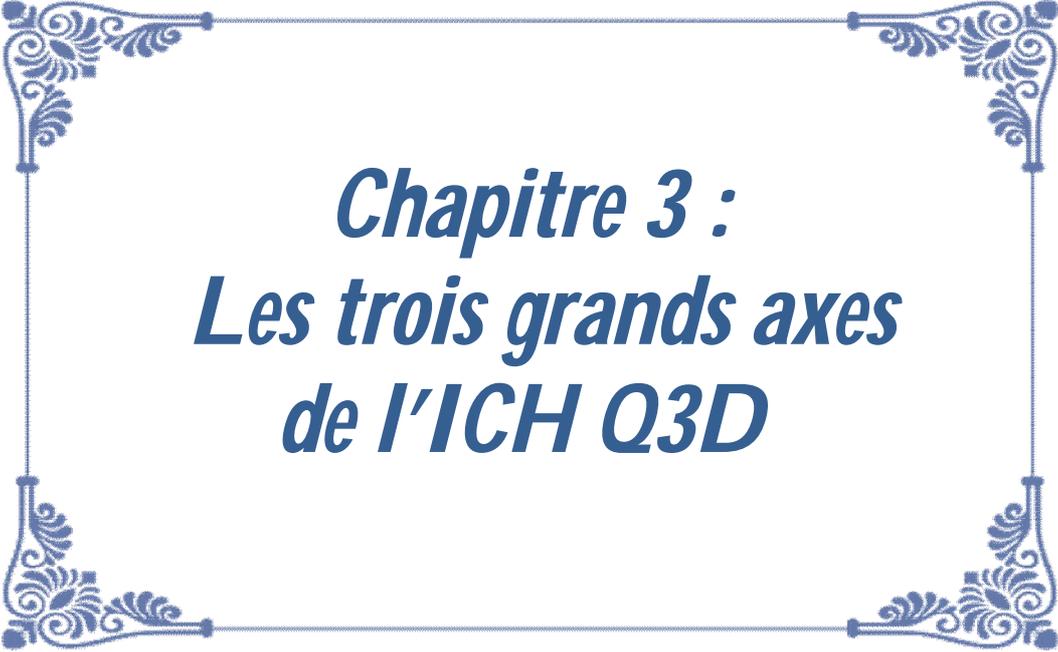
Annexe 3 : Evaluation de l'innocuité de chaque impureté élémentaire :

Cette annexe regroupe toutes les informations et toutes les évaluations toxicologiques relatifs à chaque élément métallique indésirable, ces données vont contribuer au calcul des EJA pour chaque voie possible : la voie orale, la voie parentérale et par inhalation.

Cette partie est structurée de la même façon, elle commence par une brève introduction montrant ainsi les diverses formes d'oxydation de cet élément ainsi que leurs sources. Ensuite, elle passe à l'évaluation toxicologique en se basant sur les études de toxicité existantes dans la littérature, puis elle établit des valeurs d'EJA respectives pour les voies déjà cités auparavant, et elle finit par mentionner les références bibliographiques à partir desquelles les informations ont été soustraits. [4]

Annexe 4 : Exemples de conversion des valeurs d'EJA en concentrations limites d'éléments métalliques indésirables :

Cette annexe donne des exemples illustratifs montrant ainsi les calculs et les méthodes de conversions des valeurs d'EJA en concentrations admissibles d'impuretés élémentaires tout en suivant les options déjà cité auparavant. [4]



***Chapitre 3 :
Les trois grands axes
de l'ICH Q3D***

La ligne directrice ICH Q3D détaille les étapes du déroulement de l'analyse de risque de chaque composé individuellement, ou du produit fini, vis-à-vis à la présence des impuretés inorganiques indésirables dans les produits pharmaceutiques. Pour cela, on prend en compte plusieurs données à savoir :

- La voie d'administration,
- La dose administrée,
- Les données toxicologiques.

Dans cette ligne directrice trois axes ont été évoqués :

- L'évaluation de la toxicologie de chaque impureté individuelle,
- Le calcul des EJA,
- L'analyse de risque afin de contrôler les impuretés élémentaires.

I. CLASSIFICATION DES IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA TOXICITE

Les impuretés élémentaires sont classées selon la ligne directrice ICH Q3D en quatre catégories distinctes, cette classification édictée par les experts est basée sur plusieurs paramètres, on cite : [4]

- La probabilité de la libération des impuretés métalliques indésirables à partir des équipements de fabrication, ou à partir du matériel de stockage qui renferme les matières premières ou le produit fini,
- L'utilisation des catalyseurs métalliques connus dans littérature scientifique comme source principale des impuretés inorganiques dans la production des produits intermédiaires ou du produit fini,
- L'abondance de ces impuretés inorganiques indésirables dans l'environnement,
- Les données de toxicité de chaque impureté inorganique.

Ces agents métalliques peuvent provoquer à court, à moyen ou à long terme des effets cancérogènes, mutagènes, génotoxiques et reprotoxiques pour l'homme, on définit ces actions spécifiques comme suit :

- **Une substance cancérigène** : L'état d'une substance capable de provoquer un cancer et d'augmenter sa fréquence. [19]

- **Une substance mutagène** : Une substance est dite mutagène est l'état d'une matière qui présente un risque d'induction d'une ou de plusieurs mutations, ce phénomène est défini par une modification accidentelle ou provoquée de l'information génétique. [19]

- **Une substance génotoxique** : L'état d'une substance susceptible de toucher l'intégrité physique ou fonctionnelle du génome, et provoquer une ou plusieurs altérations au niveau de ou des chromosomes situés au sein du noyau d'une cellule ou de l'ensemble des cellules, ce qui peut aboutir dans certaines conditions, à l'initiation d'un processus cancéreux. [19]

- **Une substance reprotoxique** : Une substance est dite reprotoxique est l'état d'une matière qui peut avoir des effets nocifs sur la reproduction, et pouvant même entraîner une stérilité. Autrement dit, Elle peut altérer la fertilité chez les deux sexes. Elle peut être la cause d'une malformation du fœtus ou bien d'un avortement spontané. [19]

La contamination des produits pharmaceutique par les différentes impuretés élémentaires peut être due à plusieurs sources et origines potentielles, on peut citer :

- Le personnel qui mène ou exécute la fabrication ou le contrôle des médicaments, ayant reçu une formation insuffisante sur les bonnes pratiques de fabrication, peut être une source majeure d'impuretés élémentaires, parmi les fautes professionnelles qui peuvent être commise est le contact direct entre les mains de l'opérateur et les matières premières, les matériaux d'emballage primaire et le produit intermédiaire ou en vrac, ainsi que une propreté insuffisante, la tenue inadéquate du personnel, les malversions qui consiste à manger ou bien boire des boissons ou bien fumer du tabac dans les zones de stockage...

- Les installations ou bien la mauvaise utilisation des espaces dédiées à la fabrication ou le contrôle peuvent également contribuer dans la contamination des produits pharmaceutiques. On peut citer dans ce contexte ; un système inefficace de filtration d'air, une ventilation inadéquate, une désinsectisation insuffisante, une surface insuffisante dédiée aux espaces...
- Les équipements utilisés dans la fabrication, dans le traitement, dans le nettoyage, dans le transfert et dans le conditionnement peuvent parfois être mal nettoyés ou bien défectueux, ceci peut dans quelques cas libérer des éléments contaminants qui peuvent altérer la qualité du produit fini.
- La supplémentation en matières premières (principes actifs ou excipients...) auprès de quelques fournisseurs qui présentent des produits de qualité basse, ou bien qui présentent des matériaux qui ne répondent pas aux recommandations de la qualité, afin de compenser le stock en matières premières, peut générer des problèmes de contamination par les impuretés élémentaires.
- Le processus de fabrication peut se présenter dans certains cas comme étant une source potentielle et non négligeable en impuretés élémentaires, par exemple :
 - Un nettoyage inapproprié entre les lots de médicaments produits qui ne respecte pas les consignes des bonnes pratiques de fabrication,
 - Un zonage inapproprié,
 - Une mauvaise soumission aux règles de bonnes pratiques de fabrication,
 - Une utilisation d'un système qui peut être occasionnellement ouvert à l'environnement externe,
 - Un mauvais système de ventilation et de chauffage,
 - Une différence inadéquate de pression entre les salles...

Dans la première partie de ce chapitre, on initiera par la classification des impuretés élémentaires selon la ligne directrice ICH Q3D, tout en démontrant leurs origines potentielles ainsi que les données toxicologiques de chaque impureté élémentaire individuellement.

1. Classe 1

Cette classe inclut les impuretés élémentaires toxiques pour l'homme, ayant un degré d'utilisation dans la fabrication ou le stockage des produits pharmaceutiques nul ou restreint.

Ils sont souvent issus des matières utilisées au cours de la fabrication.

En raison de leurs fortes toxicités, déceler la présence de ces impuretés inorganiques auprès de toutes les sources potentielles demeure un objectif à remplir afin de prévenir toute contamination du produit final.

Cette classe regroupe quatre impuretés métalliques : le plomb, le mercure, l'arsenic et le cadmium.

1.1 Le Plomb (Pb)

Le Plomb peut être à l'origine de plusieurs sources au sein d'une industrie pharmaceutique, cet élément peut être issu de l'eau, des catalyseurs, des agents de synthèse, des malversations du personnel fabricant... Il est également possible que cette contamination soit originaire du processus de fabrication et de conditionnement des produits pharmaceutiques.

L'exposition à long terme de petites quantités du plomb peut causer une intoxication chronique, dans ce cas, la principale pathologie est le saturnisme, elle se manifeste par l'anémie, la fatigue, l'asthénie, les maux de tête, les troubles digestifs à savoir des coliques péri-ombilicales très aiguës forçant ainsi la personne atteinte à se courber en deux, des vomissements, des nausées, une constipation, des liserés gingivaux de couleur bleu foncé qu'on appelle les liserés gingivaux de Burton ou tâches jugales de Gubler, une perte d'appétit, ainsi qu'une encéphalopathie saturnine, exprimée par un trouble de mémoire, une aphasie transitoire, une amaurose, une surdité, une nervosité...[20][21][22][23][24][25]

D'autres effets ont été démontré dû à cette intoxication chronique, on cite :

▪ **Effets neurologiques** : Une encéphalopathie se manifestant par des hallucinations, des délires, une convulsion, un coma, et qui peut même aboutir au décès en absence de traitement, ou la survie avec des séquelles neurologiques. Des troubles des fonctions cognitives peuvent aussi être observés qui se manifestent par une asthénie, un trouble de sommeil, une diminution de la libido, des idées dépressives, des atteintes auditives, oculaires... [20]

▪ **Effets rénaux** : une atteinte rénale peut être visible si la plombémie arrive à un taux supérieur à 30µg/100ml. La néphropathie peut être observée ultérieurement par une atteinte tubulaire proximale, une sclérose glomérulaire ainsi qu'une fibrose interstitielle. Les atteintes rénales peuvent même se compliquer dans certains cas en insuffisance rénale chronique.[25][26]

▪ **Effets hématologiques** : se manifestant par une anémie.

▪ **Effets génotoxiques et cancérrogènes** : Cet élément est classé selon Le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) dans le groupe 2B (possiblement cancérrogène) et 2A (probablement cancérrogène).

▪ **Effets sur la reproduction** : selon plusieurs études, une exposition chronique au plomb peut causer une diminution du nombre, de la concentration, de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une diminution du volume d'éjaculat, une augmentation d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes chez l'homme et un risque d'avortement spontané chez la femme. [27]

1.2 Le Mercure (Hg)

Le mercure est utilisé dans le domaine pharmaceutique en très petites quantités sous forme d'éthylmercure, autrement nommé ; le thiomersal, dans le but de conserver certains vaccins et produits pharmaceutiques. Ce dérivé de mercure est autorisé par l'OMS car il est facilement métabolisé par notre organisme et ne s'accumule pas. [27]

Un produit pharmaceutique peut être contaminé par le biais d'autres sources, tel que la non soumission des opérateurs aux règles de BPF, par l'introduction au sein du site industriel des objets contenant du mercure. Il peut être aussi présent dans l'air ou bien dans les poussières ce qui exige un traitement d'air efficace et une propreté de chaque zone du site industriel.

On peut distinguer trois formes de mercure : organique, inorganique et métallique. La forme la plus probable à apparaître dans les produits pharmaceutiques est le mercure inorganique.

La toxicité chronique due au mercure peut se manifester par : [28]

- Une stomatite et une gingivite sévère accompagnée d'un saignement gingival, une sialorrhée avec goût métallique, qui peut se compliquer par la chute des dents.
- Une encéphalopathie qui peut être visible par des troubles du caractère (timidité excessive, insomnie, dépression, irritabilité...), aussi par des tremblements des doigts et des paupières ce qui induit une difficulté motrice.
- La reproduction est affectée par le mercure ; l'exposition à cet élément augmente le risque des avortements spontanés ainsi que l'émergence des mastopathies chez la femme, en plus d'un retard de développement moteur chez le fœtus, et favorise aussi l'oligospermie et la stérilité chez l'homme.
- Il est mortel par inhalation si l'exposition est aigue.
- Le mercure est classé selon le CIRC en classe 3 ce qui veut dire que l'effet cancérigène de cet élément métallique n'est toujours pas démontré.

1.3 L'arsenic (As)

Parmi les sources potentielles de l'arsenic au sein de l'industrie pharmaceutique, on peut rencontrer les insecticides et les produits utilisés pour éliminer les insectes. Pour cela, il vaut mieux utiliser un matériel de lutte anti-nuisibles tel que les rodenticides et les insecticides et les gaz de fumigation, convenables et qui ne peuvent en aucun cas contaminer les équipements, les matières premières, les matériaux de conditionnement...

L'utilisation d'une eau purifiée bien traitée selon les exigences réglementaires est nécessaire car l'arsenic inorganique peut être présent dans l'eau.

Cet élément est classé selon le CIRC en classe 1 désignant que cet élément est cancérigène pour l'homme, il est connu par sa capacité d'induire des cancers du poumon en cas d'inhalation, ainsi que des cancers de la peau en cas de contact à long terme. [29]

D'autres symptômes de toxicité ont été observés lors de l'exposition à l'arsenic, on cite : [29]

- Une atteinte cutanée qui se manifeste par des dermites, des mélanodermies, des kératodermies, des tumeurs bénignes ou malignes, des chutes de cheveux, des bandes blanches sur les ongles...
- Des troubles hématologiques ; une anémie, une neutropénie...
- Une gingivite, une stomatite, une laryngite en cas d'ingestion d'arsenic
- Une atteinte de la reproduction visible par une augmentation du taux d'avortement spontané, des malformations congénitales, un faible poids du nouveau-né...

1.4 Le cadmium (Cd)

Cet élément est classé selon le CIRC en classe 1 [30], ce qui signifie qu'il présente des effets cancérigènes importants. Dû à sa lente élimination, il reste dans l'organisme humain et s'accumule petit à petit et présente à long terme des signes de toxicité néfastes même après l'arrêt de l'exposition, on cite :

▪ **Une atteinte rénale** par dysfonctionnement des tubules rénaux laissant ainsi passer des protéines de faible masse molaire dans les urines, qui pourra évoluer en cas d'exposition chronique en hypocalciurie et en hyperphosphaturie qui pourra à son tour se compliquer en lithiase urinaire. [31]

▪ **Une atteinte respiratoire** par inhalation du cadmium, se manifestant ainsi par un emphysème pulmonaire visible sur plan clinique et radiologique, qui se définit par la destruction de la paroi des alvéoles, en plus de la survenue d'un trouble ventilatoire obstructif. [31]

▪ **Une atteinte osseuse** dû aux pertes phosphocalciques rénaux qui se complique en ostéomalacie avec une déminéralisation diffuse du squelette, ces symptômes peuvent se rassembler dans la maladie Itai-Itai. [31]

- **Une génotoxicité.** [31]

- **Des effets sur la reproduction** se manifestant par des anomalies des spermatoocytes en cas de forte exposition, avec une baisse de la fertilité chez l'homme. [31]

- **Des effets cancérigènes** qui peut atteindre plusieurs organes tel que les poumons, la prostate, la vessie... [30] [31]

2. Classe 2A

La classe 2 regroupe des éléments métalliques connus pour leurs effets toxiques envers l'homme. La gravité des symptômes dépend de la voie d'administration et des modalités d'exposition. Ensuite ce groupe a été réparti en deux sous-groupes selon l'abondance et la probabilité de la présence de ces éléments inorganiques dans les produits pharmaceutiques.

Le sous-groupe 2A se distingue par l'abondance des sources potentielles de contamination, autrement dit par une probabilité plus élevée de rencontrer ces éléments dans les produits pharmaceutiques. Il regroupe trois impuretés métalliques : le cobalt, le nickel et le vanadium. [4]

2.1 Le cobalt (Co)

Cet élément peut être additionné au cours de la fabrication, il peut être utilisé comme catalyseur métallique dans quelques réactions chimiques tel que les réactions d'hydrogénation sélectives. Il peut aussi être présents en faible quantité dans les matières premières tel que les excipients et les équipements de stockage inappropriés...

Le cobalt est classé par le CIRC en classe 2B [32] comme étant un agent qui peut être cancérigène pour l'homme. Sa toxicité peut se présenter sous forme de :

- **Atteinte respiratoire** par inhalation de poussières contenant du cobalt métallique. Les symptômes se manifestent par une irritation des voies respiratoires hautes et basses exprimée sous forme d'une rhinite, une sinusite, une pharyngite... allant jusqu'à l'asthme dû au cobalt par atteinte parenchymateuse, autrement dit, la maladie des métaux durs. Cette dernière peut impliquer à la fois des mécanismes immunologiques prouvés par la mise en évidence des IgE (Immunoglobulines E), elle se manifeste aussi par une toux sèche accompagnée d'une fièvre, une dyspnée et qui pourra se compliquer parfois en insuffisance respiratoire chronique. [33], [34]
- **Atteinte cutanée** visible sous forme de dermatite de contact allergique, urticaire en cas de contact direct avec du cobalt. [35]
- **Atteinte endocrinienne** surtout thyroïdienne exprimée sous forme de goitre et de myxœdème avec augmentation des thyroxine T4. [33]
- **Atteinte neurologique, cardiovasculaire et hématologique.** [33]
- **Effets génotoxiques** au niveau des lymphocytes circulants par augmentation des échanges entre les chromatides sœurs et par accroissement du nombre des cassures de l'ADN simple brin. [32], [33][36]
- **Effets cancérigènes** visible surtout sous forme de cancer du poumon. [32], [33]

2.2 Le Nickel (Ni)

Le nickel peut être issu d'un relargage de l'acier inoxydable qui constitue les équipements de fabrication et de stockage des produits pharmaceutiques, même si cet acier présente une inertie chimique très importante, il se peut qu'une interaction chimique infinitésimale ait lieu entre le produit médicamenteux et les matériaux constituant les fûts et les équipements de concoction par exemple. Ils peuvent être aussi originaire de l'eau utilisée car cet élément est fortement soluble dans l'eau. Il existe plusieurs formes d'oxydation du nickel (allant de 0 à +3). [37]

Il est classé selon le CIRC en classe 2B [37], ce qui signifie que cet élément peut être cancérigène. La toxicité du nickel se manifeste par :

- En cas d'ingestion de forte quantité, on peut rencontrer des troubles digestifs à savoir des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée, ainsi qu'une céphalée et une hypothermie. Une détresse respiratoire peut être significative en cas d'inhalation de fortes doses de nickel, par contre aucun effet n'a été notifié par voie cutanée.[37] [38], [39]
- L'inhalation du nickel peut provoquer de l'asthme chez certaines personnes accompagné dans quelques cas d'une rhinite, d'une urticaire, et d'autres affections respiratoires chroniques tel qu'une bronchite et une perturbation des voies respiratoires.[37]
- Des effets génotoxiques ont été visualisés sous forme d'une fréquence anormale d'aberrations chromosomiques. [37]
- Il s'est avéré aussi que le nickel peut provoquer un cancer du poumon, un cancer de la cavité nasale, ceci dû à sa forme soluble qui le rend plus absorbée par les poumons.[37]

2.3 Le vanadium (V)

Selon Le CIRC, le vanadium a été classé dans la classe 2B signifiant ainsi que cet élément peut être cancérigène pour l'homme. Il existe très peu de données concernant l'effet toxique du vanadium et ses dérivés. [40]

Il est présent à l'état trace dans presque tous les organismes biologiques, ceci à cause de son existence dans l'eau potable.

