

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA 1
FACULTE DE TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de
MASTER EN GENIE DES PROCEDES
Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Evaluation et Gestion du Risque de Présence
des Nitrosamines dans un Antihypertenseur
Classe Sartan**

Encadrants :

DR. CHERIET NABIL

MR. LEGRAS MOHAMED

Présenté par :

AMZIANE SILIA

Année universitaire 2024 / 2025

Résumé

La découverte de traces de nitrosamines, classées comme potentiellement cancérogènes, dans certains médicaments a conduit à un renforcement des exigences réglementaires. Ce travail s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif d'évaluer le risque de leur présence dans le médicament Blopress 16 mg, selon une approche rigoureuse et documentée.

L'étude s'est appuyée sur l'identification des sources potentielles de formation, suivie d'une évaluation du risque. Les résultats ont mis en évidence un risque faible, ne nécessitant pas de mesures correctives, confirmant ainsi la conformité du produit et la maîtrise du procédé de fabrication.

Abstract

The discovery of traces of nitrosamines, classified as potentially carcinogenic, in certain medicines has led to a tightening of regulatory requirements. This study falls within that context and aims to assess the risk of their presence in the drug Blopress 16 mg, following a rigorous and well-documented approach.

The assessment was based on the identification of potential sources of nitrosamine formation, followed by a risk evaluation. The results indicated a low risk, not requiring corrective measures, thereby confirming the product's compliance and the control of the manufacturing process.

ملخص

أدى اكتشاف آثار لمركبات النيتروزامين، المصنفة كمركبات يُشتبه في أنها مسرطنة، في بعض الأدوية إلى تشديد المتطلبات التنظيمية من قبل السلطات الصحية، مع اعتماد إجراءات صارمة على المستوى الدولي للحد من وجودها وضمان سلامة المنتجات الصيدلانية

تندرج هذه الدراسة في هذا الإطار، وتهدف إلى تقييم خطر وجود مركبات النيتروزامين في دواء بلوبريس 16 ملغ، من خلال منهجية دقيقة ومنظمة وموثقة

اعتمد العمل على تحديد المصادر المحتملة لتكوّن النيتروزامين، تلاه تقييم للمخاطر المرتبطة بها. وقد أظهرت النتائج أن مستوى الخطر منخفض، ولا يتطلب اتخاذ إجراءات تصحيحية، مما يؤكد مطابقة المنتج للمعايير التنظيمية والسيطرة الجيدة على عملية التصنيع

REMERCIEMENTS

Je voudrais en un premier temps remercier tous ceux qui m'ont permis de mener à bien mon projet de fin d'étude.

Je souhaite tout d'abord remercier Hikma Pharma Algeria de m'avoir accueillie et offert l'opportunité de participer à cette étude de risque. Mes remerciements vont à l'ensemble du personnel du site de Hikma Staoueli, et en particulier à l'équipe du laboratoire de Contrôle Qualité. Je tiens tout spécialement à remercier Monsieur Legras, responsable du laboratoire, pour son accompagnement professionnel et ses précieux conseils.

Je tiens ensuite à exprimer ma profonde gratitude aux enseignants du Département de Génie des Procédés de l'université Blida 1 pour la qualité de leur formation et leur soutien constant. Je remercie tout particulièrement Dr. Cheriet pour la rigueur de son encadrement et l'appui qu'il m'a apporté tout au long de cette expérience.

Ma dernière pensée ira à mes proches, pour leur soutien constant, leurs encouragements et leur bienveillance, avec une pensée spéciale pour ma petite nièce Sofinia, dont la présence a su alléger l'atmosphère, même dans les moments les plus tendus.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures et des tableaux	
Introduction.....	01
CHAPITRE 01 : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
1. La notion de qualité	03
2. La notion de risque	03
2.1. Définition du risque	03
2.2. Classification du risque.....	04
3. La gestion du risque qualité (QRM)	05
3.1. Principes de la gestion du risque qualité.....	05
3.2. Processus général de la gestion du risque qualité.....	05
3.3. Méthodologie de la gestion du risque qualité	07
CHAPITRE 02 : LES NITROSAMINES DANS LES MEDICAMENTS	
1. Définition et mécanisme de formation des nitrosamines	09
2. Classification des nitrosamines	10
3. Médicaments à risque	11
4. Potentiel cancérigène des nitrosamines	11
5. Impuretés d'intérêt : Caractéristiques et Formation	16
6. Historique de détection et évolution de la réglementation	18
7. Méthodes de détection des nitrosamines	20
CHAPITRE 03 : METHODOLOGIE	
1. Présentation du médicament étudié	22
1.1. Pourquoi le Blopress ?	22
1.2. Données générales sur le Blopress 16 mg.....	23
1.3. Processus de fabrication.....	24
2. Démarche adoptée pour l'évaluation du risque.....	25
2.1. Référentiel méthodologique utilisé.....	25
2.2. Identification des sources potentielles	26
2.3. Évaluation et cotation du risque	33
CHAPITRE 04 : RESULTATS ET DISCUSSION	
1. Synthèse des données collectés	39
2. Évaluation du risque	45
Conclusion	46

