

**ÉMILIE
POLLER**
Consultante
senior
chez Aktehom



**CHLOÉ
LOUIS-GAVET**
Consultante
produit/procédé
chez Aktehom



MAÎTRISE DU RISQUE N-NITROSAMINE Dans la publication n°160 d'Industrie Pharma (1), il était question de la maîtrise du risque de présence de N-nitrosamines dans les produits pharmaceutiques, un élément désormais exigé dans le cadre du dépôt des dossiers d'AMM. En cas de risque avéré, des mesures de réduction doivent être envisagées. Le dosage ciblé dans le produit est une option permettant de confirmer ou non l'absence du composé nitrosamine. Les résultats sont intégrés au dossier AMM. Cette démarche peut s'avérer complexe, notamment lorsqu'il est difficile d'associer le risque à une nitrosamine spécifique. La maîtrise analytique est garantie par quelques étapes cruciales (i.e. le choix du sous-traitant analytique, la définition des spécifications et l'interprétation des résultats).

Que faire si le **contrôle analytique** est le **seul moyen** de **réduire** le **risque** ?

Les méthodes employées pour doser les nitrosamines sont des méthodes séparatives couplées à une détection spécifique par la masse (GC-MS/MS, LC-MS/MS ou GC-MS). En raison du principe même de ces méthodes, seules les nitrosamines spécifiquement ciblées lors de l'analyse peuvent être détectées. Il est donc primordial de déterminer les composés à rechercher et quan-

tifier, en s'appuyant sur les recommandations de la réglementation et par des raisonnements scientifiques. Si aucun risque n'a été défini pour une nitrosamine cible, l'EMA conseille de rechercher préférentiellement des nitrosamines communément trouvées et référencées comme les plus cancérigènes. Cette liste comprenant une quinzaine de composés peut être élargie ou réduite, selon une approche systématique basée sur le risque et la science. La pertinence du dosage d'une nitrosamine est toujours évaluée. Par exemple, la recherche de NNN (molécule dérivée de la nicotine) n'est, a priori, pas à privilégier dans un produit pharmaceutique. En revanche, d'autres nitrosamines (NMPA, NMBA) sont des dérivées de polymères communément utilisés, pouvant se retrouver dans certains équipement ou contenant et être relargués au cours du procédé de fabrication. L'EMA met à disposition une base de données régulièrement mise à jour permettant de référencer toutes les nitrosamines connues et pouvant alimenter le choix de dosage (2). L'analyse des nitrosamines est privilégiée sur le produit fini selon les recommandations des autorités. Toutefois, le choix de l'échantillon peut être adapté en fonction de la source de contamination identifiée, en ciblant si nécessaire une matière première ou le produit à un stade intermédiaire du procédé. Ce choix peut aussi être contraint par la matrice de l'échantillon pouvant rendre les résultats non interprétables sans développement spécifique d'une méthode.

En première intention, les méthodes analytiques ne sont pas adaptées à un produit mais sont développées en tant que méthode plateforme permettant la détection



© AdobeStock

AKTEHOM
SANTÉ

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

www.aktehom.com

d'un large éventail de nitrosamines, tout en répondant aux exigences réglementaires. Bien que ces méthodes ne nécessitent pas de validation dans le cadre d'une stratégie de contrôle (ICH Q10), elles requièrent néanmoins des études de faisabilité afin de se conformer à la guideline ICH Q2 R2. Les caractéristiques de performance de la méthode sont évaluées, afin de démontrer que la matrice produit n'a pas d'impact sur le résultat. Les sous-traitants analytiques doivent respecter ces requis réglementaires et peuvent proposer une optimisation de la méthode si nécessaire.

Afin de réaliser ces études, des spécifications sont définies pour chaque nitrosamine à détecter, en fonction de la dose journalière du médicament et de sa voie d'administration **(2)**. Les spécifications doivent être en adéquation avec la limite de quantification (LQ) et la limite de détection (LD) de la méthode. Pour rappel, la LD est la plus faible concentration d'une substance qu'une méthode analytique peut détecter, tandis que la LQ est la plus faible concentration d'une substance pouvant être mesurée avec une précision et une exactitude acceptable. La LQ est généralement trois fois supérieure à la LD d'une méthode, en fonction de la précision et de l'exactitude de celle-ci. Si la spécification définie pour une nitrosamine

est trop proche de la LD, cela signifie que la méthode n'est pas adaptée à son dosage. La méthode ne permet pas de démontrer que la concentration est inférieure au seuil limite, elle doit donc être redéveloppée. Afin d'assurer une interprétation correcte des résultats, les spécifications définies doivent donc être supérieures à la LQ. Il pourrait être accepté que la LQ soit légèrement supérieure à la spécification attendue, à conditions que le dosage de l'échantillon soit inférieur à la limite de détection.

Une stratégie de contrôle

Les résultats obtenus permettent de conclure sur la présence / absence de la nitrosamine dans le produit tout en donnant une estimation de la concentration. Si une présence est observée en dessous du critère d'acceptabilité, une stratégie de contrôle doit être mise en place, e.g. la mise en place d'une analyse de routine sur les lots de production ou une matière première. À l'inverse, si la concentration est supérieure au critère, un plan de mitigation doit être mis en œuvre. En fonction de la capacité de la méthode analytique et de la source de contamination identifiée, le procédé de fabrication est réévalué afin de mettre en place des actions correctives pour éliminer la source de contamination. Par

exemple, dans un procédé biotechnologique, une matière non-recombinante, d'origine naturelle et présentant des nitrosamines, peut être éventuellement remplacée par une matière recombinante, présentant moins de risque de contamination aux nitrosamines.

Le risque de contamination N-Nitrosamine dans un produit pharmaceutique peut être mis sous contrôle par une analyse de risque établissant éventuellement la nécessité d'une sous-traitance analytique. Le développement d'une méthode analytique adaptée aux nitrosamines d'intérêt et à leurs critères d'acceptabilités est primordiale afin de les détecter et les quantifier. Une collaboration étroite avec des laboratoires compétents et le respect des référentiels réglementaires sont des conditions indispensables pour permettre cette maîtrise analytique.

(1) Industrie pharma, n°160, mars 2025 : « Contamination : La maîtrise du risque N-nitrosamines, décryptage de l'approche risque ».

(2) EMA. (2024). Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines Appendix 1 to Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human .