Sa toxicité par voie pulmonaire se manifeste par une bronchite, une gêne respiratoire et peut se compliquer en cancer si l'exposition à cet élément est élevée. Puis ses effets par voie orale lors de l'ingestion du vanadium peuvent se manifester par des nausées, une diarrhée ainsi que des crampes digestives. [40]

3. Classe 2B

Cette classe est caractérisée par la probabilité minimale d'être présente dans les médicaments par rapport aux autres classes déjà citées. Les éléments de cette classe peuvent être éliminés de l'analyse de risque du fait que leur présence est réduite dans les médicaments, sauf dans le cas où ils sont additionnés intentionnellement au cours de la fabrication par le biais de leurs inclusions dans le processus de fabrication en tant que composants essentiels du produit pharmaceutique à savoir les matières premières, excipients... [4]

Les impuretés élémentaires inclus dans cette classe sont : l'argent, l'or, l'iridium, l'osmium, le palladium, le platine, le rhodium, le ruthénium, le sélénium et le thallium. [4]

3.1 L'argent (Ag)

L'argent est un élément qu'on peut trouver à l'état naturel sous forme d'oxydes, de sulfures et de sels. On peut le trouver dans l'eau sous forme de chlorure d'argent ou de nitrate d'argent, il sert en chimie dans la catalyse des réactions d'oxydation allant de l'éthylène en oxyde d'éthylène, il peut aussi être utilisé comme oxydant doux dans la synthèse organique. [4]

Cet élément ne présente pas de risque de cancérogénicité ou de pouvoir mutagène selon les études effectuées sur l'homme. [4]

L'ingestion de cet élément ou sa consommation sous forme de sels, de poussières, ou de composés contenant de l'argent se manifeste par l'argyrie, qui est une coloration bleue-grise de la peau, des muqueuses et des yeux, due aux dépôts de l'argent dans le derme. [4]

L'inhalation à long terme de grandes quantités d'argent se manifeste par l'irritation des poumons et de la gorge. [4]

3.2 L'or (Au)

L'or ne présente pas d'effets toxiques pour l'homme, mais en même temps, il ne doit pas être inclus dans la formulation du médicament. [4]

3.3 Le Platine (Pt)

Le platine est un métal fortement utilisé sous forme de catalyseur dans les industries chimiques, notamment dans les réactions d'hydrogénation, d'isomérisation, de cyclisation, de déshydratation, de déshalogénéation et d'oxydation. [4]

Ses effets toxiques se manifestent par une irritation du nez et de la gorge, une respiration sifflante, une cyanose, ainsi qu'une incapacité à respirer d'une façon normale, et pouvant se compliquer en asthme chez certains individus lors d'une exposition professionnelle, avec le développement d'une dermatite érythémateuse squameuse accompagnée d'une urticaire. D'autres symptômes oculaires ont été notifiés sous forme de larmoiement des yeux, des étournelements... Les symptômes de toxicité s'aggravent en fonction de la durée d'exposition mais disparaissent juste après son arrêt. [4], [41]

Aucune des études n'a démontré la cancérogénicité ou l'effet mutagène de cet élément.

3.4 Les éléments du groupe du platine

Ce groupe comprend quatre éléments métalliques, dont leurs valeurs d'EJA ont été calculées en se basant sur les données du palladium en raison de l'indisponibilité des données relatives à chaque élément pour chaque voie d'administration : [4]

▪ **L'iridium (Ir)** : cet élément a été testé chez les rats par les tests de comètes, il s'est avéré que l'iridium a provoqué des cassures simple brin de l'ADN dans leurs fibroblastes après leurs incubations avec de l'hydrate de chlorure d'iridium pendant 24 heures.

▪ **L'osmium (Os)** : dans sa forme métallique, cet élément n'est pas toxique. Mais sous forme de vapeur, il peut provoquer des lésions oculaires, l'irritation des yeux, du nez, de la gorge, des bronches, de la peau, du foie et des reins.

▪ **Le rhodium (Rh)** : lors d'un test de comètes, cet élément a également provoqué des cassures simple brin d'ADN dans les fibroblastes des rats, après leurs incubations dans l'hydrate de chlorure de rhodium pendant 2 à 24 heures. Cet élément sous forme de trichlorure de rhodium peut également accroître le risque des tumeurs chez les souris.

▪ **Le ruthénium (Ru)** : cet élément s'est avéré génotoxique d'après les expériences résultant son exposition in vitro à une souche de *Salmonella Typhimurium*.

3.5 Le palladium (Pd)

Cet élément est utilisé comme catalyseur dans les réactions d'hydrogénation, de déshydratation, d'oxydation et d'hydrogénolyse. Il a été aussi utilisé auparavant dans les restaurations dentaires (couronnes, ponts) et a été notifié comme étant un élément provoquant des signes de dermatite de contact et de stomatite. [4]

Le palladium tend à s'accumuler dans les reins, non pas dans les autres organes. Il a été connu aussi comme irritant oculaire.

Les études de cancérogénicité de ce métal n'ont pas abouti à des résultats positifs. [4], [42]

3.6 Le sélénium (Se)

Le sélénium existe sous plusieurs formes : le sélénium élémentaire, les sélénites et les séléniates. Ils servent dans la catalyse dans l'industrie chimique, les catalyseurs Ru-Se sont utilisés dans la réduction de l'oxygène, les réactifs d'aryl- et d'alkyl- sélénium ont plusieurs utilités dans la synthèse organique. [4]

Le CIRC a classé cet élément en classe 3, ce qui signifie que le sélénium n'est pas du tout cancérogène, sauf sa forme sulfurée qui s'est avéré d'après les études, qu'elle peut générer un cancer, et a été classé en classe 2B. [43]

L'intoxication aiguë en cas d'ingestion accidentelle peut être traduite par des irritations de la muqueuse digestive ainsi que d'autres signes neurologiques. En cas d'inhalation de la vapeur ou des poussières contenant du sélénium, le malade peut souffrir d'irritation nasale et pulmonaire associée à une toux. En cas de projection cutanée, les symptômes se manifestent par une irritation cutanée voire une brûlure. [4], [43]

Lors d'une exposition chronique par inhalation du sélénium, on observe chez la personne atteinte des signes se manifestant par une asthénie, une irritabilité, une perte de poids, des tremblements, ainsi que d'autres signes : gastro-intestinaux notamment des nausées, des vomissements, une diarrhée, une dyspepsie, des douleurs gastriques. Des symptômes cutanées, nasales et oculaires peuvent aussi être visibles. [4], [43]

Les effets génotoxiques, tératogènes ou mutagènes n'ont pas été démontrés lors des études.

3.7 Le thallium (Tl)

On pouvait auparavant trouver cet élément dans la composition des crèmes épilatoires, dans les insecticides et les rodenticides. On le trouve aussi dans les industries sous une forme associée au mercure au niveau des thermomètres utilisés dans les zones caractérisées par une température très basse.

Le thallium peut aussi servir comme catalyseur dans quelques réactions chimiques organiques notamment dans les réactions d'oxydation lors de la synthèse organique. [4], [44]

L'intoxication par le biais d'ingestion d'une grande quantité du thallium peut se manifester par des crampes abdominales, de la diarrhée, des vomissements et de l'anorexie accompagnée de signes neurologiques sous forme d'anxiété, d'insomnie, d'irritabilité, de maux de tête... [4], [44]

Les symptômes possibles lors d'une exposition chronique au thallium peuvent se manifester par des douleurs au niveau des membres, au niveau du dos, ainsi qu'une augmentation de la température. Cette intoxication peut aussi affecter les follicules pileux causant ainsi une perte de cheveux. Une diminution du poids peut subvenir ultérieurement. [4], [45]

4. Classe 3

Cette classe d'impuretés inorganiques présente une toxicité minime par voie orale, mais il est nécessaire de les introduire dans l'analyse de risques lors d'une administration par voie parentérale ou respiratoire, sauf dans le cas où ils ont été additionnés exprès dans le processus de fabrication. [4]

Cette catégorie comprend : le baryum, le chrome, le cuivre, le lithium, le molybdène, l'antimoine et l'étain. 17/03/2021 15:00:00

4.1 Le baryum (Ba)

Le baryum est un élément qui peut être présent dans l'eau. Sa toxicité lors d'une ingestion de forte dose peut se manifester par une stimulation du muscle lisse, du muscle strié et du muscle cardiaque sous forme de crampes, ainsi que des signes digestifs, une diarrhée, des nausées et des vomissements. [4]

Lors d'une exposition à long terme, le baryum inhalé peut provoquer des micronodules pulmonaires sans modifier la fonction pulmonaire. Ces derniers peuvent être visibles seulement via radiographie du fait de sa radio-opacité.[4], [46]

Des études menées sur l'ingestion du baryum soluble ont démontré que cet élément touche aussi le rein, ce qui peut provoquer une dilatation ou parfois une atrophie des tubules rénaux. Une hypertension artérielle a aussi été notifiée lors d'une contamination environnementale par le baryum. [4], [46]

4.2 Le chrome (Cr)

Cet élément se présente sous forme de plusieurs formes d'oxydation : le chrome bivalent qui agit comme réducteur dans la synthèse chimique, le chrome trivalent qui occupe une place très importante dans le métabolisme glucidique et lipidique, et le chrome hexavalent qui est un puissant oxydant. [4]

Il peut être introduit dans les produits médicamenteux par le biais des colorants, des catalyseurs, par dégradation des équipements de fabrication ou des contenants ou des dispositifs de fermeture. [4]

La toxicité de cet élément peut être observée en cas d'ingestion accidentelle du trioxyde de chrome, notamment sous forme de brûlures du tractus gastrique associées à des douleurs abdominales atroces, des vomissements et une diarrhée, ainsi que des atteintes hépatiques, rénales. L'inhalation du chrome peut causer une inflammation au niveau du système respiratoire, cet endommagement se manifeste par une toux et une difficulté pour respirer. La projection des atomiseurs sur la peau ou sur les yeux peut aussi provoquer des inflammations et des brûlures. [47]

L'exposition chronique au chrome par voie cutanée peut causer des brûlures qui peuvent guérir sous forme de cicatrices inesthétiques. [47]

Le chrome hexavalent est classé selon la CIRC en classe 1 ce qui signifie que ce composé est susceptible d'induire un cancer [48], notamment un cancer du poumon s'il est inhalé pendant une longue période. [4]

4.3 Le cuivre (Cu)

Le cuivre est connu comme étant un élément clef pour avoir une activité complète de la plupart des systèmes enzymatiques humains, et couvre d'autres tâches importantes dans notre organisme, à savoir l'hématopoïèse. Mais sa présence dans certains médicaments où il n'est pas censé être, fait de lui une impureté qui doit être éliminée. [4]

Il est issu de plusieurs sources au cours de la fabrication des médicaments, il peut être utilisé comme agent précipitant et comme agent catalyseur au niveau des réactions d'hydrogénolyse et de décarboxylation. Il peut aussi être utilisé dans la fabrication des produits phytopharmaceutiques.[4]

La toxicité chronique par cet élément peut être sévère chez les patients atteints de la maladie de Wilson, qui est une maladie génétique qui empêche l'élimination du cuivre de l'organisme humain et favorise son accumulation dans les tissus hépatiques, rénaux, oculaires et au système nerveux. Son inhalation à fortes doses et à long terme peut causer des irritations du tractus respiratoire. Pas de signes de génotoxicité, de reprotoxicité ont été notifiés. [4], [49]

4.4 Le lithium (Li)

Le lithium est un élément utilisé dans la thérapie des maladies psychiatriques comme stabilisateur d'humeur, à savoir les maladie maniaco-dépressives. Il peut être utilisé comme un catalyseur, ainsi que dans quelques réactions de la synthèse organique en tant que réducteur ou complexant. [4], [50]

L'exposition aigue par exemple en cas d'intoxication iatrogène ou en cas de surdosage peut causer des douleurs intestinales associées à des vomissements, des signes neurologiques, des symptômes rénaux et des signes cardiovasculaires. [51], [52]

L'intoxication à long terme peut causer des signes rénaux, des troubles endocriniens notamment une hyperthyroïdie, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la parathyroïde. On peut aussi observer des effets ophtalmiques et des signes neurologiques lors d'une intoxication chronique. [51], [52]

La génotoxicité ainsi que la capacité d'induire un cancer par cet élément n'ont pas été démontrées par les études déjà faites.

4.5 Le molybdène (Mo)

Le molybdène peut être issu d'un relargage lors d'un contact à long terme du produit pharmaceutique avec le matériel de fabrication, avec les contenants de stockage ou de transport. Il est susceptible de contaminer les médicaments par le biais d'une eau mal purifiée. Il est aussi utilisé comme catalyseur dans la synthèse organique. [4]

Il n'y a pas de signes de toxicité distinctifs pour le molybdène cités dans la littérature. Aucun effet mutagène ou de génotoxicité n'a été mis en évidence, et la cancérogénicité de cet élément n'est pas évalué par la CIRC.

4.6 L'antimoine (Sb)

Les dérivés d'antimoine ont été utilisés auparavant comme antiparasitaires, et en chimie comme catalyseur dans les réactions chimiques, notamment dans la synthèse du polyéthylène téréphtalate utilisé dans les outils de fermeture et les contenants. [4]

La toxicité de l'antimoine est importante si ce dernier est ingéré accidentellement puisqu'il n'est pas nécessaire sur le plan nutritionnel, il cible plus précisément le système digestif en entraînant des irritations, des sensations nauséabondes, une diarrhée et des vomissements. [4]

4.7 L'Étain (Sn)

L'étain sous sa forme métallique peut être utilisé dans les métaux de type antifriction. Son dérivé inorganique « le chlorure d'étain » est utilisé comme agent réducteur ainsi qu'il joue un rôle important dans la stabilisation du polychlorure vinyle « PVC » utilisé dans le conditionnement primaire des comprimés... [4]

Aucune étude n'a prouvé la cancérogénicité et la génotoxicité de cet élément, mais une anémie a été démontré lors d'une expérience chez les rats. [4]

5. Autres éléments

Il existe d'autres impuretés élémentaires indésirables non classés dans cette ligne directrice, dont leurs valeurs d'EJA ne sont pas établies par ICH Q3D, ceci est dû à leurs faibles toxicités, mais ils peuvent être évoqués dans d'autres règlements régionaux, on cite :

- L'Aluminium (Al).
- Le Bore (B).
- Le Calcium (Ca).
- Le Fer (Fe).
- Le Potassium (K).
- Le Sodium (Na).
- Le Tungstène (W).
- Le Zinc (Zn).

II. CALCUL DES VALEURS D'EXPOSITION JOURNALIÈRE ADMISSIBLE

1. Calcul de la limite d'exposition journalière admissible

Tout en se basant sur les méthodes adoptées par les organismes de contrôle internationaux tel que le programme international de sécurité des substances chimiques « PISC », ainsi que d'autres organismes (l'US FDA...), qui adoptent désormais le même principe de calcul, l'ICH a mis en œuvre la ligne directrice Q3D, dans laquelle il a détaillé la relation de calcul de l'EJA, qui permet à son tour de déterminer la quantité maximale d'impuretés élémentaires que peut ingérer un patient au cours de la journée. Cette relation prend en compte plusieurs facteurs qu'on va détailler dans ce chapitre. [4]

Les limites d'exposition journalières admissibles sont déterminées à partir de deux valeurs obtenues lors des expériences scientifiques toxicologiques réalisées chez les animaux, on cite :

- La concentration sans effet observé « CSEO », qui est définie par la valeur qui ne présente aucun effet indésirable lié à la prise de ce médicament.
- La concentration minimale avec effet observée « CMEO », qui est définie à son tour par la valeur la plus faible qui peut induire un ou plusieurs effets indésirables.

Par contre il est préférable d'introduire la CSEO dans le calcul des valeurs d'EJA relatives aux impuretés élémentaires, mais si aucune valeur n'a été déterminée pour cette dernière, on utilise la CMEO. Cette valeur limite est calculée dans ce cas en utilisant l'équation suivante : [4]

$$EJA\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{jour}}\right) = CSEO\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{kg}}\right) \times \text{facteur pondéral}(kg) + (F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5)$$

Le facteur pondéral utilisé dans l'équation est fixé à 50kg reflétant ainsi le poids d'un adulte, ce dernier paraît très minime pour un adulte, mais il va offrir des valeurs plus strictes assurant ainsi une sécurité optimale surtout pour ceux qui pèsent plus de 50kg.

Les facteurs modificatifs dites « F » représentent : [4]

F1 : Est le facteur qui permet d'extrapoler les résultats obtenus sur les animaux à l'homme, c'est un facteur inter-espèce, il sert à convertir les limites obtenues chez un animal spécifique à l'être humain. Ce dernier tient compte des ratios de poids et de masse corporelle entre l'espèce sur laquelle l'étude s'est déroulée et l'humain. Il varie selon l'espèce :

- $F1 = 1$ si les résultats sont obtenus à partir d'une expérience menée sur un humain.
- $F1 = 5$ si on veut extrapoler les résultats du rat à l'homme.
- $F1 = 12$ si on veut extrapoler les résultats de la souris à l'homme.
- $F1 = 2$ si on veut extrapoler les résultats du chien à l'homme.
- $F1 = 2,5$ si on veut extrapoler les résultats du lapin à l'homme.
- $F1 = 3$ si on veut extrapoler les résultats du singe à l'homme.
- $F1 = 10$ si on veut extrapoler les résultats d'un animal autre que ceux cités auparavant à l'homme.

F2 : Ce facteur représente la variabilité entre les individus. Pour cette ligne directrice, le facteur F2 est constant pour toutes les impuretés élémentaires, il est toujours égal à 10.

F3 : Est un facteur qui varie selon le type d'étude toxicité à doses répétées, ainsi qu'à la durée de l'étude (courte ou longue) :

$F3 = 1$ si les études sont faites tout au long d'une demi vie ou plus, notamment 1 an pour les rongeurs, 7 ans pour les chats, les chiens et les singes. Sa valeur est la même quand les études de reproduction sont étendues sur toute la période de l'organogénèse.

$F3 = 2$ si les études ont duré 6 mois sur des rongeurs, 3 ans et demi sur d'autres espèces notamment des non-rongeurs.

$F3 = 5$ si les études ont duré 3 mois sur des rongeurs, 2 ans sur d'autres espèces animales.

$F3 = 10$ si les études sont encore plus brèves.

Dans le cas où la durée d'étude est située entre deux périodes déjà citées, le facteur le plus élevé va être adopté pour calculer l'EJA, par exemple si la durée d'étude chez un rongeur est égale à 10 mois on optera pour $F3 = 2$ au lieu de $F3 = 1$.

F4 : Ce facteur est significatif lorsqu'on observe un degré de toxicité élevé lors de l'étude, notamment une cancérogénicité, une reprotoxicité, une neurotoxicité... Il varie comme suivant :

$F4 = 1$ si une toxicité fœtale est associée à une toxicité maternelle.

$F4 = 5$ si une toxicité fœtale n'est pas associée à une toxicité maternelle, ou dans le cas où un effet tératogène est associé à une toxicité maternelle.

$F4 = 10$ si un effet tératogène est non associé à une toxicité maternelle.

F5 : Est un facteur qui doit être utilisé quand la valeur de la CSEO est indisponible, donc :

$F5 = 1$ si on travaille avec la CSEO, elle varie si cette valeur est non disponible.

$F5 =$ de 1 à 5 si on calcule avec la dose sans effet nocif observé « DSENO ». Il est possible d'utiliser un $F5=1$ tout en utilisant la DSENO, dans le cas où on calcule une EJA par voie orale car les études ne feront pas la différence entre une CSEO et une DSENO.

$F5 =$ de 5 à 10 si on calcule avec la dose minimale avec effet observé « DMEO ».

$F5 = 10$ si on calcule avec une dose minimale avec effet nocif observé « DMENO ».

Exemple :

Supposons qu'un élément « Y » présent dans la composition du comprimé test, on note d'après les monographies que sa CSEO est égale à 1,2 mg/kg/jour, avec un facteur pondéral égale à 50 kg, tout en fixant les facteurs modificatifs dans les valeurs qui suit : $F1 = 5$; $F2 = 10$; $F3 = 2$; $F4 = 1$; $F5 = 1$.

L'EJA d'après la relation inscrite à l'ICH Q3D est calculée comme suivant :

$$EJA (\mu\text{g}/\text{jour}) = 1,2 \times 50 \div (5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 600 \mu\text{g}/\text{jour}.$$

2. Calcul des concentrations maximales admissibles

Après la détermination des limites d'exposition journalière de chaque impureté élémentaire, on peut parvenir à calculer la concentration maximale admissible en microgramme d'impureté métallique indésirable permise par chaque gramme de médicament, ceci dans un but de limiter leurs présences dans les produits médicamenteux et ainsi assurer la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ces produits. [4]

Dans cette partie on va calculer les concentrations maximales admissibles en utilisant les quatre options déjà expliquées, ceci en prenant comme exemple les composés du médicament « X ». [4]

2.1 Option 1 : La détermination de la concentration maximale admissible des éléments métalliques d'un produit pharmaceutique dont sa dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes

En utilisant l'équation du calcul de la concentration maximale permise déjà expliquée auparavant :

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{EJA(\mu\text{g/jour})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique (g/jour)}} \quad [4]$$

On considère que notre produit médicamenteux « X » sera administré 2 fois par jour sachant que ce médicament pèse 1,5 grammes par comprimé ; donc on aura une dose journalière de 3 grammes. Cependant, cette option nous oblige à considérer que la dose journalière est de 10 grammes afin d'avoir des concentrations maximales plus sévères.

On suppose que le médicament « X » contient 7 composants :

- Principe actif 0,3g
- Povidone 0,4g
- Amidon pré-gélatinisé 0,34g
- Lactose 0,22g
- Macrogol 6000 0.13g

- Stéarate de magnésium 0,08g
- Oxyde de fer 0,03g

On évaluera dans cet exemple la présence de 7 impuretés élémentaires indésirables probables appartenant aux Classe 1 et 2a :

- Classe 1 : As, Cd, Pb, Hg.
- Classe 2a : Co, Ni, V.

Les autres classes d'impuretés présentent une probabilité d'apparition très faible, par contre il sera nécessaire de contrôler leurs présences dans le cas où si elles sont intentionnellement ajoutées au cours de la fabrication du produit pharmaceutique, ou bien si ces éléments peuvent émerger des composants, à savoir du principe actif ou bien des excipients.