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 01: Classification du risque (exemple illustratif)
Figure 02: Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique
Figure 03: Formation d'une nitrosamine par nitrosation d'une amine secondaire avec l'acide nitreux
Figure 04: Réaction représentative de la formation d'une NDSRI
Figure 05: Structure chimique des sept nitrosamines susceptibles d'être présentes dans les produits pharmaceutiques
Figure 06: Classification de la NDMA et de la NDEA par le CIRC (IARC)
Figure 07 : Diagramme d'Ishikawa : cartographie des sources potentielles
Figure 08: Schéma de synthèse (étapes 1 à 4) de la fabrication du candésartan cilexétel
Figure 09: Schéma de synthèse – étape 5 de la synthèse du candésartan cilexétel.
Figure 10: Schéma de synthèse – étapes 6 à 9 de la synthèse du candésartan cilexétel
Figure 11: Résultat de l'analyse colorimétrique des nitrates dans l'eau

Tableau 01: Limites d'exposition acceptables (AI) recommandées par la FDA pour la NDMA et la NDEA
Tableau 02: Doses d'exposition acceptables (AI) estimées pour certaines nitrosamines selon la méthode CPCA
Tableau 03: Limites d'exposition acceptables (AI) estimées pour certaines nitrosamines selon l'approche « read-across »
Tableau 04: Caractéristiques de la NDMA et de la NDEA
Tableau 05: Chronologie des détections de nitrosamines et des réponses réglementaires
Tableau 06: Directives pour l'évaluation de la probabilité
Tableau 07: Directives pour l'évaluation de la sévérité
Tableau 08: Matrice de classement du risque
Tableau 09 : Directives pour l'évaluation de la détection
Tableau 10: Classement de l'indice de priorité du risque RPN
Tableau 11: Limites acceptables de la NDMA et la NDEA dans le Blopress
Tableau 12: Analyse du candésartan cilexétel – recherche de nitrosamines
Tableau 13: Evaluation des excipients du Blopress 16mg
Tableau 14: Evaluation du conditionnement primaire du Blopress 16mg
Tableau 15: Critères du risque nitrosamine

INTRODUCTION

Dans un secteur où la sécurité du patient constitue une exigence fondamentale, la présence d'une impureté, même à l'état de trace, peut avoir des répercussions majeures. Tel est le cas des nitrosamines : reconnues pour leur potentiel cancérogène, leur simple détection, même à très faibles concentrations, soulève de sérieuses préoccupations en matière de santé publique.

Bien que ces composés soient connus de longue date dans le secteur alimentaire, c'est en 2018 qu'ils ont véritablement suscité l'attention du domaine pharmaceutique, lorsqu'une impureté de type nitrosamine a été mise en évidence dans un médicament. L'alerte est survenue à la suite de la détection d'une nitrosamine de type NDMA (N-nitrosodiéthylamine) dans un médicament antihypertenseur contenant du valsartan, une substance active fabriquée par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceutical (ZHP).

À la suite de cette découverte, les autorités sanitaires, notamment l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA), ont mené des enquêtes approfondies et ordonné le rappel de l'ensemble des spécialités à base de valsartan. Peu après, l'enquête s'est élargie : d'autres nitrosamines ont été détectées, non seulement dans d'autres sartans, mais également dans d'autres classes médicamenteuses. Face à l'ampleur du phénomène, les autorités sanitaires ont exigé des titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) qu'ils réalisent une évaluation du risque de présence de nitrosamines dans l'ensemble de leurs spécialités pharmaceutiques.