D'après les données sur les limites d'exposition journalière inscrites sur l'Annexe 2 Q3D intitulé « EJA ÉTABLIES POUR LES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES », on est parvenu à obtenir les valeurs d'EJA par voie orale des impuretés métalliques indésirables citées auparavant :

Tableau 4: Valeurs d'exposition journalière admissible des impuretés élémentaires étudiées

Impureté élémentaire test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100

On calcule les concentrations maximales permises de chaque impureté élémentaire dans chaque composé du médicament, prenant le cadmium comme exemple :

$$\text{Concentration maximale permise du Cd} (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE (Cd)}}{10} = \frac{5}{10} = 0.5 \mu\text{g/g}$$

On applique cette règle pour déterminer la concentration en impuretés élémentaires au sein chaque composant du médicament dans le tableau suivant :

Tableau 5: Valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire dans chaque composant du médicament « X »

Impureté élémentaire test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100
Constituants du médicament	Concentration maximale permise (µg/g)						
Principe actif	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Povidone	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Amidon pré-gélatinisé	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Lactose	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Macrogol 6000	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Stéarate de magnésium	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Oxyde de fer	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10

Avec le calcul de ces 2 valeurs (EJA et la concentration maximale permise), on pourra ainsi déterminer la prise journalière maximale permise pour chaque impureté métallique indésirable, ce qui va nous aider à savoir la quantité quotidienne d'impuretés élémentaires que le patient ingère pendant l'administration du médicament « X », cette valeur se déduit comme suit :

$$\text{prise maximale journalière potentielle d'impureté élémentaire } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{jour}} \right) = \text{dose journalière en médicaments } \left(\frac{\text{grammes}}{\text{jour}} \right) \times \text{Concentration maximale permise } (\mu\text{g/g})$$

Le médicament « X » sera administré 2 fois par jour, donc on aura une dose journalière de 3 grammes puisque chaque comprimé pèse 1,5 grammes, ainsi on multiplie cette valeur par les concentrations maximales permises relatives à chaque impureté élémentaire.

Le tableau suivant va nous montrer les doses permises de chaque impureté élémentaire, ainsi on pourra les comparer avec les EJA déjà calculé :

Tableau 6: Calcul des valeurs de la prise maximale journalière potentielle de chaque impureté élémentaire

Impureté élémentaire test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100
Constituants du médicament	Concentration maximale permise (µg/g)						
Principe actif	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Povidone	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Amidon pré-gélatinisé	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Lactose	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Macrogol 6000	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Stéarate de magnésium	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Oxyde de fer	1,5	0,5	0,5	3	5	20	10
Prise maximale journalière potentielle en impureté élémentaire (µg/jour)	4,5	1,5	1,5	9	15	60	30

En comparant les 2 valeurs ; EJA et prise maximale journalière potentielle en impuretés élémentaires, on observe que toutes les valeurs d'EJA relatives à chaque impureté sont supérieures à leurs prises maximales journalières en grammes contenu dans le comprimé « X ». On prend comme exemple le cadmium : EJA (Cd) > prise maximale journalière potentielle en Cadmium, ce qui va nous permet de dire que la quantité du cadmium ingéré quotidiennement ne présente aucun risque pour le patient, donc on n'aura pas d'effet indésirables induits par cet élément.

On peut également comparer les concentrations réelles obtenues par dosage analytique avec les concentrations calculées en utilisant la première option, si cette première valeur est inférieure à la concentration calculée, on peut dire que le taux d'impuretés dans les composants étudiés ne dépasse la limite admissible, ce qui nous laisse en déduire que ce médicament ne présente aucun risque sur la santé du patient consommateur.

2.2 Option 2a : La détermination de la concentration maximale admissible des éléments métalliques d'un produit pharmaceutique dont sa dose journalière est indiquée

En ce qui concerne cette option, elle consiste à déterminer les concentrations relatives à chaque impureté élémentaire avec la même relation expliquée précédemment (option 1), tout en utilisant la dose journalière réelle du médicament selon la posologie en grammes/jour. [4]

On prend comme exemple le même médicament « X », tout en évaluant les mêmes impuretés élémentaires préalablement étudiées. Néanmoins, on utilisera la dose journalière réelle du produit pharmaceutique qui est égale à 2 comprimés dont le poids unitaire est de 1,5 grammes, donc on aura une dose journalière qui est égale à 3 grammes, prenons le Pb comme exemple :

Tableau 7: Valeurs d'exposition journalière admissible des impuretés élémentaires étudiées

Impureté élémentaire test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100

$$\text{Concentration maximale permise du Pb}(\mu\text{g/g}) = \frac{5 \frac{\mu\text{g}}{\text{jour}}}{\frac{3\text{g}}{\text{jour}}} = 1,66\mu\text{g/g}$$

Le tableau suivant inclut les concentrations maximales permises pour chaque impureté élémentaire, calculées avec la même méthode expliquée précédemment :

Tableau 8: Valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire dans chaque composant du médicament « X »

Impureté élémentaire test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100
Constituants du médicament	Concentration maximale permise (µg/g)						
Principe actif	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Povidone	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Amidon prégélatinisé	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Lactose	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Macrogol 6000	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Stéarate de magnésium	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Oxyde de fer	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33

Après avoir calculé les valeurs d'EJA et les concentrations maximales permises, on peut désormais en déduire les valeurs de la prise maximale journalière relatives à chaque impureté élémentaire en utilisant la même relation utilisée dans l'exemple explicatif de l'option 1 : [4]

$$\begin{aligned}
 & \text{prise maximale journalière potentielle d'impureté élémentaire } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{jour}} \right) \\
 & = \text{dose journalière en médicaments } \left(\frac{\text{grammes}}{\text{jour}} \right) \times \text{Concentration maximale permise } (\mu\text{g/g})
 \end{aligned}$$

Ces valeurs de la prise maximale journalière potentielle en impureté élémentaire nous permettront ainsi de les comparer avec les valeurs d'EJA propre au même impureté élémentaire, ensuite on passe à la comparaison des concentrations obtenues par dosage dites réelles avec les concentrations calculées par les méthodes expliquées, si les valeurs réelles sont inférieures aux autres calculées, on peut conclure que le taux d'impuretés élémentaires ne présentent aucun danger pour la santé du patient consommateur, et que le médicament étudié ainsi que la dose prescrite ne peut dans aucun cas générer des effets indésirables. On calcule les valeurs de la prise maximale journalière de chaque impureté élémentaire dans le tableau suivant :

Tableau 9: Calcul des valeurs de la prise maximale journalière potentielle de chaque impureté élémentaire - option 2a -

Impureté élémentaire test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100
Constituants du médicament	Concentration maximale permise (µg/g)						
Principe actif	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Povidone	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Amidon pré-gélatinisé	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Lactose	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Macrogol 6000	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Stéarate de magnésium	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Oxyde de fer	5	1,66	1,66	10	16,66	66,66	33,33
Prise maximale journalière potentielle en impureté élémentaire (µg/jour)	15	5	5	30	50	200	100

2.3 Option 2b : La détermination de la concentration maximale admissible des impuretés élémentaires spécifique à chaque composant d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est indiquée

Cette option consiste à étudier chaque composant du produit pharmaceutique et en déduire la concentration de chaque impureté élémentaire dedans, ce qui impose l'obtention d'informations préalables à partir de plusieurs sources, citons par exemple la fiche technique fournie par les fournisseurs et les fabricants des composants, les seuils imposés par les monographies et par les données scientifiques.

On peut ainsi déterminer la masse maximale potentielle dans chaque composant du produit pharmaceutique, ceci en multipliant la masse de chaque composant par la concentration maximale admissible de l'impureté élémentaire étudiée, puis on refait la même opération pour chaque composant du médicament pour enfin additionner les masses obtenues et obtenir ainsi la prise totale journalière de l'impureté élémentaire étudiée en $\mu\text{g}/\text{jour}$ et la comparer son EJA. On utilise pour cette option l'équation suivante : [4]

$$\text{Prise totale journalière en impureté élémentaire } (\mu\text{g}/\text{jour}) = \sum_{k=1}^N C_k \times M_k$$

Avec :

- $k = L$ 'indice pour chaque composant du produit pharmaceutique.
- C_k = La concentration admissible de l'impureté métallique indésirable dans le composant.
- M_k = La masse du composant k au sein du médicament.

Le résultat de cette équation doit être comparé avec l'EJA de l'impureté élémentaire étudiée.

Prenons dans ce cas un autre exemple ; le médicament « Y » est un comprimé qui pèse 2,5 grammes, et selon la prescription du médecin, la posologie est fixée à une seule prise par jour. Ce produit pharmaceutique est composé de 9 composants dont la masse de chacun est comme suivant :

Tableau 10: Masse de chaque composant dans le médicament « Y »

Composants	Quantité journalière (grammes)
Principe actif	0,200
Cellulose microcristalline	1,100
Lactose	0,450
Calcium Phosphate	0,350
Crospovidone	0,265
Stéarate de magnésium	0,035
HPMC	0,060
Dioxyde de titane	0,025
Dioxyde de fer	0,015
Masse totale	2,500

Dans cet exemple, on va se focaliser sur les mêmes impuretés élémentaires prises en compte au premier exemple (le comprimé « X ») : l'arsenic, le cadmium, le plomb, le mercure, le cobalt, le nickel, le vanadium. Le tableau suivant nous résume les données extraites par les fournisseurs et la littérature scientifique à propos de la teneur de chaque composant du produit pharmaceutique en impuretés élémentaires :

Tableau 11: Valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire dans chaque composant du médicament « Y »

Impuretés élémentaires Test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
Composants	Concentrations des impuretés élémentaires (µg/g)						
Principe actif	0,5	< LQ	20	< LQ	25	50	< LQ
Cellulose microcristalline	0,1	0,1	< LQ	0,1	< LQ	< LQ	< LQ
Lactose	0,1	0,1	< LQ	0,1	< LQ	< LQ	< LQ
Calcium Phosphate	1	1	< LQ	1	< LQ	5	10
Crospovidone	0,1	0,1	< LQ	0,1	< LQ	< LQ	< LQ
Stéarate de magnésium	0,5	0,5	< LQ	0,5	0,5	0,5	< LQ
HPMC	0,1	0,1	< LQ	0,1	< LQ	< LQ	< LQ
Dioxyde de titane	1	1	< LQ	1	< LQ	< LQ	1
Dioxyde de fer	10	10	< LQ	10	15	50	2000

LQ: Limite de quantification : correspond à la plus faible valeur exprimée en concentration d'une substance analysée par une méthode d'analyse et de dosage ayant un niveau de fiabilité acceptable et d'incertitude connue. Toute concentration inférieure à cette limite de quantification est considérée semblable au blanc de réaction, correspondante ainsi à 0 µg/g. [4], [53]

Après l'obtention de la concentration de chaque impureté dans chaque composant de masse connue, on peut ainsi appliquer l'équation préalablement expliquée afin de déterminer la masse individuelle de chaque impureté élémentaire étudiée dans chaque composant du produit pharmaceutique, les résultats sont exprimés dans le tableau qui suit :

Tableau 12: Calcul des prises totales journalières en impuretés élémentaires puis sa comparaison avec les valeurs d'EJA – Options 2b-

Impureté élémentaire test	As		Cd		Pb		Hg		Co		Ni		V	
	C	m	C	m	C	m	C	m	C	m	C	m	C	m
Principe actif	0,5	0,1	<LQ	0	20	4	<LQ	0	25	5	50	10	<LQ	0
Cellulose microcristalline	0,1	0,11	0,1	0,11	<LQ	0	0,1	0,11	<LQ	0	<LQ	0	<LQ	0
Lactose	0,1	0,045	0,1	0,045	<LQ	0	0,1	0,045	<LQ	0	<LQ	0	<LQ	0
Calcium phosphate	1	0,35	1	0,35	<LQ	0	1	0,35	<LQ	0	5	1,75	10	3,5
Crospovidone	0,1	0,027	0,1	0,0265	<LQ	0	0,1	0,0265	<LQ	0	<LQ	0	<LQ	0
Stéarate de Magnésium	0,5	0,018	0,5	0,0175	<LQ	0	0,5	0,0175	0,5	0,0175	0,5	0,0175	<LQ	0
HPMC	0,1	0,006	0,1	0,006	<LQ	0	0,1	0,006	<LQ	0	<LQ	0	<LQ	0
Dioxyde de titane	1	0,025	1	0,025	<LQ	0	1	0,025	<LQ	0	<LQ	0	1	0,025
Dioxyde de fer	10	0,15	10	0,15	<LQ	0	10	0,15	15	0,225	50	0,75	2000	30
Prise totale journalière ($\mu\text{g}/\text{jour}$)	-	0,83	-	0,73	-	4	-	0,073	-	5,24	-	12,52	-	33,50
EJA ($\mu\text{g}/\text{jour}$)	15		5		5		30		50		200		100	
Comparaison	15 > 0,83		5 > 0,73		5 > 4		30 > 0,073		50 > 5,24		200 > 12,52		100 > 33,50	

Avec :

- C = la concentration de chaque impureté élémentaire dans chaque composant en $\mu\text{g}/\text{g}$.
- m = la masse existante d'un élément métallique indésirable dans chaque composant en μg , calculée en multipliant la concentration de l'impureté élémentaire dans un composant 1 par la masse prise de ce même composant selon le pourcentage existant dans le médicament et selon la posologie prescrite.

Dans cet exemple, toutes les prises totales journalières d'impureté élémentaire sont inférieures aux EJA donc on n'aura pas surdosage en impureté élémentaire lors de l'administration quotidienne de ce médicament.

2.4 Option 3 : Analyse du produit fini

Cette option nous permet de calculer la concentration maximale admissible en impuretés élémentaires à l'aide de l'équation utilisée dans l'option 1, mais la différence que présente l'option 3, c'est que le calcul est exécuté directement à partir du produit fini.

Cette méthode est très simple, car elle prend en compte seulement le produit fini, contrairement aux autres options qui prend en compte les impuretés élémentaires existantes dans chaque composant du produit pharmaceutique.

Afin d'illustrer cet exemple on reprend l'exemple du comprimé « Y », on calcule la concentration maximale admissible à l'aide de l'équation suivante : [4]

$$\text{concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{EJA}(\mu\text{g/jour})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique}(\text{g/jour})}$$

Les résultats de ce calcul seront inscrits dans le tableau qui suit :

Tableau 13: Calcul des concentrations maximales permises – option 3 -

Impuretés élémentaires test	As	Cd	Pb	Hg	Co	Ni	V
EJA ($\mu\text{g/jour}$)	15	5	5	30	50	200	100
Dose journalière (g)	2,5						
Concentration maximale permise ($\mu\text{g/g}$)	6	2	2	12	20	80	40

Les concentrations maximales permises de chaque impureté élémentaire doit ensuite être comparées aux concentrations réelles obtenues par dosage analytique.

III. L'ÉVALUATION DE RISQUE

La ligne directrice ICH Q3D met l'accent sur l'évaluation de la présence potentielle des impuretés élémentaires dans un produit pharmaceutique par le biais d'une stratégie de contrôle basée sur le risque, c'est-à-dire l'identification, l'évaluation et le contrôle du risque, tout en considérant toutes les sources potentielles de contamination :[4]

- Substance active,
- Excipients,
- Équipement de fabrication,
- Services publics (par exemple l'eau...),
- Système de fermeture des conteneurs.

L'obligation d'inclure un élément métallique indésirable dans l'évaluation des risques dépend de son appartenance à une classe (1, 2A, 2B ou 3), alors que les éléments de classe 1 et 2A (Cd, Pb, As, Hg, Co, V et Ni) doivent toujours être pris en compte dans l'évaluation des risques en raison de leur forte probabilité d'occurrence. [4]

Les éléments de la classe 2B (Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt) - dont la probabilité de présence dans les produits pharmaceutiques est faible ne doivent être pris en compte dans l'analyse de risque que s'ils sont ajoutés intentionnellement au cours de la fabrication (par exemple comme catalyseur). Les éléments ajoutés intentionnellement pour contribuer au mode d'action du produit ou pour augmenter sa stabilité ne sont pas considérés comme des impuretés et, par conséquent, ne font pas partie de cette analyse. [4]

L'évaluation des risques pour les éléments de la classe 3 n'est nécessaire que dans le cas où le produit pharmaceutique est administré par voie parentérale ou par inhalation.

L'analyse de risque des impuretés élémentaires présente deux avantages essentiels :

- L'approvisionnement mondial des drogues en étant sûrs que toutes les recommandations de qualité ont été respecté au cours de la confection,

- La fabrication des substances médicamenteuses dans différents endroits du monde tout en respectant les mêmes exigences, ainsi que les mêmes normes mondiales d'évaluation,
- L'acquisition de la confiance des consommateurs finaux en ce qui concerne les normes de qualité des médicaments quel que soit son lieu de fabrication (par exemple : Un médicament particulier acheté par un consommateur au Maroc serait le même que celui acheté en France en termes de qualité).

La ligne directrice ICH Q9 intitulée « *Gestion des risques liés à la qualité* » offre les principes de bases d'une analyse de risque complète et saine, tout en se basant également sur les données de la littérature scientifique, ainsi que sur la comparaison des concentrations de chaque impureté métallique indésirable avec leur EJA inscrites dans l'annexe 2 de l'ICH Q3D.

Cette analyse de risque passe ainsi par trois étapes principales : [4]

- Déceler toutes les sources d'impuretés élémentaires ; qu'elles soient connues ou susceptibles d'apparaître, dans le médicament étudié.
- Évaluer la présence des éléments métalliques nocifs dans le produit pharmaceutique et comparer ainsi de suite leurs concentrations réelles avec les valeurs d'EJA préétablies.
- Élaborer un rapport général à partir des données recueillies au cours de cette analyse de risque afin de réaliser un résumé global, puis documenter ce dernier.

Pour effectuer cette analyse de risque, on peut adopter deux approches différentes à savoir :[4]

- Approche « composant » qui est la plus complète en termes d'analyse car elle traite tous les composants qui contribuent à la fabrication du produit pharmaceutique allant des matières premières, des procédés de fabrication jusqu'aux matériaux de conditionnement... Mais pour l'adopter, ça nécessite un recueil complet d'informations.
- Approche « produit fini » qui permet ainsi d'analyser directement le produit pharmaceutique.

1. Les étapes d'une analyse de risque

1.1 Approche à suivre

▪ Approche « composant » :

Dans cette approche, on considère que chaque étape ou composant peut nous libérer des impuretés métalliques, donc ce choix nous oblige à évaluer toutes les sources potentielles d'impuretés élémentaires que ça soit le principe actif, les excipients, l'eau, les matériaux de fabrication et de conditionnement... on peut schématiser ceci dans le diagramme d'ISHIKAWA suivant : [4]

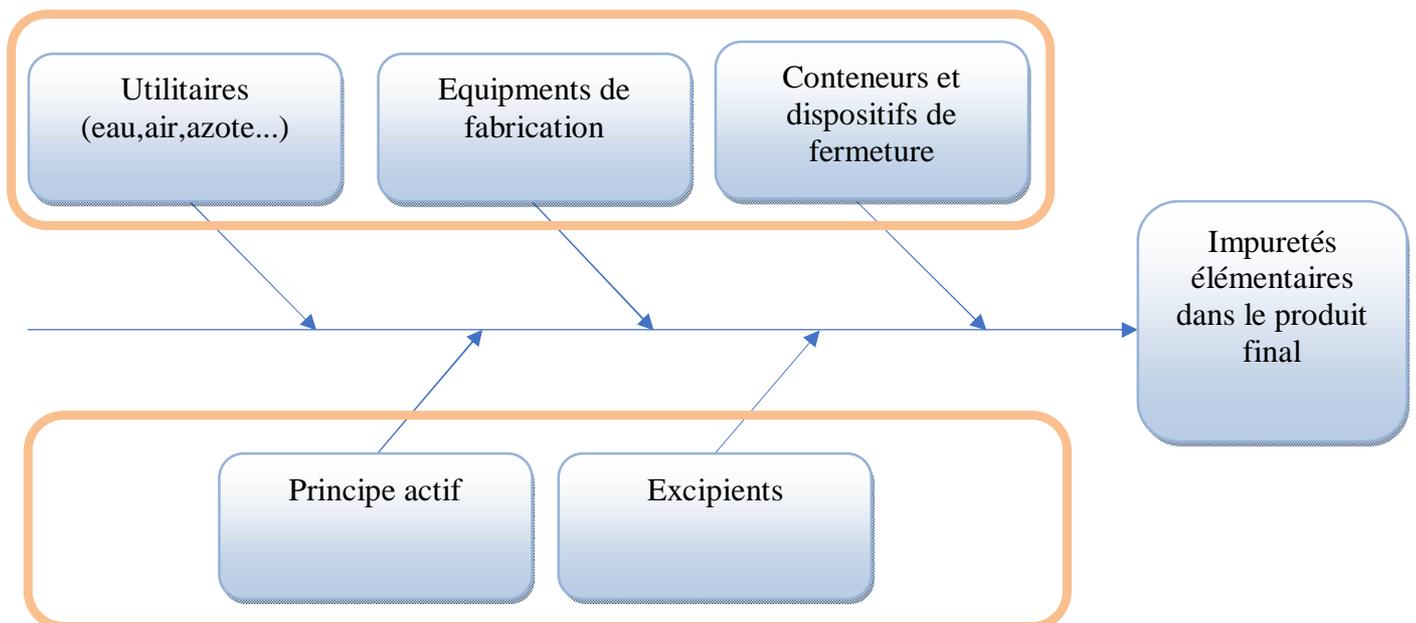


Figure 5 : Diagramme d'ISHIKAWA : sources d'impuretés élémentaires

– Approche composant –

En adoptant cette approche, on doit préalablement avoir des informations obtenues auprès des fournisseurs (à savoir la fiche technique de chaque composant et de chaque matériel utilisé pendant la fabrication et le conditionnement), on peut classer chaque paramètre à contrôler par degré de contamination : [4]

• **Les Sources à potentiel élevé de contamination :**

☒ **Principe actif et excipients :** l'évaluation de ces composants va être selon le mode d'administration du produit pharmaceutique ; dans le cas où le médicament est administré par voie orale, on inclut dans l'analyse seulement les impuretés métalliques indésirables de classe 1 et 2A, mais si le médicament est administré par voie parentérale, l'analyse doit inclure en plus les impuretés élémentaires appartenant à la classe 3. Il sera aussi bénéfique d'inclure dans l'analyse de risque les contenants de chaque matière première

☒ **Conteneurs et dispositifs de fermeture :** Les articles de conditionnement primaire sont en contact direct avec le médicament, donc ces matériaux présentent un risque élevé de libération des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique. Le contrôle des matériaux constituant les contenants de stockage ainsi que le conditionnement primaire se fait par la vérification des fiches de matériaux octroyées par les fournisseurs.

• **Les Sources à potentiel faible de contamination :**

☒ **Eau :** Afin d'éviter toute contamination causée par l'eau utilisée pendant la fabrication, la pharmacopée et les autorités de contrôle exigent l'utilisation de l'eau pour préparation injectable « Eau P.P.I », ce qui rends la probabilité de contamination faible. L'utilisation de l'eau potable augmente le risque de contamination du produit pharmaceutique en raison de sa teneur, certes faible, mais pas négligeable en éléments métalliques tel que le plomb, l'arsenic, le mercure... même si leurs concentrations sont faibles par rapports aux seuils de consommation dans de l'eau potable, mais elle n'est pas négligeable par rapport aux exigences de la fabrication des médicaments imposées par cette directive.

☒ **Équipements de fabrication :** Dans le but d'éviter toute contamination issue du matériel utilisé pendant chaque étape de fabrication, plusieurs conditions doivent être respectées par le fabricant, citons par exemple :

- Le bon choix des matériaux constituant les machines de fabrication (en acier inoxydable 316L par exemple),

- La maîtrise complète du procédé de fabrication,
- La qualification régulière de l'équipement de fabrication,
- Le contrôle régulier de l'état des machines utilisées,
- Le nettoyage des machines selon les normes BPF,
- Le bon usage des machines,
- Le contact entre les matières premières et les machines de fabrication doit être optimal afin d'éviter tout type de transformation physique, de corrosion, de variation de pH...
- La bonne utilisation des catalyseurs métalliques, ainsi que les réactifs organométalliques,
- L'obtention et la vérification des certificats des matériaux et de tous les équipements utilisés.

▪ Approche « Produit fini » :

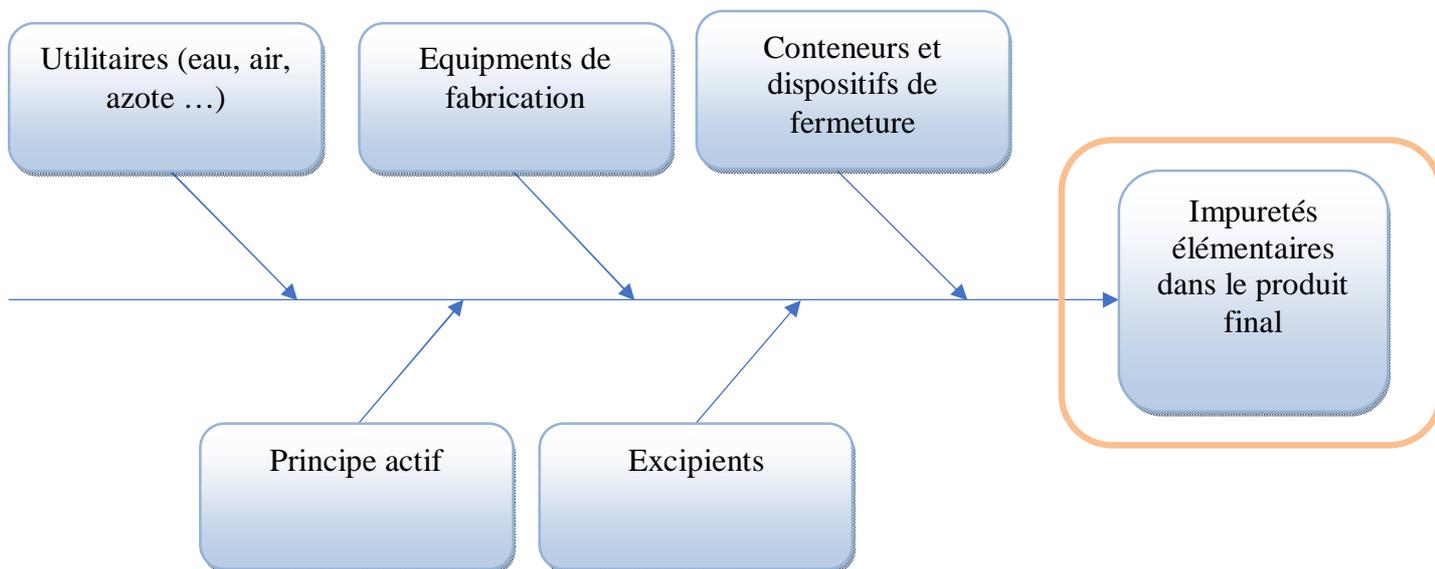


Figure 6 : Diagramme d'ISHIKAWA : Sources d'impuretés élémentaires – Approche produit fini –

Le choix de cette approche nous dirige principalement vers l'analyse complète du produit pharmaceutique (un criblage des 24 éléments inclus dans l'ICH Q3D), mais en même temps on ne doit jamais négliger l'effet du conditionnement primaire sur le produit fini, du fait de son contact direct ainsi que de la durée d'entreposage. [4]

1.2 L'identification des impuretés métalliques indésirables potentielles

Cette étape nous permet de lister les impuretés élémentaires potentielles qui peuvent exister dans le médicament, pour qu'on puisse les inclure dans l'analyse de risque.

Après le choix de l'approche, on cible les paramètres à traiter, par exemple ; si on choisit l'approche « composant », on doit prendre toutes les sources possibles puis noter les impuretés élémentaires qui peuvent subvenir de chaque source, et les inclure finalement dans l'analyse de risque.[4]

Le but de cette phase est de collecter le maximum d'informations concernant chaque étape, chaque composant du médicament ainsi que de toutes sources d'impuretés élémentaires possibles, puis les regrouper de préférence dans un tableau récapitulatif.

La prochaine étape est considérée comme le début de l'analyse de risque.

1.3 Analyse de risque

a. Prélèvement des lots représentatifs

En premier temps, on procède par un prélèvement de trois lots représentatifs de la production ou bien de six lots représentatifs des composants ou du produit pharmaceutique, ces derniers doivent couvrir toutes les possibilités de relargage des impuretés élémentaires dans toutes étapes de la fabrication.

b. Analyse des échantillons prélevés et détermination des concentrations réelles

L'analyse des prélèvements doit s'effectuer en utilisant une méthode agréée et adéquate : la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS).

Cette analyse peut être assurée par 2 organismes selon les moyens disponibles :

- Soit par l'industrie pharmaceutique elle-même, dans son laboratoire au sein du département de contrôle qualité si les moyens nécessaires sont disponibles,
- Soit par un laboratoire sous-traitant qui assure à son tour tous les moyens et toutes les méthodes exigées, tout en respectant les recommandations décrites dans le chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Dans ce cas, un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre qui est l'industrie pharmaceutique, et l'organisme ou bien le laboratoire sous-traitant. Ce dernier doit couvrir toutes les activités externalisées, les produit et les opérations techniques incluses.

Le donneur d'ordre doit évaluer l'aptitude et la compétence de l'organisme avant de signer le contrat, si c'est compatible aux attentes, il faut que ce donneur d'ordre assure la surveillance et l'évaluation des performances du laboratoire sous-traitant.

L'organisme sous-traitant doit assurer une qualité d'analyse satisfaisante, ainsi qu'avoir un personnel qualifié, des instruments et des équipements appropriés. Il ne doit pas dépasser les tâches mentionnées au contrat, autrement dit, il ne doit pas faire de modifications en dehors des termes du contrat.

Le contrat doit mentionner :

- Toutes les activités externalisées assurées par l'organisme sous-traitant, ainsi que tous les instruments analytiques utilisés,
- Toutes les recommandations et les exigences que l'organisme sous-traitant doit respecter lors de l'exécution de sa mission,
- Toutes les responsabilités respectives des 2 signataires du contrat,
- Toutes les exigences imposées par la loi que doit respecter le laboratoire de sous-traitance envers le donneur d'ordre...

On procède ainsi au calcul de la concentration maximale tout en commençant par la détermination des valeurs d'exposition journalière admissible de chaque impureté élémentaire tout en utilisant la relation de calcul expliquée auparavant. [54]

Les résultats des analyses fournis par le laboratoire sous-traitant doit contenir plusieurs informations, on cite :

- Des informations sur laboratoire : nom, type d'analyse...
- Des informations générales sur l'analyse : Date de dépôt, date de réception, nombre d'échantillons, nom du médicament, responsable de l'analyse, date d'analyse, méthode adoptée...

▪ Calcul des concentrations maximales admissibles de chaque impureté élémentaire :

Cette étape consiste à calculer la concentration maximale admissible relative à chaque impureté métallique indésirable tout en utilisant les options expliquées auparavant, en optant ainsi l'option qui nous convient selon l'approche choisi en début :[4]

- L'option 1, 2a et 2b si choisit l'approche « composant »,
- L'option 3 si on choisit l'approche « produit fini ».

1.4 Comparaison des concentration réelles obtenues à partir de l'analyse avec les résultats calculés

En obtenant les deux concentrations relatives à chaque impureté métallique indésirable ; la première qui est « la concentration maximale admissible » (valeur théorique), obtenue par l'application des relations de calcul expliquées auparavant et qui présente la quantité d'impureté élémentaire qu'on peut coïncider par gramme de produit pharmaceutique ou bien par gramme de chaque composant d'un médicament sans que ce dernier n'entraîne d'effets indésirables lors de la prise du médicament, ainsi que la deuxième obtenue à partir de l'analyse chimique des échantillons prélevés et qui présente à son tour, la concentration réelle existante dans le produit pharmaceutique ou bien dans chaque composant du médicament , on passe à la comparaison de ces deux valeurs. Le seuil d'acceptation de la concentration réelle qui assure la sécurité et l'innocuité du produit pharmaceutique, a été fixé à 30% des valeurs de l'exposition journalière admissible. [4]

1.5 Interprétation des résultats de la comparaison

Après avoir comparé les concentrations réelles avec le seuil d'acceptation préétabli, on pourra opter pour trois chemins selon les résultats :

• **Si la concentration réelle est inférieure au seuil d'acceptation :**

Il n'y aura dans ce cas aucun effet sur la santé, autrement dit, la sécurité sanitaire et l'innocuité du médicament en ce qui concerne le taux d'impuretés élémentaires seront assurées, car les concentrations réelles des impuretés élémentaires, en plus d'être inférieures aux valeurs d'EJA, ne frôlent même pas le tiers de cette valeur, ce qui nous permet d'être sûr que la concentration trouvée d'impuretés métalliques est sans risques. Dans ce cas, on peut dire que le procédé de fabrication utilisé est sans risques et que notre maîtrise d'impuretés élémentaires est correcte, et on peut qualifier nos matières premières, nos équipements de fabrication ainsi que nos conteneurs de fermeture en ce qui concerne la libération des impuretés métalliques indésirables, conformes aux exigences imposées par les autorités réglementaires et par la présente directive ICH Q3D, donc aucune stratégie de contrôle supplémentaire n'est envisageable dans ce cas. [4]

• **Si la concentration réelle est située entre le seuil d'acceptation et la valeur d'EJA :**

Dans ce cas, aucun effet néfaste ne sera sur la santé humaine, mais cette concentration est quand même inacceptable même si elle ne dépasse pas les valeurs de l'exposition journalière admissible, ceci parce que cette valeur a dépassé le seuil d'acceptation qui est fixé à 30% de l'EJA, cette valeur nous mène à soupçonner la fiabilité du procédé de fabrication adopté, et nous dirige vers l'élaboration d'une stratégie qui nous va nous permettre en premier lieu de limiter la libération de ces impuretés élémentaires, ensuite d'essayer d'identifier les sources exactes ou bien les étapes de fabrication où les impuretés élémentaires se libèrent. [4]

Des mesures permettant la limitation de la libération des impuretés doivent être prises en compte, on cite :

- La vérification des étapes où les échantillons ont présenté des concentrations élevées en impuretés élémentaires,

- L'introduction d'autres étapes permettant l'élimination des impuretés élémentaires, à savoir un processus de purification dans la phase qui convient,
- Exiger aux fournisseurs une meilleure qualité de matières premières afin de répondre aux exigences des autorités réglementaires et ainsi diminuer le taux d'impuretés élémentaires dans le produit fini.

•Si la concentration en impuretés élémentaires est supérieure aux valeurs de l'EJA :

Dans ce cas, que ça soit la majorité ou bien seulement quelques éléments des impuretés élémentaires étudiés qui dépassent la limite des valeurs de l'EJA, la situation est strictement inacceptable par les autorités de contrôle, car les concentrations obtenues lors de l'analyse sont désormais non conformes par rapport aux exigences de la présente directive, et dans ce cas, on peut avoir des effets indésirables en cas d'utilisation prolongée et excessive de ce produit pharmaceutique.

Dans le cas où ce produit pharmaceutique est vital (qui est nécessaire pour le traitement de certaines maladies), ou bien orphelin (qui est le seul médicament existant pour traiter certaines maladies), il est possible que la concentration maximale réelle soit supérieure aux valeurs de l'EJA tout en déposant aux autorités réglementaires une justification assurant que le rapport bénéfice risque présente un résultat encourageant et si et seulement si : [4]

- L'administration du produit pharmaceutique est discontinuée,
- La durée du traitement ne dépasse pas 30 jours,
- La présence de ce médicament présente un bénéfice vital au patient traité.

En absence de justification raisonnable, une stratégie de rectification et de contrôle doit être élaborée dans le but de diminuer le taux de ou des impuretés élémentaires présentant des concentrations réelles élevées, ceci par les actions suivantes : [4]

- Déceler les sources d'impuretés élémentaires suspectes,

- S'assurer que les matières premières présentent une bonne qualité, après la vérification de la fiche technique présentée par les fournisseurs, sinon on peut changer de fournisseur en cas de mauvaise qualité,
- Modifier et contrôler les différentes étapes où on dépasse le seuil d'acceptation,
- Fixer les limites de spécification pour les matières premières que ça soit le principe actif ou les excipients ainsi que pour le produit pharmaceutique en général,
- Choisir selon les recommandations, les contenants ainsi que les dispositifs de fermeture qui conviennent.

Le schéma suivant explique les trois différentes situations qu'on peut coïncider lors de la comparaison :

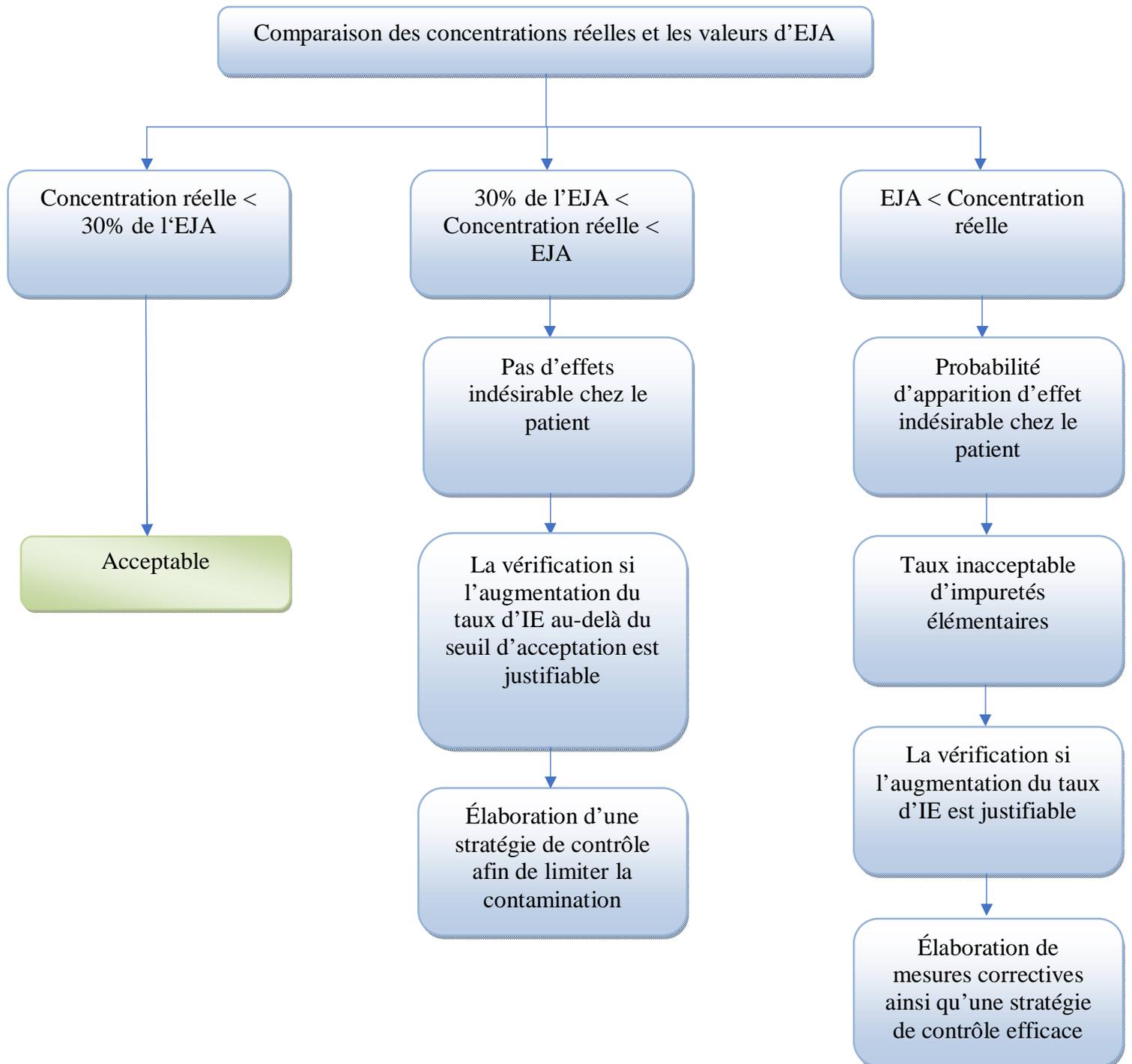


Figure 7 : Schéma global des trois situations possibles lors de la comparaison

1.6 Rédaction du rapport final de l'analyse de risque

Après avoir clôturer l'analyse de risque, le résumé de ce dernier tout en mentionnant les nouvelles stratégies de contrôle intégrées est nécessaire. Tout doit être documenté dans un but d'assurer la traçabilité.

Les résultats de chaque étape doivent être également documentés en cas de besoin ou de vérification ou d'inspection, notamment par les autorités de contrôle sanitaire.