C'est dans ce contexte réglementaire renforcé, et au regard des enjeux de sécurité sanitaire, que s'inscrit la présente étude, conduite au sein du laboratoire de contrôle qualité du site Hikma Staoueli. Son objectif étant d'évaluer la présence potentielle de nitrosamines dans le Blopress 16 mg, un médicament antihypertenseur appartenant à la classe des sartans.

01

LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Ce premier chapitre introduit les notions de qualité et de risque, et présente les fondements de la gestion du risque qualité dans le domaine pharmaceutique.

CHAPITRE 01

LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. La notion de qualité

Dans son sens général, la qualité renvoie à l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les attentes d'un consommateur.

Dans le domaine pharmaceutique, cette notion prend un sens plus strict et règlementé, selon l'ICH (International Council for Harmonisation) [1], la qualité est définie comme « le degré de conformité d'un ensemble de caractéristiques inhérentes à un produit, à un système ou à un procédé aux exigences demandées ».

Il s'agit donc d'un pilier essentiel, non seulement pour répondre aux exigences réglementaires, mais aussi pour garantir la sécurité, l'efficacité et la fiabilité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Cependant, cette qualité peut être compromise par divers facteurs : erreurs humaines, défauts de fabrication, variabilité des matières premières ou encore défaillances techniques. Ces éléments constituent ce qu'on appelle des risques qualité.

2. La notion de risque

2.1. Définition du risque

Le risque, dans son sens courant, est généralement associé à la probabilité qu'un événement indésirable se produise.

Dans le domaine pharmaceutique, il est défini plus précisément comme étant « la combinaison de la probabilité de survenue d'un préjudice et de la gravité de ce préjudice » [2]. On parle alors de risque qualité lorsqu'une situation ou un événement est susceptible de compromettre la conformité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament.

Dans un secteur aussi strictement encadré, il devient essentiel de ne pas se limiter à la simple détection des risques, mais d'adopter une approche proactive et structurée pour les anticiper et les maîtriser. C'est précisément dans cette optique qu'intervient la gestion

du risque qualité (QRM) : un outil fondamental qui permet d'identifier, d'évaluer, et de réduire les risques susceptibles d'impacter la qualité des produits pharmaceutiques.

2.2. Classification du risque

Dans le domaine pharmaceutique, la classification des risques repose principalement sur deux facteurs déterminants :

- La sévérité du risque : Ce critère évalue l'ampleur des conséquences potentielles si un événement indésirable venait à se concrétiser.
- La probabilité d'apparition : Ce facteur estime la probabilité qu'un risque identifié se matérialise.

Ces deux facteurs sont ensuite croisés au sein d'une matrice. Cette dernière combine les niveaux de sévérité et de probabilité pour attribuer un niveau de criticité global à chaque risque. On obtient ainsi une indication claire de l'impact potentiel du risque sur la qualité du produit, la sécurité des patients ou l'intégrité des données. Et cela nous permet de guider les décisions pour la hiérarchisation des risques et la mise en place de mesures de maîtrise et de réduction appropriées.

La figure ci-dessous présente un exemple illustratif d'une matrice qui nous permet de classer le risque.

Figure 01 : Classification du risque (exemple illustratif)

Table 4: Example of Risk Evaluation Matrix (Risk Classification) – the matrix given below is an arbitrary example only.

		Severity				
		Negligible (1)	Marginal (2)	Moderate (3)	Critical (4)	Catastrophic (5)
Probability	Almost certain (5)	Medium (5)	High (10)	High (15)	High (20)	High (25)
	Likely (4)	Low (4)	Medium (8)	High (12)	High (16)	High (20)
	Possible (3)	Low (3)	Medium (6)	Medium (9)	High (12)	High (15)
	Unlikely (2)	Low (2)	Low (4)	Medium (6)	Medium (8)	High (10)
	Rare (1)	Low (1)	Low (2)	Low (3)	Low (4)	Medium (5)

En multipliant la probabilité (P) par la sévérité (S), on obtient un score de classification C.

Ce score permet de classer le risque comme suit :

Si ($C \leq 4$) : le risque est faible

Si ($C = 5 - 9$) : le risque est moyen

Si ($C \geq 10$) : le risque est élevé

3. La Gestion du Risque Qualité QRM

3.1 Principes de la gestion du risque qualité

En termes simples, la gestion du risque qualité consiste à s'assurer que les risques sont bien identifiés et mis sous contrôle.

Selon l'ICH (International Council for Harmonisation), la gestion du risque qualité (QRM) est « un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie » [3].

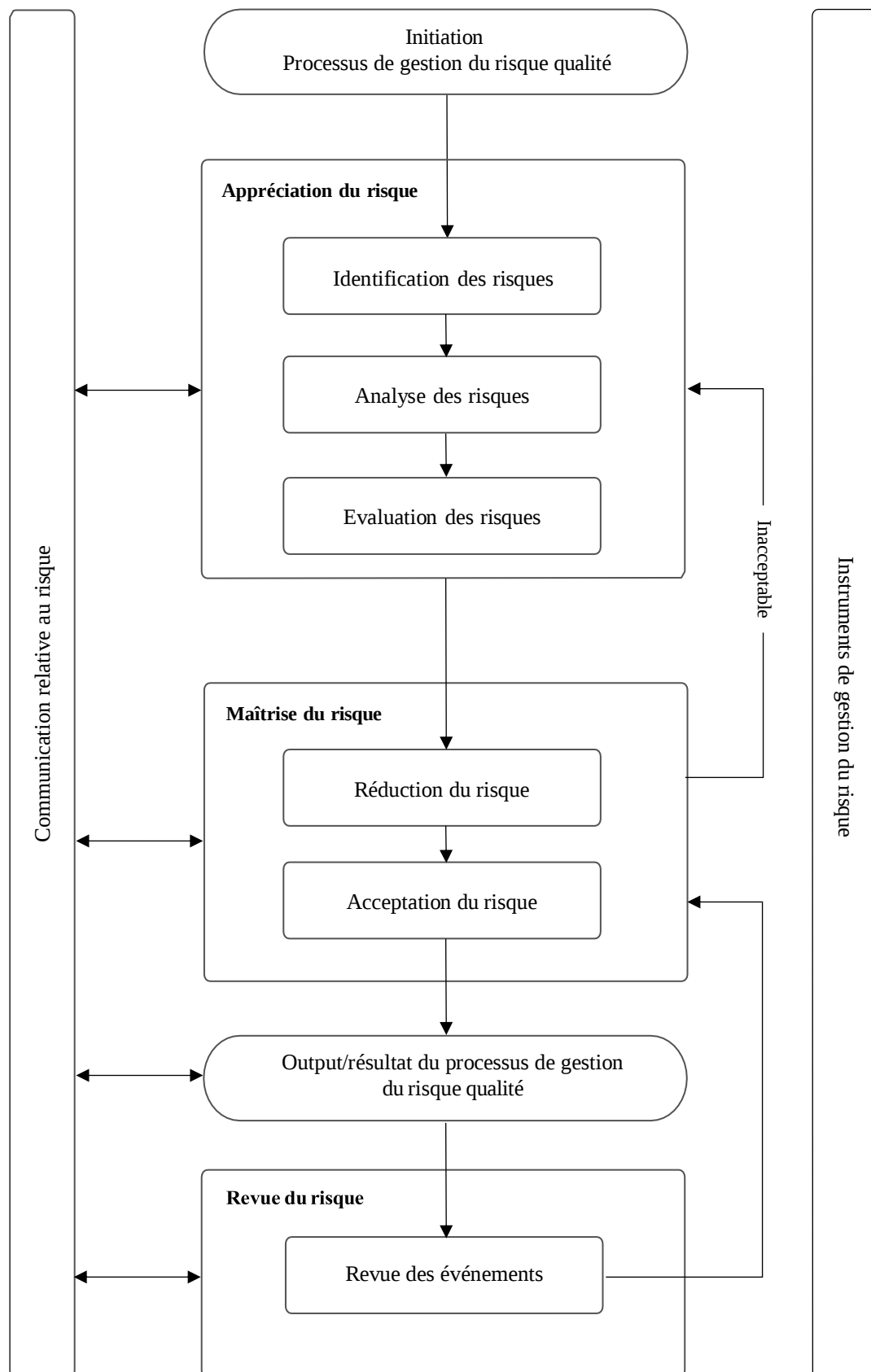
La gestion du risque qualité est basée sur deux principes fondamentaux :

- L'évaluation du risque qualité doit se baser sur la connaissance scientifique et est étroitement liée à la protection des patent
- Le degré d'efforts, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

3.2. Processus général de gestion du risque qualité

Les principales étapes de la gestion du risque qualité sont illustrées dans la figure ci-dessous (figure 02). Il convient de noter que l'importance accordée à chaque étape peut varier selon les cas.