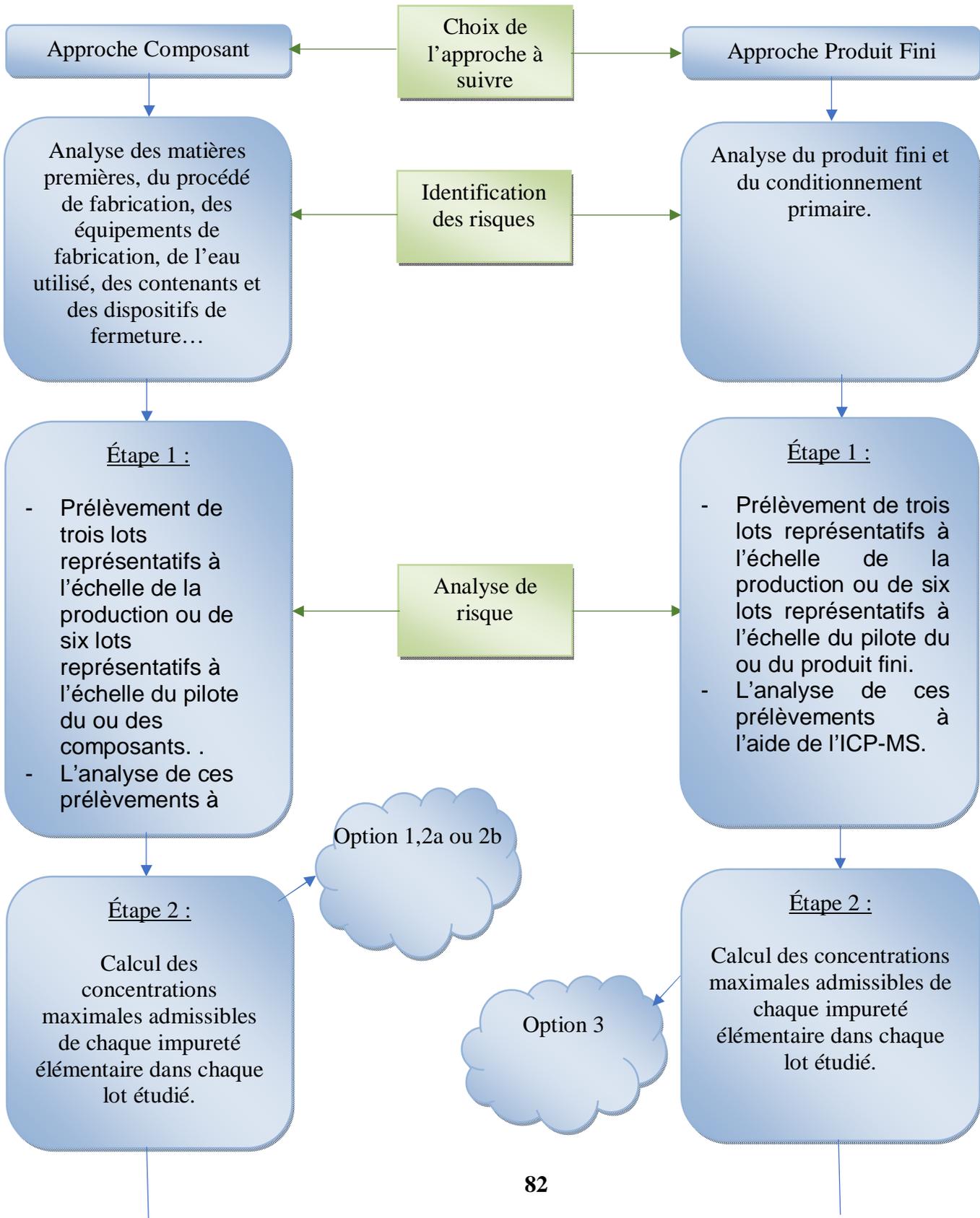
Le résumé doit principalement contenir le nom de ou des impuretés élémentaires, leurs sources, la stratégie de contrôle utilisée ainsi que les critères d'acceptation. [4]

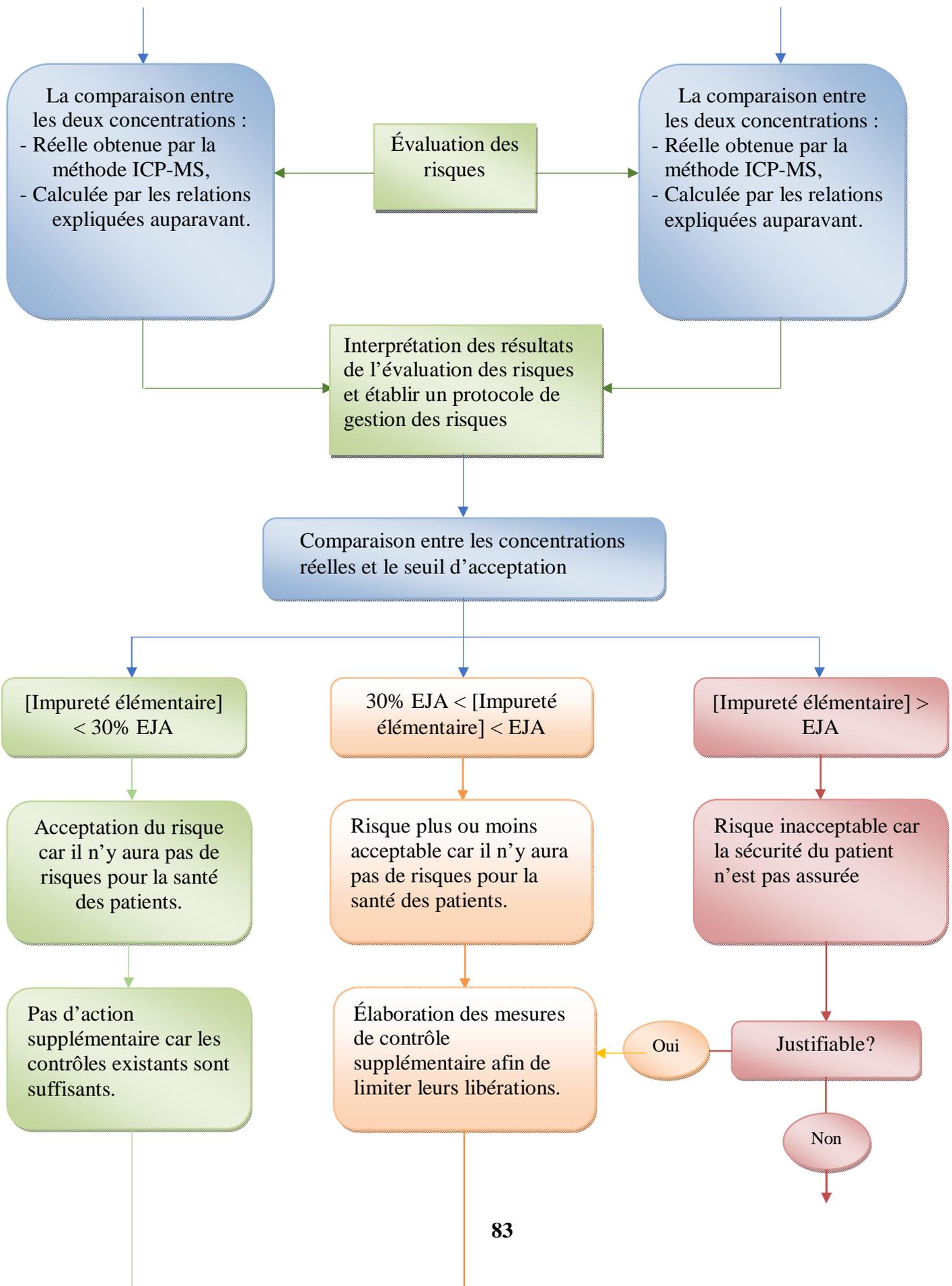
1.7 Surveillance et gestion des changements

En introduisant les consignes inscrites dans la ligne directrice ICH Q10, cette étape va nous permettre de : [54]

- Maintenir les stratégies de contrôle établies auparavant afin de garantir un bon rendement au fil du temps et obtenir par la suite des produits pharmaceutiques conformes aux recommandations,
- Faciliter une amélioration continue des procédés, de la qualité et du rendement tout en assurant la qualité exigée,
- Documenter tous les changements et toutes les améliorations appliquées au cours de la production,
- Introduire et appliquer un système de gestion de changements afin d'assurer une amélioration continue, efficace et sans risques.

1.7 Schéma récapitulatif de l'analyse de risque





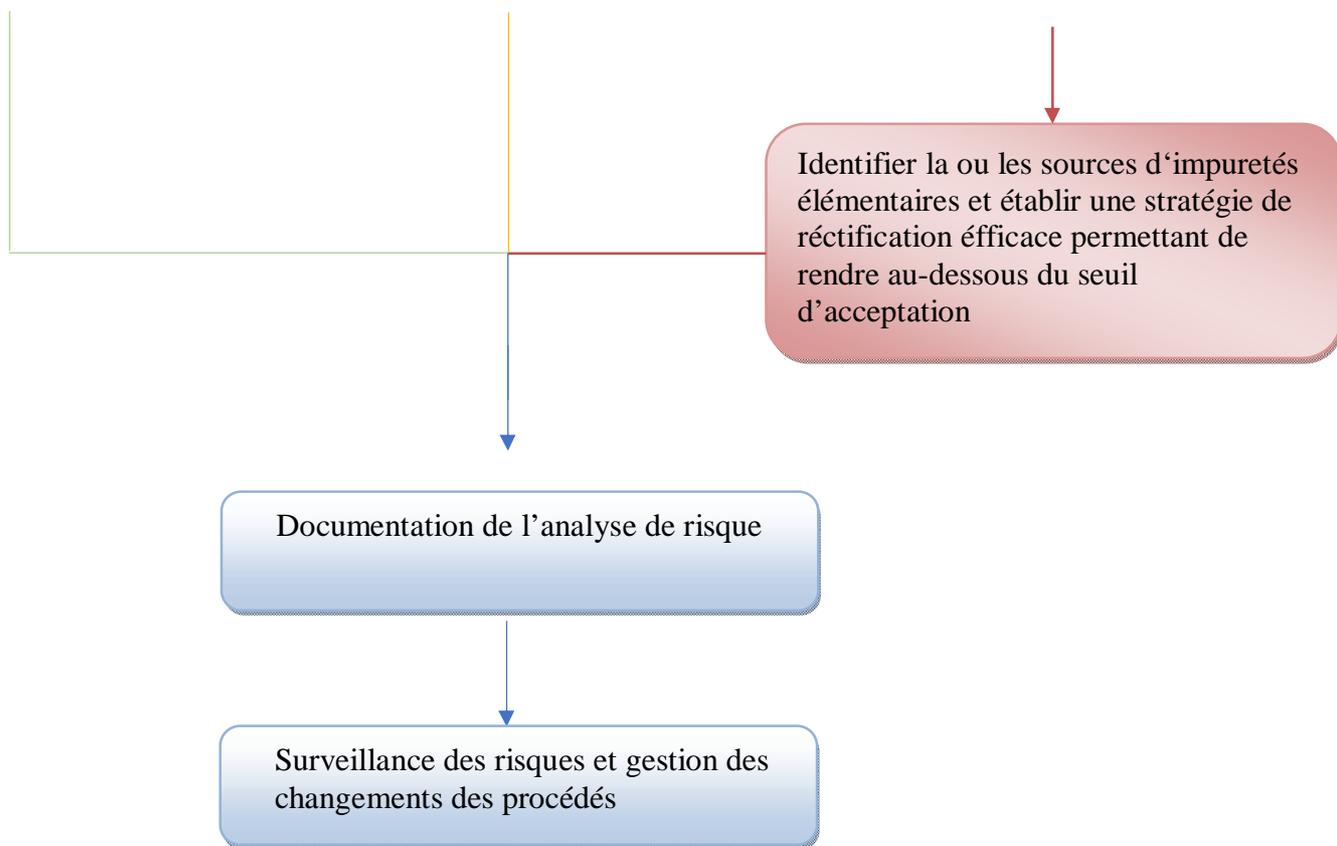
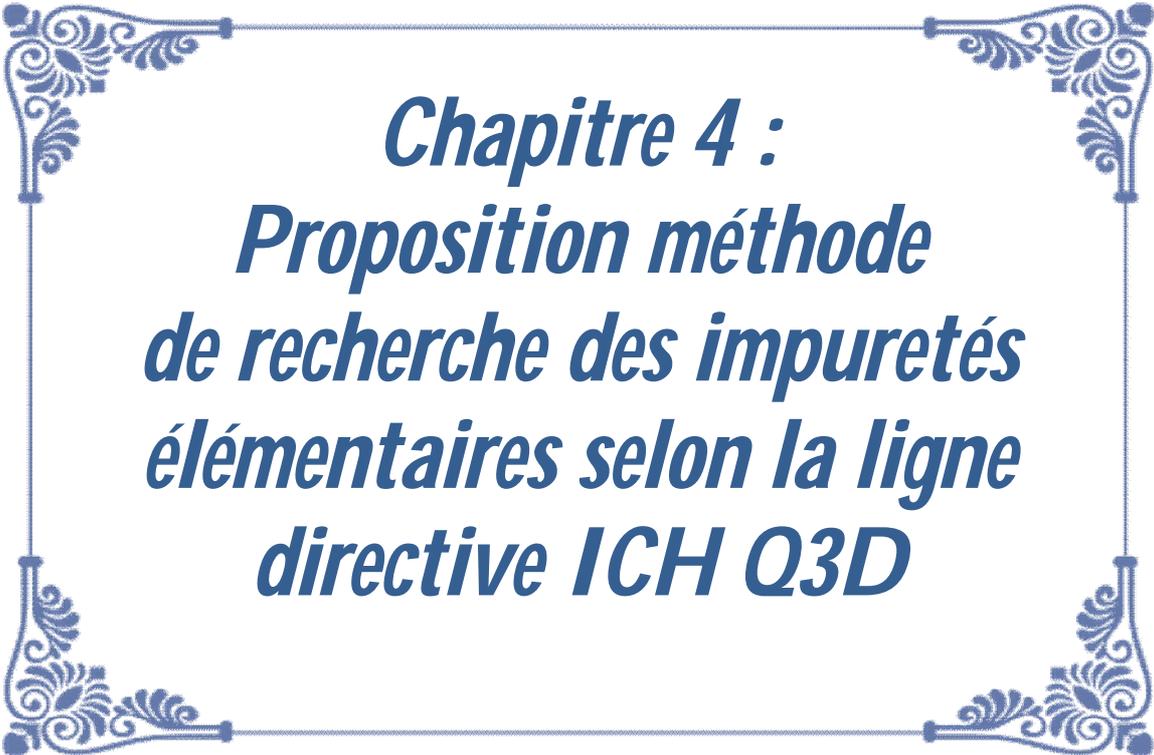


Figure 8: Schéma général des différentes situations rencontrées lors de l'analyse de risque ICH Q3D



***Chapitre 4 :
Proposition méthode
de recherche des impuretés
élémentaires selon la ligne
directive ICH Q3D***

Dans ce chapitre, on va détailler les différentes situations qu'un industriel peut rencontrer puis on va proposer un protocole à suivre par les industriels selon les valeurs d'EJA trouvées lors de l'analyse de risque ICH Q3D, tout en illustrant les décisions à prendre par des exemples concrets.

En gros, on peut coïncider 3 situations distinctes :

- Soit on trouvera toutes les valeurs d'EJA relatives à chaque impureté métallique indésirable dans les normes, autrement dit, les valeurs d'EJA ne dépassent pas le seuil d'acceptation qui est fixé à 30%.

- Soit on trouvera une ou quelques valeurs d'EJA relatives à chaque impureté élémentaire se situent entre le seuil d'acceptation et la valeur d'EJA.

- Soit on trouvera une ou quelques valeurs d'EJA relatives à chaque impureté élémentaire supérieures à la valeur d'EJA. Dans ce cas, la santé du consommateur de ce médicament peut être menacée.

On expliquera chaque cas cité par un exemple, tout en improvisant toutes les informations afin de bien schématiser la conduite à tenir ainsi que les décisions à prendre, pour enfin proposer un schéma correctif des valeurs d'EJA selon chaque situation.

Dans les 3 cas qu'on va expliquer, les médicaments sont des comprimés administrés par voie orale, conditionnés sous blister constitué d'un film PVC/PVDC scellé avec un film d'aluminium, ce qui nous laisse penser que ce type de conditionnement primaire peut nous libérer quelques impuretés élémentaires, à savoir le plomb, le cadmium, le calcium, le zinc, l'iridium ainsi que le chrome. Mais c'est négligeable car la probabilité de relargage de ces impuretés élémentaires cités à partir du conditionnement primaire dans une forme solide tel que les comprimés est très minime par rapport aux autres formes galéniques (liquides ou semi-solides).

Pour chaque cas expliqué, on optera pour l'approche « produit fini ».

CAS N° 1 : EXEMPLE DU MEDICAMENT « X » 50 MG

Dans ce premier exemple, on va présenter le médicament « X » qui est un comprimé pelliculé, constitué d'un seul principe actif X_a et de neuf excipients d'origine différente. Chaque comprimé est dosé à 50mg et pèse environ 166,67 mg. Il est destiné à être administré par voie orale, sa posologie est fixée à 150mg par jour répartie en 3 prises après la prise du repas.

Le médicament X est composé d'un principe actif X_a, de cinq excipients utilisés dans le corps du comprimé, ainsi que de 4 excipients utilisé pour le pelliculage, chacun de ses composants est issu d'origines différentes, on résume toutes ces informations dans le tableau suivant :

Tableau 14: Origine des différents composants du médicament « X »

Médicament		Composition	Origine
Médicament « X »	Principe actif	X _a	Hémi-synthétique
	Excipients (corps)	Excipient 1	Végétal
		Excipient 2	Végétal
		Excipient 3	Synthétique
		Excipient 4	Synthétique
		Excipient 5	Végétal
	Excipients (Pelliculage)	Excipient 6	Hémi-synthétique
		Excipient 7	Minéral
		Excipient 8	Minéral
Excipient 9		Hémi-synthétique	

1. Identification des risques

Tant que les sources d'impuretés élémentaires ne sont pas identifiées, on optera pour une analyse complète des 24 impuretés élémentaires incluses dans la liste directive ICH Q3D.

L'inclusion de chaque impureté élémentaire doit se baser sur une forte justification scientifique, cela peut être issue des fiches techniques offertes par les fournisseurs lors de la supplémentation en différents excipients. Il est bon à savoir que parfois pour obtenir la quantité nécessaire d'un excipient précis, il faut parfois passer par plusieurs fournisseurs, c'est ce qu'on appelle « le dual sourcing », par définition c'est quand l'approvisionnement d'une même matière première se fait auprès de plusieurs fournisseurs différents, ceci dans un but d'assurer la quantité nécessaire de matières premières, sans dans aucun cas, avoir la probabilité d'inclusion d'impuretés élémentaires dans le produit fini, donc chaque fournisseur doit fournir les informations nécessaires relatives à l'excipient fourni.

Dans notre premier cas l'approvisionnement des matières est fait auprès de plusieurs fournisseurs, le tableau suivant nous montre les fournisseurs utilisés :

Tableau 15: Fournisseurs possibles des matières premières du médicament « X »

Médicament		Composition	Origine	Fournisseur
Médicament « X »	Principe actif	Xa	Hémi-synthétique	1
	Excipients (corps)	Excipient 1	Végétal	2
		Excipient 2	Végétal	1
				3
		Excipient 3	Synthétique	4
		Excipient 4	Synthétique	4
		Excipient 5	Végétal	5
	6			
	Excipients (Pelliculage)	Excipient 6	Hémi-synthétique	7
				1
		Excipient 7	Minéral	8
				1
		Excipient 8	Minéral	9
	Excipient 9	Hémi-synthétique	10	

Dans cet exemple, la fabrication s'est faite sur une seule ligne de production, donc le risque d'inclusion d'impuretés élémentaires dû à l'utilisation de plusieurs matériaux de production est minime. Mais dans tous les cas, on doit inclure tout le processus dans l'évaluation de risques.

2. Analyse de risques

2.1 Prélèvement des trois lots représentatifs

Le choix de ces prélèvements doit assurer que l'analyse doit couvrir toutes les sources possibles d'impuretés élémentaires. Cette analyse doit aussi couvrir les 24 éléments métalliques indésirables évoqués dans la ligne directive ICH Q3D.

Le choix des lots représentatifs doit prendre en compte toutes les matières premières tout en incluant les différents fournisseurs qui ont assuré la supplémentation, toutes les étapes de fabrication ainsi que les différents matériaux utilisés, les différentes lignes de production adoptées, les différents articles de conditionnement utilisés... il doit en général couvrir toutes les combinaisons, tous les processus de fabrication, afin d'assurer toutes les situations possibles.

Dans notre cas, on suppose que tous les lots ont été fabriqué dans la même ligne, par les mêmes opérateurs, donc la même manipulation est adoptée. Aucun phénomène de relargage à partir des articles de conditionnement n'est mentionné. 10 fournisseurs ont été utilisés dans tous les lots fabriqués, donc le choix de lots doit ainsi inclure toutes les matières issues des différents fournisseurs, sauf les composants issus de fournisseurs certes approuvés mais non utilisés, car les autres ont déjà assurés les quantités nécessaires.

Le tableau suivant nous montre les 3 lots adoptés pour cette analyse de risques ainsi que les fournisseurs pris en compte :

Tableau 16: Fournisseurs adoptés dans chaque lot du médicament « X »

Médicament		Composition	1er lot	2eme lot	3eme lot
Médicament « X »	Principe actif	X _a	Fournisseur 1	Fournisseur 1	Fournisseur 1
	Excipients (corps)	Excipient 1	Fournisseur 2	Fournisseur 2	Fournisseur 2
		Excipient 2	Fournisseur 1	Fournisseur 3	Fournisseur 1
		Excipient 3	Fournisseur 4	Fournisseur 4	Fournisseur 4
		Excipient 4	Fournisseur 4	Fournisseur 4	Fournisseur 4
		Excipient 5	Fournisseur 5	Fournisseur 5	Fournisseur 6
	Excipients (Pelliculage)	Excipient 6	Fournisseur 7	Fournisseur 6	Fournisseur 7
		Excipient 7	Fournisseur 1	Fournisseur 8	Fournisseur 8
		Excipient 8	Fournisseur 9	Fournisseur 9	Fournisseur 9
		Excipient 9	Fournisseur 10	Fournisseur 10	Fournisseur 10

Le but de ce choix est d'assurer toutes les combinaisons possibles afin d'assurer une analyse de risque complète, incluant ainsi tous les fournisseurs possibles utilisés, ainsi que tous les processus de fabrication adoptés.

2.2 Analyse des trois lots représentatifs

L'analyse se fait par la méthode ICP-MS, Elle commence par la préparation des échantillons représentatifs de 3 lots différents, qui à son tour, représente les différentes modalités de fabrication du médicament « X ». Chaque échantillon doit contenir un poids définis de comprimés, chacun de ces échantillons doit être accompagné d' « une fiche de données de sécurité » où sont inscrites les données de sécurité concernant les risques et les dangers qu'on peut rencontrer lors de l'utilisation et de la manipulation de ce produit. L'étiquetage de ces échantillons doit contenir les informations nécessaires tel que le nom du produit, le dosage, le poids, les numéros de lot utilisés ainsi que les impuretés élémentaires qu'on veut tester.

2.3 Résultats des analyses

Après avoir analysé les échantillons, on parvient à obtenir les résultats sous forme de concentration réelle de chaque impureté élémentaire dans chacun des trois lots.

3. Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires

Cette valeur est définie par la quantité maximale relative à chaque impureté élémentaire qui peut exister dans chaque gramme de médicament sans que cela ait des effets nocifs sur la santé humaine, Elle est calculée à partir de l'EJA relative à chaque impureté élémentaire.

Le choix de l'approche au début de cette analyse de risque conditionne l'option qu'on doit choisir pour calculer la concentration maximale admissible. Dans cet exemple, on a opté pour l'approche « Produit », ce qui nous oblige de calculer avec l'option 3 :

$$\text{concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{EJA}(\mu\text{g/jour})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique}(\text{g/jour})}$$

Calculons dans ce cas la dose journalière du médicament « X » que le patient administre ; Sachant que chaque comprimé est dosé à 50mg et pèse 166mg, le patient prends 3 comprimés par jour après chaque repas, donc la dose journalière du médicament est calculée comme suit :

$$166,67 \times 3 = 500,01 \text{ mg} = 0,5 \text{ g/jour.}$$

Cette dose journalière en grammes de médicament par jour va nous permettre de calculer toutes les valeurs de concentrations maximales admissibles en microgrammes d'impuretés élémentaires par gramme de produit pharmaceutique relatif à chaque impureté métallique indésirable, ceci en divisant chaque valeur d'EJA sur la dose journalière.