Figure 02 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique (ICH Q9, 2005)



3.3. Méthodologie de la gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité combine une approche scientifique et pratique pour évaluer la probabilité, la gravité, et parfois la détectabilité des risques. Elle s'appuie sur des outils documentés, transparents et reproductibles, qui facilitent la prise de décision.

Parmi les outils les plus couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, on retrouve **[4]**:

- AMDE (Failure Mode and Effect Analysis – FMEA) : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets
- AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
- FTA (Fault Tree Analysis) : Analyse par arbre des défaillances
- HAACP (Hazard Analysis and Critical Control Points) : Analyse des dangers et maîtrise des points critiques
- PHA (Preliminary Hazard Analysis) : Analyse préliminaire des dangers
- Risk ranking and filtering : Classement et filtration des risques.

02

LES NITROSAMINES DANS LES MEDICAMENTS

Ce deuxième chapitre s'intéresse aux nitrosamines et retrace l'évolution de leur détection dans les médicaments.

CHAPITRE 02

LES NITROSAMINES DANS LES MEDICAMENTS

1. Définition et mécanisme de formation des nitrosamines

Les nitrosamines sont des substances potentiellement dangereuses pour la santé humaine, notamment en raison de leur caractère cancérigène. Ce qui les rend particulièrement préoccupantes, c'est qu'elles peuvent se former de manière non intentionnelle, souvent à des étapes inattendues de la fabrication ou du stockage des médicaments. Il est donc essentiel de comprendre précisément de quoi il s'agit.

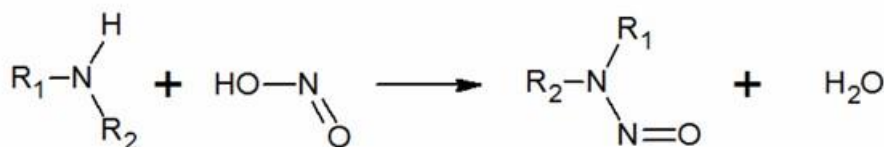
Selon la Food and Drug Administration (FDA), le terme « **nitrosamine** » désigne une classe de composés ayant une structure chimique comprenant un groupe nitroso lié à une amine ($R^1N(-R^2) - N = O$) [5].

Connues également sous le terme de composés N-nitrosés, les nitrosamines se forment le plus souvent de manière accidentelle, à la faveur de certaines conditions de fabrication. Leur formation résulte d'une réaction de nitrosation, une voie classique en chimie organique, qui implique la combinaison de deux éléments clés :

- un précurseur nitrosable, tel qu'une amine secondaire, une amine tertiaire ou un sel d'ammonium quaternaire
- ainsi qu'un agent nitrosant, comme les nitrites ou l'acide nitreux.

La figure ci-dessous illustre un exemple de réaction de nitrosation, impliquant une amine secondaire et de l'acide nitreux comme agent nitrosant.

Figure 03 : Formation d'une nitrosamine par nitrosation d'une amine secondaire avec l'acide nitreux



Remarque complémentaire :

Outre la voie classique de formation des nitrosamines par nitrosation, d'autres mécanismes peuvent également mener à leur génération. C'est le cas des hydrazines 1,1-disubstituées, une classe différente de précurseurs qui, par oxydation, conduisent directement à la formation de nitrosamines. Par exemple, les composés 1-cyclopentyl-4-nitrosopipérazine et 1-méthyl-4-nitrosopipérazine résultent de ce processus d'oxydation des hydrazines.

2 Classification des nitrosamines

Le document « Guidance for Industry : Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs » publié par la FDA, décrit deux grandes classes de nitrosamines [6] :

- Nitrosamines à faible poids moléculaire (Small Molecule Nitrosamines) :

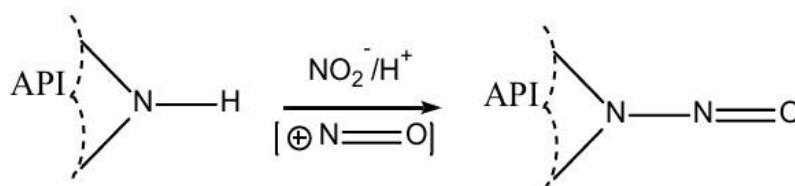
Les nitrosamines à faible poids moléculaire sont des impuretés que l'on peut retrouver dans les substances actives ou les médicaments finis. Elles ne présentent généralement aucune similitude structurelle avec la substance active et se forment principalement par un mécanisme classique de nitrosation.

- Nitrosamines liées à la substance active (NDSRIs).

Les NDSRIs (Nitrosamine Drug Substance Related Impurities) sont une classe de nitrosamines présentant une similarité structurelle avec la substance active, car elles contiennent cette dernière ou un de ses fragments. Elles sont généralement spécifiques à chaque substance active et se forment lorsque celles-ci, ou leurs fragments, sont exposés à des agents nitrosant.

La Figure 4 illustre une réaction représentative entre une substance active, portant un groupement amine secondaire, et un nitrite en conditions acides.

Figure 04 : Réaction représentative de la formation d'une NDSRI



3. Médicaments à risque

Lorsqu'on évoque les impuretés nitrosamines, on imagine souvent qu'elles ne touchent qu'un nombre limité de spécialités : quelques antihypertenseurs, la ranitidine ou certains antidiabétiques. Mais en réalité, aucune classe thérapeutique n'est épargnée.

En effet, la formation de nitrosamines dépend avant tout de la présence simultanée des précurseurs (des amines et des agents nitrosant). Ainsi, dès que ces éléments sont réunis, des nitrosamines sont formées, quel que soit le médicament. La Food and Drug Administration l'a d'ailleurs clairement indiqué:

« The unexpected finding of nitrosamine impurities, which are probable or possible human carcinogens, in certain drug products has made clear the need for a risk assessment strategy for the potential presence of nitrosamines in any drug product... » [7]

Ce passage confirme que tous les médicaments, même ceux qui n'étaient pas initialement considérés à risque, peuvent théoriquement contenir des nitrosamines si les conditions et précurseurs sont réunis.

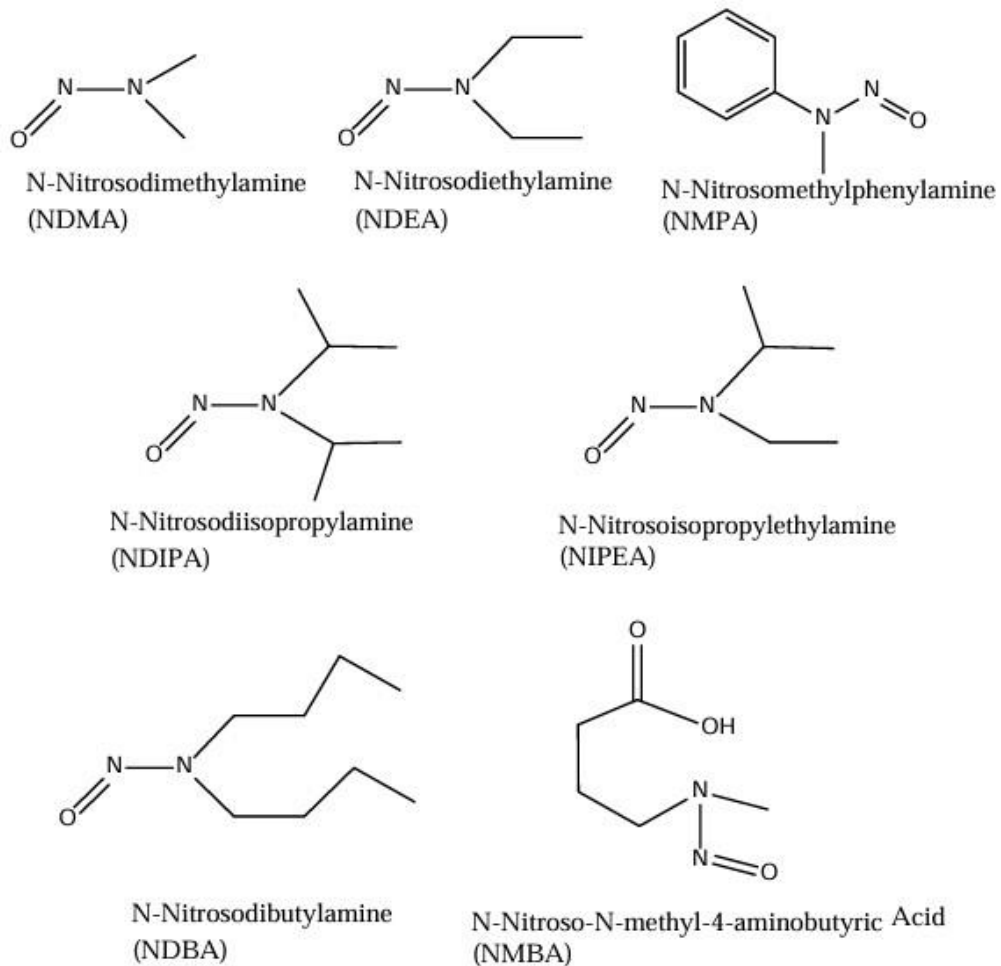
4. Potentiel cancérigène des nitrosamines

Le potentiel cancérigène d'une substance désigne sa capacité à induire ou favoriser le développement de cancers, généralement à la suite d'une exposition prolongée, même à faibles doses.