Le tableau qui suit nous résume l'application numérique de l'option 3 pour chaque impureté élémentaire :

Tableau 17: Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés
élémentaires en utilisant l'option 3 – Médicament « X » -

Impureté élémentaire	Classe	PDE par voie orale en µg/jour	Concentration maximale admissible en µg/g
Cadmium (Cd)	Groupe 1	5	10
Plomb (Pb)		5	10
Arsenic (As)		15	30
Mercure (Hg)		30	60
Cobalt (Co)	Groupe 2a	50	100
Vanadium (V)		100	200
Nickel (Ni)		200	400
Thalium (Tl)	Groupe 2b	8	16
Or (Au)		100	200
Palladium (Pd)		100	200
Iridium (Ir)		100	200
Osmium (Os)		100	200
Rhodium (Rh)		100	200
Ruthénium (Ru)		100	200
Sélénium (Se)		150	300
Argent (Ag)		150	300
Platine (Pt)		100	200
Lithium (Li)		Groupe 3	550
Antimoine (Sb)	1200		2400
Barium (Ba)	1400		2800
Molybdène (Mo)	3000		6000
Cuivre (Cu)	3000		6000
Étain (Sn)	6000		12000
Chrome (Cr)	11000		22000

4. Évaluation des risques

Dans cette étape, on va comparer les résultats de l'analyse, autrement dit, les valeurs réelles obtenues par la méthode ICP-MS avec les concentrations maximales permises ; ils doivent être impérativement inférieurs aux concentrations maximales permises pour assurer la sécurité du patient et ainsi, l'innocuité du médicament. Le tableau qui suit nous résume cette comparaison :

Tableau 18: comparaison entre les concentrations maximales admissibles et les concentrations réelles obtenues par les méthodes analytiques – Médicament « X » -

Impureté élémentaire	Classe	Concentration maximale admissible en µg/g	Concentration réelle obtenue par ICP-MS en µg/g		
			1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Cadmium (Cd)	Groupe 1	10	< CMA	< CMA	< CMA
Plomb (Pb)		10	< CMA	< CMA	< CMA
Arsenic (As)		30	< CMA	< CMA	< CMA
Mercure (Hg)		60	< CMA	< CMA	< CMA
Cobalt (Co)	Groupe 2a	100	< CMA	< CMA	< CMA
Vanadium (V)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Nickel (Ni)		400	< CMA	< CMA	< CMA
Thalium (Tl)	Groupe 2b	16	< CMA	< CMA	< CMA
Or (Au)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Palladium (Pd)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Iridium (Ir)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Osmium (Os)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Rhodium (Rh)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Ruthénium (Ru)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Sélénium (Se)		300	< CMA	< CMA	< CMA
Argent (Ag)		300	< CMA	< CMA	< CMA
Platine (Pt)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Lithium (Li)	Groupe 3	1100	< CMA	< CMA	< CMA
Antimoine (Sb)		2400	< CMA	< CMA	< CMA
Barium (Ba)		2800	< CMA	< CMA	< CMA
Molybdène (Mo)		6000	< CMA	< CMA	< CMA
Cuivre (Cu)		6000	< CMA	< CMA	< CMA
Étain (Sn)		12000	< CMA	< CMA	< CMA
Chrome (Cr)		22000	< CMA	< CMA	< CMA

On constate après l'interprétation des résultats obtenus qu'aucune valeur des concentrations réelles ne dépasse les valeurs de la concentration maximale permise relative à chaque impureté élémentaire, donc on est sûr que la prise de ce médicament à cette dose ne présente aucun risque pour la santé du patient.

Passons maintenant au calcul du seuil d'acceptation qui est fixé à 30% de la concentration maximale admissible relative à chaque impureté élémentaire, cette valeur va nous permettre à déterminer si des contrôles supplémentaires sont nécessaires. le tableau qui suit va nous résumer la comparaison des concentrations réelles avec le seuil d'acceptation. En déduisant à la fin, la conduite à suivre :

Tableau 19: Comparaison entre les concentrations réelles et le seuil d'acceptation établi pour chaque impureté élémentaire – Médicament « X » -

Impureté élémentaire	Classe	Concentration maximale admissible en µg/g	Seuil d'acceptation (30% de la CMA) en µg/g	Concentration réelle obtenue par ICP-MS en µg/g		
				1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Cadmium (Cd)	Groupe 1	10	3	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Plomb (Pb)		10	3	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Arsenic (As)		30	9	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Mercure (Hg)		60	18	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Cobalt (Co)	Groupe 2a	100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Vanadium (V)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Nickel (Ni)		400	120	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Thalium (Tl)	Groupe 2b	16	4.8	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Or (Au)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Palladium (Pd)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Iridium (Ir)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Osmium (Os)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Rhodium (Rh)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Ruthénium (Ru)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Sélénium (Se)		300	90	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Argent (Ag)		300	90	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Platine (Pt)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Lithium (Li)		Groupe 3	1100	330	< 30% CMA	< 30% CMA
Antimoine (Sb)	2400		720	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Barium (Ba)	2800		840	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Molybdène (Mo)	6000		1800	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Cuivre (Cu)	6000		1800	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Étain (Sn)	12000		3600	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Chrome (Cr)	22000		6600	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA

On constate dans ce cas, que toutes les concentrations réelles, en plus d'être inférieures aux concentrations maximales admissibles, ils sont inférieurs au seuil d'acceptation qui représente 30% de ces derniers.

5. Conclusion de l'analyse de risque

Après avoir fini l'analyse, on constate que pour les 3 lots prélevés du médicament « X », la concentration de chaque impureté élémentaire est acceptable sans aucun risque sur la santé du patient. Dans ce cas, aucun contrôle additionné n'est envisageable, donc on peut dire que ce médicament « X » est conforme car il répond aux exigences et aux recommandations inscrites dans la ligne directrice ICH Q3D.

6. Schéma du protocole adopté (Cas N°1)

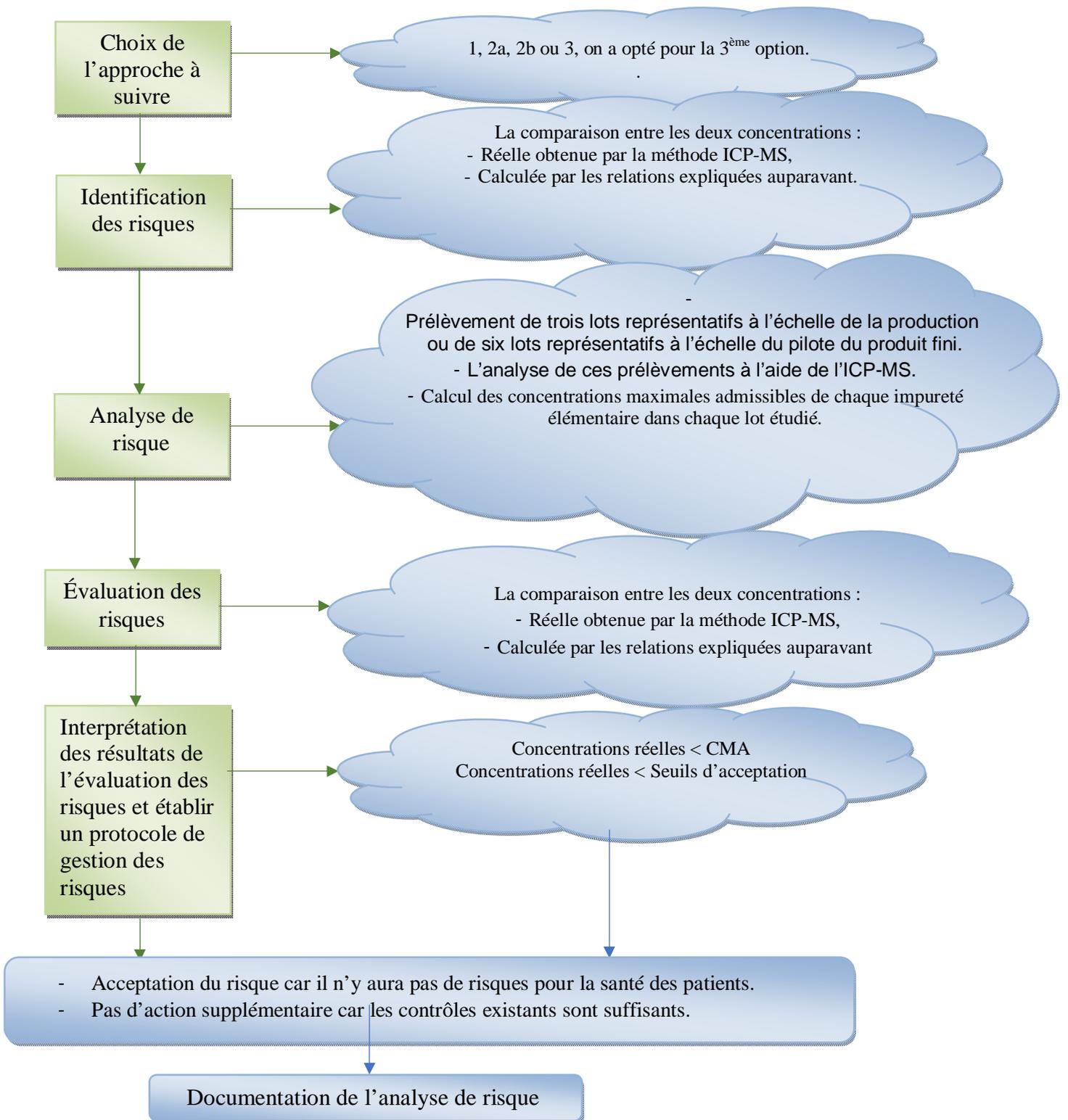


Figure 9: Schéma du protocole adapté dans le premier cas

CAS N° 2 : EXEMPLE DU MEDICAMENT « Y » 100 MG

Dans ce deuxième exemple, on présentera un médicament « Y », c'est un comprimé pelliculé constitué de trois principes actifs Y_a, Y_b et Y_c ainsi que de huit excipients d'origine différente. Chaque comprimé est dosé à 100 mg et pèse environ 250mg.

Il est destiné à être administré par voie orale, les doses des principes actif sont les suivants :

- Y_a: 50 mg.
- Y_b: 10mg.
- Y_c: 40mg.

Sa posologie est fixée à 200mg répartie en deux prises avant les principaux repas.

Le médicament « Y » est composé de trois principes actifs, de quatre excipients utilisés dans le corps du comprimé, ainsi que de 4 autres excipients utilisé pour le pelliculage, chacun de ses composants est issu d'origine différentes, on résume toutes ces informations dans le tableau suivant :

Tableau 20: Origine des différents composants du médicament « Y »

Médicament		Composition	Origine
Médicament « Y »	Principe actif	Y _a	Hémi-synthétique
		Y _b	Hémi-synthétique
		Y _c	Hémi-synthétique
	Excipients (corps)	Excipient 1	Végétal
		Excipient 2	Synthétique
		Excipient 3	Synthétique
		Excipient 4	Végétal
	Excipients (Pelliculage)	Excipient 5	Hémi-synthétique
		Excipient 6	Minéral
		Excipient 7	Minéral
		Excipient 8	Hémi-synthétique

1. Identification des risques

Tant qu'on n'a toujours pas identifié les sources possibles d'impuretés élémentaires, on optera pour une analyse complète des 24 éléments métalliques indésirables discutés dans la ligne directive ICH Q3D.

Dans ce deuxième cas, les matières premières sont issues de plusieurs fournisseurs, on a opté pour un « dual sourcing », le tableau suivant nous montre les fournisseurs utilisés :

Tableau 21: Fournisseurs possibles des matières premières du médicament « Y »

Médicament		Composition	Origine	Fournisseur
Médicament « Y »	Principe actif	Y _a	Hémi-synthétique	1
		Y _b	Hémi-synthétique	2
		Y _c	Hémi-synthétique	3
	Excipients (corps)	Excipient 1	Végétal	2
		Excipient 2	Synthétique	4
				5
		Excipient 3	Synthétique	3
	Excipient 4	Végétal	5	
			6	
	Excipients (Pelliculage)	Excipient 5	Hémi-synthétique	7
				1
		Excipient 6	Minéral	8
1				
Excipient 7	Minéral	9		
Excipient 8	Hémi-synthétique	10		

Dans cet exemple, la fabrication s'est faite sur 2 lignes de production, donc le risque d'inclusion d'impuretés élémentaires dû à l'utilisation de plusieurs matériaux de production ainsi que de plusieurs lignes est présent. Mais dans tous les cas, on doit inclure tout le processus dans l'évaluation de risques.

2. Analyse de risques

2.1 Prélèvement des trois lots représentatifs

Le choix de ces prélèvements doit assurer que l'analyse doit couvrir toutes les sources possibles d'impuretés élémentaires. Cette analyse doit couvrir les 24 éléments métalliques indésirables évoqués dans la ligne ICH Q3D. Il doit prendre en compte toutes les matières en incluant les différents fournisseurs qui ont contribué à la supplémentation, toutes les étapes de fabrication, tous les matériaux utilisés, les problèmes liés au changement de ligne de production, les différents articles de conditionnement... en gros, cette analyse de risque doit couvrir toutes les sources possibles d'impuretés organiques.

Dans notre exemple, on suppose que la production est assurée par 2 lignes différentes, sachant que chaque ligne est occupée par 4 opérateurs, dont le risque d'inclusion par le biais d'une mauvaise manipulation est présent. Le site pharmaceutique utilise 10 fournisseurs, donc les lots fabriqués, donc le choix de lots doit inclure toutes les matières issues des différents fournisseurs, sauf ceux qui sont approuvés mais non utilisés car les autres ont déjà assurés les quantités nécessaires.

Le tableau suivant nous montre les 3 lots adoptés pour cette analyse de risques ainsi que les fournisseurs pris en compte :

Tableau 22: Fournisseurs adoptés dans chaque lot du médicament « Y »

Médicament		Composition	1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Médicament « Y »	Principe actif	Y _a	Fournisseur 1	Fournisseur 1	Fournisseur 1
		Y _b	Fournisseur 2	Fournisseur 2	Fournisseur 2
		Y _c	Fournisseur 3	Fournisseur 3	Fournisseur 3
	Excipients (corps)	Excipient 1	Fournisseur 2	Fournisseur 2	Fournisseur 2
		Excipient 2	Fournisseur 4	Fournisseur 4	Fournisseur 5
			Fournisseur 4	Fournisseur 5	Fournisseur 5
		Excipient 3	Fournisseur 3	Fournisseur 3	Fournisseur 3
		Excipient 4	Fournisseur 5	Fournisseur 5	Fournisseur 6
			Fournisseur 6	Fournisseur 5	Fournisseur 6
	Excipients (Pelliculage)	Excipient 5	Fournisseur 1	Fournisseur 7	Fournisseur 7
			Fournisseur 7	Fournisseur 1	Fournisseur 7
		Excipient 6	Fournisseur 8	Fournisseur 1	Fournisseur 1
			Fournisseur 1	Fournisseur 8	Fournisseur 1
		Excipient 7	Fournisseur 9	Fournisseur 9	Fournisseur 9
		Excipient 8	Fournisseur 10	Fournisseur 10	Fournisseur 10

Le but de ce choix est d'assurer toutes les combinaisons possibles afin d'assurer une analyse de risque complète, incluant ainsi tous les fournisseurs possibles utilisés, ainsi que tous les processus de fabrication adoptés.

2.2 Analyse des trois lots représentatifs

L'analyse se fait par la méthode ICP-MS, elle commence par la préparation des échantillons représentatifs de 3 lots différents, qui à son tour, représente les différentes variabilités intrinsèques qu'on peut coïncider lors de la production et du conditionnement du produit pharmaceutique « Y ». Chaque lot doit contenir un nombre exacte de comprimés, chacun de ces échantillons doit être accompagné d'une fiche de donnée de sécurité expliquée auparavant.

2.3 Résultats de l'analyse

Après avoir analysé les échantillons, on a obtenu par la suite les concentrations réelles de chaque impureté élémentaire dans chacun des trois lots.

3. Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires

Cette valeur est définie par la quantité maximale relative à chaque impureté élémentaire qui peut exister dans chaque gramme de médicament sans que cela ait des effets nocifs sur la santé humaine, Elle est calculée à partir de l'EJA relative à chaque impureté élémentaire.

Le choix de l'approche au début de cette analyse de risque conditionne l'option qu'on doit choisir pour calculer la concentration maximale admissible. Dans cet exemple, on a opté pour l'approche « Produit », ce qui nous oblige de calculer avec l'option 3 :

$$\text{concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{EJA}(\mu\text{g/jour})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique}(\text{g/jour})}$$

Calculons dans ce cas la dose journalière du médicament « Y » que le patient administre ; Sachant que chaque comprimé est dosé à 100mg et pèse 250mg, le patient prends 2 comprimés par jour après les principaux repas, donc la dose journalière du médicament est calculée comme suit :

$$250.00 \times 2 = 500.00 \text{ mg} = 0,5 \text{ g/jour.}$$

Cette dose journalière en grammes de médicament par jour va nous permettre de calculer toutes les valeurs de concentrations maximales admissibles en microgrammes d'impuretés élémentaires par gramme de produit pharmaceutique relatif à chaque impureté métallique indésirable, ceci en divisant chaque valeur d'EJA sur la dose journalière.

Le tableau qui suit nous résume l'application numérique de l'option 3 pour chaque impureté élémentaire :

Tableau 23: Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires en utilisant l'option 3 – Médicament « Y » -

Impureté élémentaire	Classe	PDE par voie orale en µg/jour	Concentration maximale admissible en µg/g
Cadmium (Cd)	Groupe 1	5	10
Plomb (Pb)		5	10
Arsenic (As)		15	30
Mercure (Hg)		30	60
Cobalt (Co)	Groupe 2a	50	100
Vanadium (V)		100	200
Nickel (Ni)		200	400
Thalium (Tl)	Groupe 2b	8	16
Or (Au)		100	200
Palladium (Pd)		100	200
Iridium (Ir)		100	200
Osmium (Os)		100	200
Rhodium (Rh)		100	200
Ruthénium (Ru)		100	200
Sélénium (Se)		150	300
Argent (Ag)		150	300
Platine (Pt)		100	200
Lithium (Li)		Groupe 3	550
Antimoine (Sb)	1200		2400
Barium (Ba)	1400		2800
Molybdène (Mo)	3000		6000
Cuivre (Cu)	3000		6000
Étain (Sn)	6000		12000
Chrome (Cr)	11000		22000

4. Évaluation des risques

Dans cette étape, on va comparer les résultats de l'analyse, autrement dit, les valeurs réelles obtenues par la méthode ICP-MS avec les concentrations maximales permises ; ils doivent être impérativement inférieurs aux concentrations maximales permises pour assurer la sécurité du patient et ainsi, l'innocuité du médicament. Le tableau qui suit nous résume cette comparaison :

Tableau 24: comparaison entre les concentrations maximales admissibles et les concentrations réelles obtenues par les méthodes analytiques – Médicament « Y » -

Impureté élémentaire	Classe	Concentration maximale admissible en µg/g	Concentration réelle obtenue par ICP-MS en µg/g		
			1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Cadmium (Cd)	Groupe 1	10	< CMA	< CMA	< CMA
Plomb (Pb)		10	< CMA	< CMA	< CMA
Arsenic (As)		30	< CMA	< CMA	< CMA
Mercure (Hg)		60	< CMA	< CMA	< CMA
Cobalt (Co)	Groupe 2a	100	< CMA	< CMA	< CMA
Vanadium (V)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Nickel (Ni)		400	< CMA	< CMA	< CMA
Thalium (Tl)	Groupe 2b	16	< CMA	< CMA	< CMA
Or (Au)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Palladium (Pd)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Iridium (Ir)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Osmium (Os)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Rhodium (Rh)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Ruthénium (Ru)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Sélénium (Se)		300	< CMA	< CMA	< CMA
Argent (Ag)		300	< CMA	< CMA	< CMA
Platine (Pt)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Lithium (Li)		Groupe 3	1100	< CMA	< CMA
Antimoine (Sb)	2400		< CMA	< CMA	< CMA
Barium (Ba)	2800		< CMA	< CMA	< CMA
Molybdène (Mo)	6000		< CMA	< CMA	< CMA
Cuivre (Cu)	6000		< CMA	< CMA	< CMA
Étain (Sn)	12000		< CMA	< CMA	< CMA
Chrome (Cr)	22000		< CMA	< CMA	< CMA

On constate après cette première comparaison, que tous les éléments présentent une concentration réelle inférieure à sa propre concentration maximale permise. Dans ce cas, on doit calculer le seuil d'acceptation qui est fixé à 30% de la concentration maximale admissible relative à chaque impureté élémentaire, cette valeur va nous permettre à déterminer si des contrôles supplémentaires sont nécessaires, le tableau qui suit va nous résumer la comparaison des concentrations réelles avec le seuil d'acceptation. En déduisant à la fin, la conduite à suivre :

Tableau 25: Comparaison entre les concentrations réelles et le seuil d'acceptation établi pour chaque impureté élémentaire – Médicament « Y » -

Impureté élémentaire	Classe	Concentration maximale admissible en µg/g	Seuil d'acceptation (30% de la CMA) en µg/g	Concentration réelle obtenue par ICP-MS en µg/g		
				1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Cadmium (Cd)	Groupe 1	10	3	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Plomb (Pb)		10	3	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Arsenic (As)		30	9	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Mercure (Hg)		60	18	30% < [Hg] < CMA	30% < [Hg] < CMA	30% < [Hg] < CMA
Cobalt (Co)	Groupe 2a	100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Vanadium (V)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Nickel (Ni)		400	120	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Thalium (Tl)	Groupe 2b	16	4.8	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Or (Au)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA

Palladium (Pd)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Iridium (Ir)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Osmium (Os)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Rhodium (Rh)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Ruthénium (Ru)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Sélénium (Se)		300	90	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Argent (Ag)		300	90	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Platine (Pt)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Lithium (Li)	Groupe 3	1100	330	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Antimoine (Sb)		2400	720	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Barium (Ba)		2800	840	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Molybdène (Mo)		6000	1800	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Cuivre (Cu)		6000	1800	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Étain (Sn)		12000	3600	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Chrome (Cr)		22000	6600	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA

On constate dans ce cas, seul le mercure qui présente une concentration réelle supérieure au seuil d'acceptation (30% de la concentration maximale admissible), mais en même temps, inférieure à la valeur de la concentration maximale admissible propre au même élément.