Dans le cas des nitrosamines, ce potentiel dépend étroitement de leur structure chimique. Certaines sont ainsi considérées comme plus préoccupantes que d'autres, et c'est notamment le cas des nitrosamines à faibles poids moléculaire.

À ce jour, la Food and Drug Administration (FDA) a identifié sept nitrosamines de ce type susceptibles d'être présentes dans les produits pharmaceutiques [8] : NDMA, NDEA, NMBA, NIPEA, NDIPA, NDBA et NMPA (voir Figure 05).

Figure 05 : Structure chimique des sept nitrosamines susceptibles d'être présentes dans les produits pharmaceutiques



Afin de gérer le risque lié au potentiel cancérigène de ces nitrosamines, des lignes directrices strictes, telles que l'ICH M7(R2), ont été mises en place pour limiter l'exposition des patients à ces substances. Ces recommandations reposent sur trois notions clés permettant d'évaluer et de maîtriser ce risque, l'Acceptable Intake AI, la Dose Journalière Maximale MDD et la Limite Acceptable :

- **La limite d'exposition acceptable (Acceptable Intake – AI) [9] :**

La limite d'exposition acceptable (AI) est un niveau d'exposition quotidien à une impureté mutagène, déterminé de manière à ce que, même si une personne consomme cette impureté chaque jour pendant 70 ans, le risque que cela provoque un cancer reste très faible.

Selon les recommandations de l'ICH M7(R2), la détermination de la limite d'exposition acceptable (AI) repose sur plusieurs approches scientifiques, en fonction des données disponibles sur la substance concernée.

a. Approche basée sur la puissance cancérogène :

Lorsque des données fiables sur le potentiel cancérogène d'une substance sont disponibles, il est possible de déterminer une dose d'exposition acceptable en s'appuyant sur ces informations issues de bases de données, de la littérature scientifique ou de tests en laboratoire (in vivo ou in vitro) réalisés sur la substance concernée.

Le tableau 01 présente les limites d'exposition acceptables recommandées pour deux nitrosamines connues pour leur fort potentiel cancérogène.

Tableau 01 : Limites d'exposition acceptables (AI) recommandées par la FDA pour la NDMA et la NDEA

Dénomination de la nitrosamine	Source	Limite d'exposition acceptable AI
N-nitroso-diméthylamine (NDMA)	Multiple	96 ng/day
N-nitroso-diéthylamine (NDEA)	Multiple	26 ng/jour

b. Approche CPCA (Carcinogenic Potency Categorization Approach) :

Lorsque l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations sur la cancérogénicité de certaines nitrosamines, la FDA recommande d'utiliser l'approche CPCA, qui permet d'estimer une limite d'exposition acceptable en se basant sur des catégories de puissance cancérogène préétablies.

Le tableau 02 présente les limites d'exposition jugées acceptables pour quatre nitrosamines qui ont déjà été détectées dans des médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques.

Tableau 02 : Doses d'exposition acceptables (AI) estimées pour certaines nitrosamines selon la méthode CPCA

Dénomination de la nitrosamine	Source	Potency Category	Limite d'exposition acceptable AI
N-nitrosomethylaminobutyric acid (NMBA)	Multiple	4	1500 ng/jour
N-nitroso-ethylisopropylamine (NEIPA)	Multiple	3	400 ng/jour
N-nitroso-diisopropylamine (NDIPA)	Multiple	5	1500 ng/jour
1-methyl-4-nitrosopiperazine (MNP)	Rifampin	3	400 ng/jour

c. Approche du TTC (Threshold of Toxicological Concern) :

Lorsque aucune étude spécifique n'est disponible sur une substance, le concept de seuil de préoccupation toxicologique (TTC), présenté dans la directive ICH M7(R2), fixe une limite d'exposition acceptable à 1,5 microgramme par jour, correspondant à un risque très faible de cancer ou d'autres effets toxiques.

d. Approche de type « read-across » :

Lorsqu'une substance est chimiquement proche d'un composé cancérigène bien connu, il est possible d'estimer une limite d'exposition acceptable par analogie, à condition de justifier scientifiquement la similarité entre les deux substances.