5. Conclusion de l'analyse de risque

D'après les résultats de cette analyse de risque, toutes les impuretés élémentaires indésirables sont dans les normes ; autrement dit se situe en dessus des concentrations maximales admissibles, sauf le mercure qui se situe entre son seuil d'acceptation et sa valeur de la concentration maximale admissible pour les trois lots prélevés, donc il n'y aura pas de risques concernant la sécurité du patient, ainsi l'innocuité du médicament est assurée.

Dans ce cas, on doit déceler les sources potentielles de mercure, on doit opter pour une mesure corrective afin de limiter la concentration en mercure, et éliminer ou corriger la source de cet élément métallique indésirable, et bien sûr élaborer une stratégie de contrôle efficace afin de maintenir la concentration en mercure dans les normes.

Le premier pas à entamer si on décèle une concentration plus ou moins élevée en impureté élémentaire (dans notre cas le mercure) lors d'une analyse de risque réalisée au sein d'une industrie pharmaceutique est informer la hiérarchie pour que tous les membres décisionnaires de l'industrie pharmaceutique arrivent à statuer la situation et finalement tracer la bonne stratégie de contrôle.

On peut trouver parfois quelques médicaments avec des teneur élevées en éléments métalliques indésirables, mais dans ce cas, il faut s'assurer que cette variation est justifiable, cela par la vérification que ce dernier est soit :

- Un médicament est orphelin, c'est le seul existant pour remplir ses indications sans effets indésirables,
- Un médicament qui est prescrit pour une durée brève (moins de 30 jours).
- Un médicament qui s'administre de façon intermittente.

6. Schéma du protocole adopté (Cas N°2)

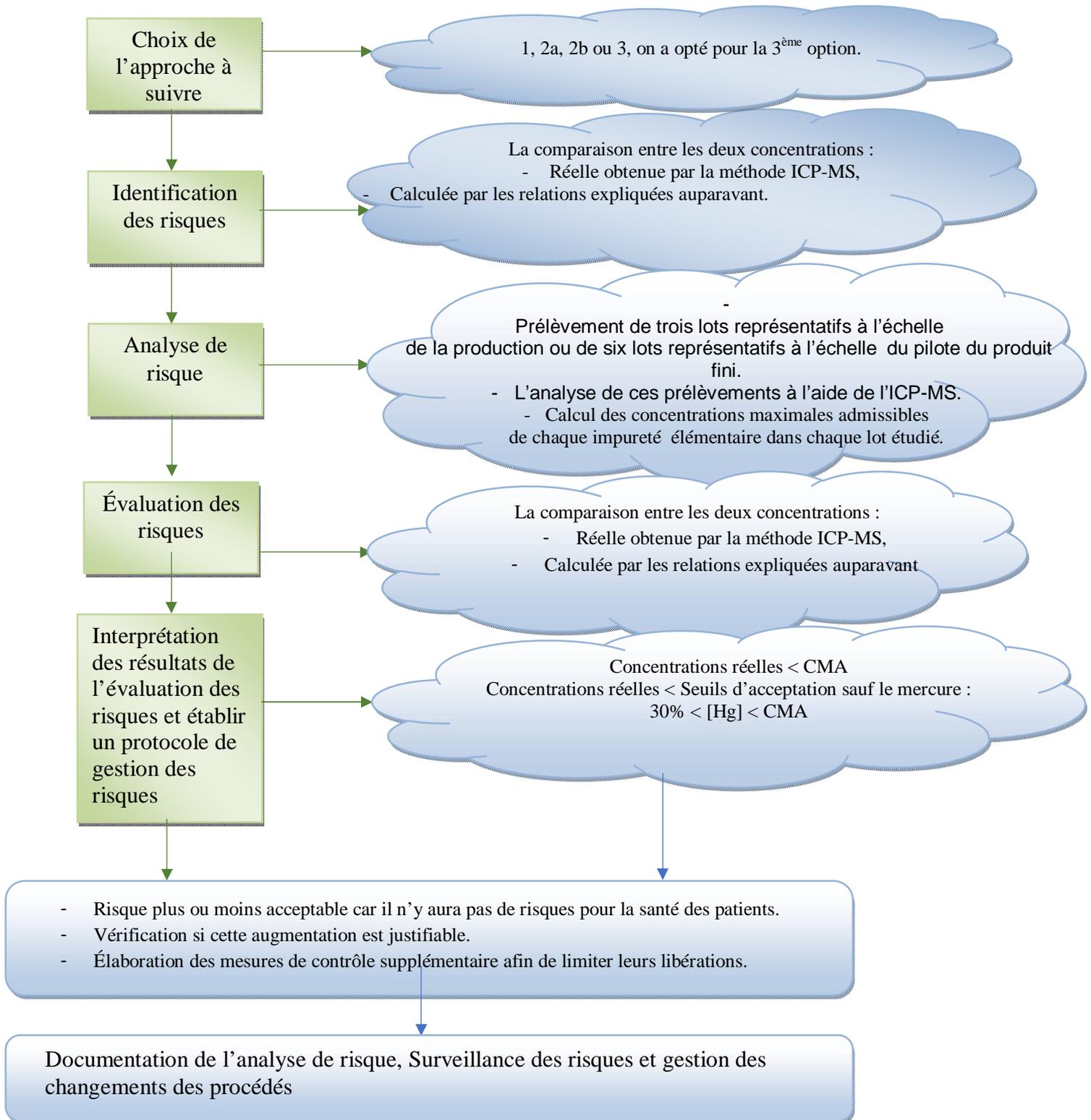


Figure 10: Schéma du protocole adopté dans le deuxième cas

CAS N°3 : EXEMPLE DU MEDICAMENT « Z » 300MG

Dans ce troisième exemple, on présentera le médicament Z qui est un comprimé simple, constitué d'un seul principe actif Z_a et de six excipients d'origine différente, chaque comprimé est dosé à 300mg et pèse 1g.

Sa posologie est de 300mg en une seule prise chaque jour après le déjeuner.

Les six excipients qui composent le corps du produit pharmaceutique sont issus d'origine différente, on résume toutes ces informations dans le tableau suivant :

Tableau 26: Origine des différents composants du médicament « Z »

Médicament		Composition	Origine
Médicament « Z »	Principe actif	Z _a	Hémi-synthétique
	Excipients (corps)	Excipient 1	Minéral
		Excipient 2	Végétal
		Excipient 3	Hémi-synthétique
		Excipient 4	Synthétique
		Excipient 5	Minéral
		Excipient 6	Végétal

1. Identification des risques

Le même processus d'identification est appliqué sur cet exemple, Le département de contrôle qualité a opté pour une analyse complète des 24 impuretés élémentaires incluses dans la ligne directive ICH Q3D.

Dans ce dernier exemple, on assure la supplémentation en principes actifs et en excipients par le biais d'un « dual sourcing », donc le risque d'inclusion d'impuretés élémentaires est présent du fait que plusieurs fournisseurs vont assurer la quantité nécessaire en matières premières. Le tableau qui suit nous résume la supplémentation effectuée :

Tableau 27: Fournisseurs possibles des matières premières du médicament « Z »

Médicament		Composition	Origine	Fournisseurs
Médicament « Z »	Principe actif	Z _a	Hémi-synthétique	1
				2
	Excipients (corps)	Excipient 1	Minéral	3
				4
		Excipient 2	Végétal	2
		Excipient 3	Hémi-synthétique	4
		Excipient 4	Synthétique	5
		Excipient 5	Minéral	6
7				
Excipient 6	Végétal	8		

Dans cet exemple, la conception des différents lots du médicament s'est effectuée sur une seule ligne tout en opérant avec la même équipe, ce qui va minimiser le risque d'une contamination externe en impuretés élémentaires. Mais dans tous les cas, on doit inclure tout le processus de fabrication dans l'analyse de risque.

2. Analyse de risques

2.1 Prélèvement des trois lots représentatifs

Le choix des lots prélevés doit impérativement couvrir toutes les sources possibles d'impuretés élémentaires, tout en incluant toutes les variabilités intrinsèques et extrinsèques, on note :

- Les fournisseurs assurant la supplémentation,
- L'origine des matières premières,
- Le processus de fabrication...

Le tableau suivant nous montre les combinaisons des fournisseurs utilisés pour fabriquer tous les lots du médicament « Z » :

Tableau 28: Fournisseurs adoptés dans chaque lot du médicament « Z »

Médicament		Composition	Origine	1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Médicament « Z »	Principe actif	Z _a	Hémi- synthétique	1	2	2
	Excipients (corps)	Excipient 1	Minéral	3	3	4
		Excipient 2	Végétal	2	2	2
		Excipient 3	Hémi- synthétique	4	4	4
		Excipient 4	Synthétique	5	5	5
		Excipient 5	Minéral	6	6	7
Excipient 6	Végétal	8	8	8		

Le but de ce choix est d'assurer toutes les combinaisons possibles afin d'assurer une analyse de risque complète, incluant ainsi tous les fournisseurs possibles utilisés, ainsi que tous les processus de fabrication adoptés.

2.2 Analyse des trois lots représentatifs

L'analyse se fait par la méthode ICP-MS, Elle commence par la préparation des échantillons représentatifs de 3 lots différents, qui à son tour, représente les différentes variabilités intrinsèques qu'on peut coïncider lors de la production et du conditionnement du produit pharmaceutique « Z ». Chaque lot doit contenir un nombre exacte de comprimés, chacun de ces échantillons doit être accompagné d'« une fiche de donnée de sécurité » expliqué auparavant.

2.3 Résultat de l'analyse de risque

Après avoir analysé les échantillons, les résultats sous forme de concentration réelle de chaque impureté élémentaire dans chacun des trois lots.

3. Calcul des concentrations maximales admissibles en impuretés élémentaires

Cette valeur est définie par la quantité maximale relative à chaque impureté élémentaire qui peut exister dans chaque gramme de médicament sans que cela ait des effets nocifs sur la santé humaine, Elle est calculée à partir de l'EJA relative à chaque impureté élémentaire.

Le choix de l'approche au début de cette analyse de risque conditionne l'option qu'on doit choisir pour calculer la concentration maximale admissible. Dans cet exemple, on a opté pour l'approche « Produit », ce qui nous oblige de calculer avec l'option 3 :

$$\text{concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{EJA}(\mu\text{g/jour})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique}(\text{g/jour})}$$

Calculons dans ce cas la dose journalière du médicament « Y » que le patient administre ; Sachant que chaque comprimé est dosé à 300mg et pèse 1g, le patient prends 1 comprimés par jour après le déjeuner, donc la dose journalière du médicament est calculée comme suit :

$$1000.00 \times 2 = 1000.00 \text{ mg} = 1 \text{ g/jour.}$$

Cette dose journalière en grammes de médicament par jour va nous permettre de calculer toutes les valeurs de concentrations maximales admissibles en microgrammes d'impuretés élémentaires par gramme de produit pharmaceutique relatif à chaque impureté métallique indésirable, ceci en divisant chaque valeur d'EJA sur la dose journalière.

Le tableau qui suit nous résume l'application numérique de l'option 3 :

Tableau 29: Calcul des concentrations maximales admissibles
en impuretés élémentaires en utilisant l'option 3 – Médicament « Z » -

Impureté élémentaire	Classe	PDE par voie orale en µg/jour	Concentration maximale admissible en µg/g	
Cadmium (Cd)	Groupe 1	5	5	
Plomb (Pb)		5	5	
Arsenic (As)		15	15	
Mercure (Hg)		30	30	
Cobalt (Co)	Groupe 2a	50	50	
Vanadium (V)		100	100	
Nickel (Ni)		200	200	
Thalium (Tl)	Groupe 2b	8	8	
Or (Au)		100	100	
Palladium (Pd)		100	100	
Iridium (Ir)		100	100	
Osmium (Os)		100	100	
Rhodium (Rh)		100	100	
Ruthénium (Ru)		100	100	
Sélénium (Se)		150	150	
Argent (Ag)		150	150	
Platine (Pt)		100	100	
Lithium (Li)		Groupe 3	550	550
Antimoine (Sb)			1200	1200
Barium (Ba)			1400	1400
Molybdène (Mo)	3000		3000	
Cuivre (Cu)	3000		3000	
Étain (Sn)	6000		6000	
Chrome (Cr)	11000		11000	

4. Évaluation des risques

Dans cette étape, on va comparer les résultats de l'analyse, autrement dit, les valeurs réelles obtenues par la méthode ICP-MS avec les concentrations maximales permises ; ils doivent être impérativement inférieurs aux concentrations maximales permises pour assurer la sécurité du patient et ainsi, l'innocuité du médicament. Le tableau qui suit nous résume cette comparaison :

Tableau 30: comparaison entre les concentrations maximales admissibles et les concentrations réelles obtenues par les méthodes analytiques – Médicament « Z » -

Impureté élémentaire	Classe	Concentration maximale admissible en µg/g	Concentration réelle obtenue par ICP-MS en µg/g		
			1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot
Cadmium (Cd)	Groupe 1	5	< CMA	< CMA	< CMA
Plomb (Pb)		5	> CMA	> CMA	> CMA
Arsenic (As)		15	< CMA	< CMA	< CMA
Mercure (Hg)		30	< CMA	< CMA	< CMA
Cobalt (Co)	Groupe 2a	50	< CMA	< CMA	< CMA
Vanadium (V)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Nickel (Ni)		200	< CMA	< CMA	< CMA
Thalium (Tl)	Groupe 2b	8	< CMA	< CMA	< CMA
Or (Au)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Palladium (Pd)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Iridium (Ir)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Osmium (Os)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Rhodium (Rh)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Ruthénium (Ru)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Sélénium (Se)		150	< CMA	< CMA	< CMA
Argent (Ag)		150	< CMA	< CMA	< CMA
Platine (Pt)		100	< CMA	< CMA	< CMA
Lithium (Li)		Groupe 3	550	< CMA	< CMA
Antimoine (Sb)	1200		< CMA	< CMA	< CMA
Barium (Ba)	1400		< CMA	< CMA	< CMA
Molybdène (Mo)	3000		< CMA	< CMA	< CMA
Cuivre (Cu)	3000		< CMA	< CMA	< CMA
Étain (Sn)	6000		< CMA	< CMA	< CMA
Chrome (Cr)	11000		< CMA	< CMA	< CMA

Après avoir interprété le tableau précédent, on constate que la concentration réelle en plomb est supérieure à sa concentration maximale admissible, ce qui nous rend sûr que cette valeur réelle va être supérieure au seuil d'acceptation qui est fixé à 30% de la concentration maximale admissible, on calcule ces valeurs dans le tableau suivant :

Tableau 31: Comparaison entre les concentrations réelles et le seuil d'acceptation établi pour chaque impureté élémentaire – Médicament « Z » -

Impureté élémentaire	Classe	Concentration maximale admissible en µg/g	Seuil d'acceptation (30% de la CMA) en µg/g	Concentration réelle obtenue par ICP-MS en µg/g			
				1 ^{er} lot	2 ^{ème} lot	3 ^{ème} lot	
Cadmium (Cd)	Groupe 1	5	1.5	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Plomb (Pb)		5	1.5	> 30% CMA	> 30% CMA	> 30% CMA	
Arsenic (As)		15	4.5	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Mercure (Hg)		30	9	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Cobalt (Co)	Groupe 2a	150	36	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Vanadium (V)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Nickel (Ni)		200	60	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Thalium (Tl)	Groupe 2b	8	2.4	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Or (Au)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Palladium (Pd)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Iridium (Ir)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Osmium (Os)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Rhodium (Rh)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Ruthénium (Ru)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Sélénium (Se)		150	45	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Argent (Ag)		150	45	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Platine (Pt)		100	30	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Lithium (Li)		Groupe 3	550	165	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Antimoine (Sb)			1200	360	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Barium (Ba)			1400	420	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA
Molybdène (Mo)	3000		900	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Cuivre (Cu)	3000		900	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Étain (Sn)	6000		1800	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	
Chrome (Cr)	11000		3300	< 30% CMA	< 30% CMA	< 30% CMA	

Dans ce dernier exemple, on a trouvé que toutes les impuretés élémentaires présentent une concentration réelle inférieure en premier lieu, à leur concentration maximale admissible et en deuxième lieu à leur seuil d'acceptation, sauf pour le plomb, qui présente une concentration réelle supérieure aux deux valeurs de référence.

5. Conclusion de l'analyse de risque

Le plomb est une impureté élémentaire qui appartient aux métaux lourds, sa concentration réelle dans notre produit pharmaceutique d'après les données trouvées est supérieure à sa concentration maximale admissible et son seuil d'acceptation calculées auparavant, ce qui nous permet de dire que dans ce médicament, il y a une concentration en plomb qui dépasse le seuil sécuritaire, et qui dépasse la valeur d'EJA élaboré dans la ligne directive ICH Q3D, ce qui est inacceptable car la sécurité du patient est altéré donc on peut conclure aussi que l'innocuité du médicament « Z » n'est pas assurée.

Dans ce cas, on doit faire une étude sur le produit pharmaceutique « Z » pour savoir est ce que cette augmentation de la concentration en plomb est justifiable ou pas :

- Dans le cas où le médicament « Z » n'est ni un médicament orphelin, ni un médicament administré à court terme, on doit impérativement trouver la source de plomb pour diminuer sa concentration, car ce médicament dans ce cas présente une concentration en impuretés élémentaires non justifiable, donc on doit passer à l'élaboration d'une stratégie corrective du processus de fabrication afin de réduire cette teneur en plomb.

- Si l'utilisation du médicament « Z » est justifiable, on doit quand même adopter une stratégie corrective car la concentration en plomb pourra nuire aux patients consommateurs de ce dernier.

Tout d'abord, on commence par informer la hiérarchie, pour que les membres décisifs de l'industrie pharmaceutique commencent à mettre en place la stratégie corrective à suivre.

En ce qui concerne le conditionnement primaire qui est en contact direct avec le produit pharmaceutique, on peut dire que ce dernier est composé d'éléments qui ne peut libérer dans aucun cas du plomb, en plus, les interactions entre un produit pharmaceutique solide et les matériaux dont est fabriqué notre blister sont inexistantes, donc on peut dans ce cas éliminer le phénomène de relargage.

Passons maintenant aux matières premières, on doit vérifier la possibilité de la libération du plomb à partir du principe actif ou des six excipients, par exemple, si la fabrication du médicament « Z » nécessite l'utilisation du kaolin comme excipient, on doit

impérativement vérifier la fiche technique de cet excipient utilisé avant toute utilisation, car c'est un excipient minéral ; qui est une variété de l'argile et que le plomb présente une forte affinité avec les argiles tout en s'adhérant à la structure cristalline de l'argile.

Dans le cas où on ne parvient pas à trouver une ou plusieurs données qui vont nous diriger vers la source de plomb, on va se référer à autre site de production du même médicament et qui appartient au même groupe pharmaceutique mais qui s'approvisionne des matières premières auprès d'autres fournisseurs :

- Si on trouve que dans tous les cas, la concentration du plomb reste la même, cela veut dire qu'on cherche encore plus en décortiquant toutes les sources possibles de plomb,

- Si on trouve une différence entre les deux sites de production, donc cela veut dire qu'un des fournisseurs nous offre quelques matières premières de mauvaise qualité qui nous libèrent à chaque fois du plomb. Dans ce cas, on doit tout simplement résilier le contrat entre le fournisseur défaillant, et chercher d'autres qui peut présenter des matières premières de bonne qualité.

Après l'établissement des mesures correctives et ainsi le lancement des nouveaux lots du produit pharmaceutique « Z », l'analyse de risque doit être refaite pour être sûrs que les nouveaux lots sont conformes aux exigences recommandées par la présente directive. Si les résultats pour les 24 impuretés élémentaires sont satisfaisants, autrement dit, toutes les concentrations en impuretés élémentaires sont dans les normes (inférieures aux concentrations maximales admissibles), les nouveaux lots peuvent être commercialisés. Mais entre-temps, les nouveaux lots produits doivent être mis en quarantaine jusqu'à la fin de l'analyse de risque.

6. Schéma du protocole adopté (Cas N°3)

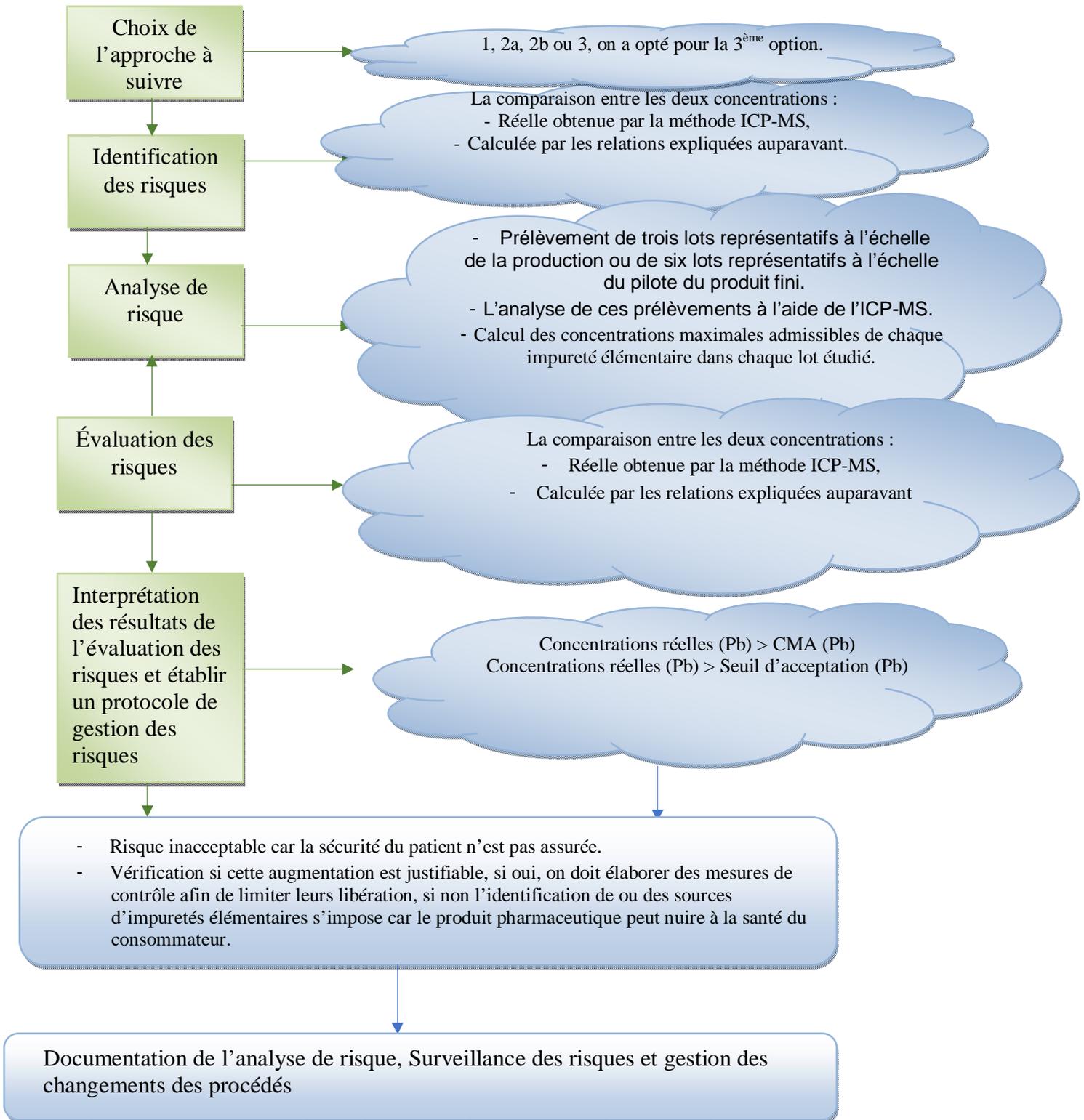
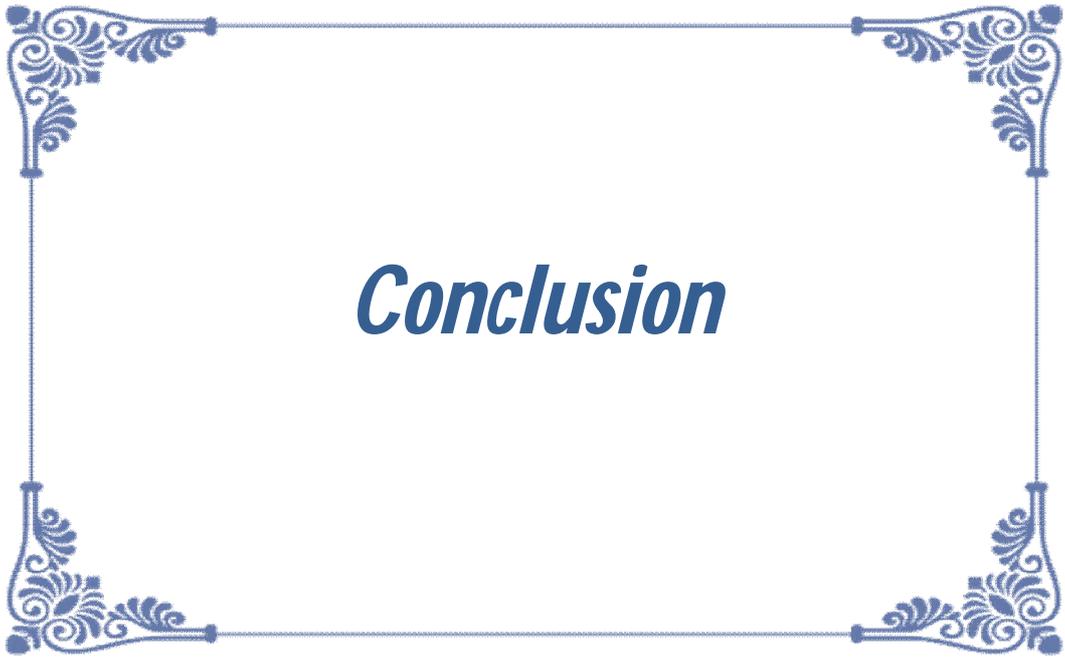


Figure 11: Schéma du protocole adapté dans le troisième cas



La présence des impuretés métalliques indésirables dans les produits pharmaceutiques ne présente aucun bienfait thérapeutique, leurs apparitions dans un médicament peuvent être à l'origine de plusieurs sources, à savoir les matières premières, le matériel de fabrication ou de conditionnement, ainsi que d'autres sources possibles tel que l'eau... ces éléments indésirables peuvent nuire à la santé des patients si leurs concentrations dépassent les valeurs d'exposition inscrites dans la guideline ICH Q3D.

Nous pouvons ainsi remarquer que beaucoup de recommandations spécifiques aux impuretés élémentaires et aux métaux lourds ont été établies auparavant par les autorités de contrôle des produits pharmaceutiques et ont été respectés au fil du temps, ces derniers ont subies plusieurs modifications et subissent toujours des changements afin d'avoir un produit pharmaceutique de qualité.

L'ICH a réussi ainsi de plus ou moins rassembler les mesures de qualité inscrites dans la pharmacopée européenne et les USP américaine ainsi que toutes les recommandations qui étaient en faveur du contrôle des impuretés en général, puis a créé plusieurs lignes directives tout en couvrant les quatre principaux thèmes qui peuvent ainsi qualifier un produit pharmaceutique comme étant un produit de qualité. Ceci dans un but de rendre les recommandations concernant la qualité des médicaments internationales.

De ce fait, le contrôle des impuretés métalliques indésirables selon les recommandations de ligne directive ICH Q3D est désormais une étape importante afin d'évaluer la qualité d'un produit pharmaceutique, elle assure depuis son implémentation en juin 2016 la sécurité du patient consommateur et ainsi, l'innocuité du produit pharmaceutique vis-à-vis des impuretés élémentaires.

La présence des impuretés élémentaires en quantité qui dépassent les limites d'exposition journalière admissible est inacceptable dans un produit pharmaceutique, l'analyse de risque ICH Q3D nous permet de calculer les concentrations maximales admissibles de chaque élément indésirable inclut dans la ligne directive qui peut exister dans chaque produit pharmaceutique, afin de mettre en place une stratégie corrective et de déceler la source potentielle d'impuretés élémentaires.

Une vaste base de données contenant des données de haute qualité résultant des déterminations élémentaires des excipients pharmaceutiques a été constituée pour soutenir l'évaluation des risques de ces impuretés dans les produits pharmaceutiques conformément à la directive ICH Q3D. Les analyses des données confirment qu'elle offre une bonne couverture en termes d'excipients pertinents couramment utilisés dans les formulations. Les concentrations de tous les éléments recommandés par la directive ICH Q3D sont généralement indiquées et peuvent ensuite être utilisées comme preuve dans l'évaluation des risques d'un excipient dans le contexte d'un produit pharmaceutique global.[55], [56]

Cette ligne directrice subit toujours des révisions pour ainsi remplir les lacunes qui ne sont pas encore traitées.



RESUME :

Auteur : EL HERR Mohamed Amine

Titre :

Mots clés : ICH Q3D – Impuretés élémentaires – Analyse de risque– Exposition journalière admissible

L'administration de médicaments présentant une forte teneur en impuretés élémentaires peut générer à long terme des signes de toxicité plus ou moins grave pour l'homme. Ces entités inorganiques peuvent être originaires de plusieurs sources ; à savoir les étapes de fabrication, les méthodes utilisées, les matières premières, les équipements de fabrication et de conditionnement... Elles n'ajoutent aucun bienfait thérapeutique. Leur contrôle a toujours été nécessaire afin d'avoir un produit presque exempt d'impuretés élémentaires.

Dans le but de soumettre les industriels aux mêmes exigences concernant les impuretés inorganiques, le conseil international d'harmonisation a développé la ligne directrice ICH Q3D intitulée « Directive concernant les impuretés élémentaires », ceci en regroupant les informations inscrites sur plusieurs textes réglementaires à savoir la pharmacopée européenne, l'USP américaine et à partir d'autres pharmacopées qui régissent les différentes régions du monde, en plus d'un recueil de données toxicologiques concernant chaque impureté élémentaire. Cette guideline permet aux industriels de calculer les valeurs d'exposition journalière admissible ainsi que les concentrations maximales admissibles relatives à chaque impureté élémentaire, dans un but de limiter l'apparition des impuretés élémentaires et ainsi d'avoir un produit fini qui en présente des quantités négligeables voire exempt de ce type d'impureté.

Afin de garder les concentrations en impuretés élémentaires dans les limites non toxiques, et éviter toute élévation du taux d'impuretés inorganiques dans le produit fini, les industries pharmaceutiques doivent adopter des protocoles basés sur une analyse des risques. Ces actions permettent de déceler les sources possibles de ces éléments métalliques, ceci dans le but d'anticiper l'apparition de ces éléments métalliques indésirables dans tous les lots qui suivent, et de corriger le taux de ces éléments, pour enfin garantir un produit pharmaceutique doté une bonne qualité en termes d'impuretés inorganiques.

ABSTRACT:

Author: EL HERR Mohamed Amine

Title:

Key words: ICH Q3D – Elemental impurities – Risk assessment - Permitted Daily Exposure

The administration of drugs with a high content of elemental impurities can generate long-term signs of more or less severe toxicity for humans. These inorganic entities may originate from several sources; namely the manufacturing steps, the methods used, the raw materials, the manufacturing and packaging equipment. They do not add any therapeutic benefits. Their control has always been necessary in order to have a product almost free of elementary impurities.

In order to subject industrialists to the same requirements concerning inorganic impurities, the International Council for Harmonization has developed the ICH Q3D guideline entitled "Guideline for Elemental Impurities", by grouping together information from several regulatory texts, namely the European Pharmacopoeia, the USP and from other pharmacopoeias that govern different regions of the world, in addition to a collection of toxicological data concerning each elemental impurity. This guideline allows industrialists to calculate acceptable daily exposure values as well as maximum acceptable concentrations for each elemental impurity, with the aim of limiting the appearance of elemental impurities and thus to have a finished product that presents infinitesimal quantities or even free of this type of impurity.

In order to keep elemental impurity concentrations within non-toxic limits, and to avoid any increase in the level of inorganic impurities in the finished product, pharmaceutical industries must adopt protocols based on risk analysis. These actions make it possible to detect the possible sources of these metallic elements, with the aim of anticipating the appearance of these undesirable metallic elements in all subsequent batches, and to correct the level of these elements, in order to finally guarantee a pharmaceutical product with a good quality in terms of inorganic impurities.

الملخص :

الكاتب : محمد الحر امين

العنوان :

الكلمات الأساسية: الشوائب الأولية - تحليل المخاطر - التعرض اليومي المسموح به - ICH Q3D

يمكن أن يؤدي إعطاء الأدوية التي تحتوي على نسبة عالية من الشوائب الأولية إلى ظهور علامات سمية أكثر أو أقل حدة لدى البشر على المدى الطويل. يمكن أن تنشأ هذه الكيانات غير العضوية من عدة مصادر؛ وهي خطوات التصنيع، الطرق المستخدمة، المواد الخام، معدات التصنيع والتعبئة... إنها لا تضيف أي فائدة علاجية. طالما كانت سيطرتهم ضرورية من أجل الحصول على منتج خالٍ تقريبًا من الشوائب الأولية.

يهدف إخضاع الشركات المصنعة لنفس المتطلبات المتعلقة بالشوائب غير العضوية، وضع مجلس التنسيق الدولي سطر توجيه ICH Q3D بعنوان "التوجيه المتعلق بالشوائب الأولية"، وهذا من خلال جمع المعلومات الواردة في العديد من النصوص التنظيمية، وهي دستور الأدوية الأوروبي ودستور الأدوية الأمريكي ودستور الأدوية الأخرى التي تحكم مناطق مختلفة من العالم، بالإضافة إلى مجموعة من البيانات السمية المتعلقة بكل شائبة أولية. يسمح هذا الدليل للمصنعين بحساب قيم التعرض اليومية المسموح بها وكذلك الحد الأقصى للتركيزات المسموح بها فيما يتعلق بكل الشوائب الأولية، بهدف الحد من ظهورها وبالتالي الحصول على منتج نهائي يعرض كميات ضئيلة منها أو حتى خالية من هذا النوع من الشوائب.

من أجل الحفاظ على تركيزات الشوائب الأولية ضمن حدود غير سامة، ولتجنب أي زيادة في مستوى الشوائب غير العضوية في المنتج النهائي، يجب أن تتبنى الصناعات الدوائية بروتوكولات تستند إلى تحليل المخاطر. تتيح هذه الإجراءات الكشف عن المصادر المحتملة لهذه العناصر المعدنية، من أجل توقع ظهور هذه العناصر المعدنية غير المرغوب فيها في جميع الدفقات التالية، وتصحيح مستوى هذه العناصر، لضمان منتج صيدلاني نهائيًا من نوعية جيدة من حيث الشوائب غير العضوية.



Bibliographie

- [1] « Institut de recherche anti-contrefaçon de médicaments
<https://www.iracm.com/falsification/definition/> (Consulté en Septembre 2019) ».
- [2] *Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.*
[https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/loi%20n%C2%B0%2017-04%20\(fr\).pdf](https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/loi%20n%C2%B0%2017-04%20(fr).pdf) .
- [3] « Association santé environnement France – Les métaux lourds - <https://www.asef-asso.fr/production/les-metaux-lourds-la-synthese-de-lasef/> » . .
- [4] « Ich q3d santé canada https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q3d-step4etape-fra.pdf » . .
- [5] « La pharmacie dans l'économie nationale <http://www.amip.ma/fr/la-pharmacie-dans-leconomie-nationale/> » . .
- [6] « MATHIEU ST. A.F.NOR. (Association Française de Normalisation) Gérer et assurer la qualité. Collection qualité et efficacité des organisations. Recueil de normes françaises. A.F.NOR., Paris-la-Défense, 1996, 703 p. (6ème édition). » .
- [7] « OMS, Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf> » . .
- [8] « Bulletin officiel du rauyome du Maroc p : 613
http://www.sgg.gov.ma/BO/Fr/1994/BO_4286_Fr.pdf » . .
- [9] « Organigramme fonctionnel de la direction de médicament et de pharmacie
<http://dmp.sante.gov.ma/organigramme?rlc=7190be> » . .
- [10] « Décret n° 2-72-373 du 1er rebia II 1394 (24 avril 1974) portant Création d'un laboratoire national de contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques.
<http://adala.justice.gov.ma/production/html/fr/103769.htm> » . .

- [11] « Le laboratoire national de contrôle de médicaments
<http://dmp.sante.gov.ma/lncm> ». .
- [12] « Mission du LNCM <http://dmp.sante.gov.ma/lncm-unite-recepition-enregistrement> ». .
- [13] « La division de la pharmacie <http://dmp.sante.gov.ma/division-pharmacie> ». .
- [14] « Circulaire 2893 DMP/10 concernant le contrôle des impuretés inorganiques ». .
- [15] « ICH Official website : <https://www.ich.org/page/members-observers> ». .
- [16] « Sante Canada Site officiel <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite.html> ». .
- [17] « Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé. Pharmacopée Européenne. « Guide technique pour l'élaboration des monographies », 7^o Edition, 2015. [en ligne]. Disponible sur : https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_technique_pour_l_elaboration_des_monographies_7eme_edition_2015.pdf ». .
- [18] « Elemental impurities - Procedures <233>
<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/c233.pdf> ». .
- [19] « Agents chimiques CMR - Institut National de Recherche et de Sécurité
<http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html> ». .
- [20] « Fiche toxicologique de plomb – INRS (Institut national de recherche et de sécurité)
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_59§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme ». .
- [21] « Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement. 2015 ; 0(0) : 1-13. ». .

- [22] « Garnier R. Plomb. In : Toxicologie clinique 6e édition. Paris : Lavoisier ; 2017. p. 1138-1161. » .
- [23] « Health Effects of Low-Level Lead. NTP Monograph : US Department of Health and Human Services ; 2012 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>). » .
- [24] « Integrated Science Assessment for Lead. Environmental Protection Agency (US EPA), 2013 (www.epa.gov). » .
- [25] « [Lead and inorganic compounds. 2017. In : TLVs and BEIs with 7th edition documentation. Cincinnati : ACGIH ; 2017 : CD-ROM. » .
- [26] « Evans M, Discacciati A, Quershi AR, Akesson A et al. - End-stage renal disease after occupational lead exposure : 20 years of follow-up. *Occup Environ Med.* 2017 ; 74(6) : 396-401. » .
- [27] « Mercure et santé (OMS) <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/mercury-and-health> » . .
- [28] « Fiche toxicologie du mercure -INRS - http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_55§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme » . .
- [29] « Fiche toxicologique de l'arsenic -INRS - http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_192§ion=pathologieToxicologie » . .
- [30] « Cadmium and cadmium compounds. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C ; 2012 (www.iarc.fr). » .
- [31] « Fiche toxicologique du cadmium http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_60§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme » . .
- [32] « Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 86, IARC ; 2006 (www.monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/mono86.pdf) » . .

- [33] « Fiche toxicologique du Cobalt
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_128§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme ». .
- [34] « Rapport d'expertise collective, saisine N°2007-0426 – Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène. ANSES, 2014 (www.anses.fr/sites/default/files/documents/VLEP2007sa0426Ra.pdf) ». .
- [35] « Crépy MN – Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux. Troisième partie : allergie de contact au cobalt. TA 87. Doc Med Trav. Paris : INRS : 2011 : 13 p. » .
- [36] « Burgaz S, Demircigil GC, Yilmazer M, Ertaş N et al. - Assessment of cytogenetic damage in lymphocytes and in exfoliated nasal cells of dental laboratory technicians exposed to chromium, cobalt, and nickel. *Mutat Res.* 2002 ; 521(1-2) :47-56. » .
- [37] « Fiche toxicologique du nickel -INRS -
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_68§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme ». .
- [38] « Nickel. Draft Risk Assessment Report. European Commission. European Chemicals Bureau ; 3rd priority list, November 2005 (<https://echa.europa.eu/fr/home>) ». .
- [39] « Nickel, ruthenium, rhodium, palladium, osmium, and platinum. In : Bingham E, Cohrssen B, Powell CH (eds) - *Patty's Toxicology*, 5th ed. Vol. 3. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : 195-219 ». .
- [40] « Fiche toxicologique du vanadium - Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail- ». .
- [41] « Fiche du platinium
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/123081/AQG2ndEd_6_11Platinum.PDF ». .

- [42] « Fiche du palladium
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42401/WHO_EHC_226.pdf?sequence=1&isAllowed=y ». .
- [43] « Le sélénium et composés
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_150§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme ». .
- [44] « Fiche du thallium https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=8490 ». .
- [45] « International Program on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 182: Thallium. Genève : World Health Organization. (1996). EHC182.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc182.htm> ». .
- [46] « Le baryum et ses composés
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_125§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme ». .
- [47] « Trioxyde de chrome et composés
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_1 ». .
- [48] « Chromium. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Vol. 49. Lyon : IARC ; 1990 (<https://www.iarc.fr/>). » .
- [49] « Le cuivre et ses composés
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_294§ion=pathologieToxicologie ». .
- [50] « Lithium et composés
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_183§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme ». .
- [51] « Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF – Lithium : a review of pharmacology, clinical uses and toxicity. European Journal of Pharmacology. 2012 ; 740 : 464-473. » .

- [52] « McKnigh RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR – Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012 ; 379 : 721 – 728. » .
- [53] « Guide technique d'accréditation de vérification et de validation des méthodes en biologie médicale <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04> » . .
- [54] « Système de qualité pharmaceutique ICH thème Q10 https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q10-step4etape-fra.pdf » . .
- [55] « S Bennis, L Y S Bennis, L Yachi, H Ouhaddouch, MA Chentoufi, A Cheikh, M Bouatia 5PSQ-112 Risk assessment of elemental impurities for manufacturing the drug substance (ICH Q3D) European Journal of Hospital Pharmacy 26 (Suppl 1), A253-A25 » . .
- [56] « Benabbes, M., Elfrom, H., Azmany, K., Lamrini, R., Bouatia, M. Implementation of ICH Q3D guideline for elemental impurities in a moroccan pharmaceutical industry: Case of liquid drug product. International Journal of Pharmaceutical Research, 2020, 12, pp. 910–919 » . .



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -
قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد "



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 44

سنة : 2021

ICH Q3D: اقراح بروتوكولات تحليل المخاطر للاشكال الفموية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد محمد أمين الحر

المزاد في 12 دجنبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الشوائب الأولية؛ تحليل المخاطر؛ التعرض اليومي المسموح به؛

ICH Q3D

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية

مشرف

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضو

السيد ميلود القربان

أستاذ في الكيمياء التحليلية