Le tableau 03 présente les limites d'exposition acceptables estimées par analogie (read-across) pour certaines nitrosamines

Tableau 03 : Limites d'exposition acceptables (AI) estimées pour certaines nitrosamines selon l'approche « read-across »

Dénomination de la nitrosamine	Source	Substitut	Limite d'exposition acceptable AI
N-nitroso-vonoprazan	Vonoprazan	N-nitroso-diméthylamine (NDMA)	96 ng/jour
N-nitroso-méthylphenidate	Méthylphenidate	N-nitroso-piperidine (NPIP)	1300 ng/jour
N-nitroso-piperazine	Ciprofloxacine	N-nitroso-piperidine (NPIP)	1300 ng/jour

- **La Dose Journalière Maximale (Maximum Daily Dose – MDD) :**

La dose journalière maximale désigne la quantité maximale d'un médicament qu'un patient est autorisé à consommer par jour, conformément aux recommandations posologiques.

- **La Limite Acceptable (Acceptable Limit) [10]:**

Cette limite correspond à « la concentration maximale tolérée d'une impureté dans une substance active ou un médicament fini. Elle est déterminée en fonction de la dose journalière du médicament MDD et de la limite d'exposition acceptable (AI) »

$$\text{Limite acceptable [ppm]} = \frac{\text{Limite d'exposition acceptable (AI) [ng/jour]}}{\text{Dose journalière maximale (MDD) [g/jour]}}$$

Cette valeur de référence constitue le seuil auquel sont rapportés les résultats analytiques : les concentrations en nitrosamines détectées sont systématiquement comparées à cette limite afin d'évaluer la conformité du médicament.

5. Impuretés d'intérêt : Caractéristiques et Formation

A ce jour, les nitrosamines les plus recherchées dans les médicaments sont la NDMA (N-nitrosodiméthylamine) et la NDEA (N-nitrosodiéthylamine). Ces composés, reconnus comme cancérogènes probables par le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC) [11], représentent des impuretés critiques susceptibles de se former lors des procédés de fabrication des médicaments, notamment dans la famille des sartans, où leur présence a été détectée à plusieurs reprises.

Figure 06 : Classification de la NDMA et de la NDEA par le CIRC (IARC)

Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–138

CAS No.	Agent	Group	Volume	Volume publication year	Evaluation year	Additional information
55-18-5	N-Nitrosodiethylamine	2A	17, Sup 7	1987	1987	NB Overall evaluation upgraded to Group 2A with supporting evidence from other relevant data
62-75-9	N-Nitrosodimethylamine	2A	17, Sup 7	1987	1987	NB Overall evaluation upgraded to Group 2A with supporting evidence from other relevant data

Compte tenu de leur occurrence et de leur caractère préoccupant, en particulier dans la classe des sartans, notre étude s'est donc focalisée sur la recherche et la quantification de la NDMA et de la NDEA dans une spécialité à base de Candésartan Cilexetil : le Blopress 16 mg.

5.1. Caractéristiques [11]

Les principales caractéristiques de la NDMA et de la NDEA sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 04 : Caractéristiques de la NDMA et de la NDEA

Caractéristique	NDMA	NDEA
Nom chimique	N-nitrosodiméthylamine	N-nitrosodiéthylamine
Formule chimique	$C_2H_6N_2O$	$C_4H_{10}N_2O$
Masse molaire	74,08 g/mol	102,14 g/mol
Description	Liquide Jaune, huileux d'odeur indistincte	Liquide légèrement jaune
Solubilité	Très soluble dans l'eau et l'alcool Soluble dans tous les solvants organiques courants et dans les lipides.	Soluble dans l'eau et l'alcool, ainsi que dans les solvants organiques et les lipides.
Point d'ébullition	151-153 °C	175-177 °C
Classification IARC	Groupe 2A (probablement cancérigène)	Groupe 2A (probablement cancérigène)
Limites d'exposition	96 ng/jour	26.5 ng/jour

5.2. Mécanisme de formation

La formation de la NDMA (N-nitrosodiméthylamine) et de la NDEA (N-nitrosodiéthylamine) repose sur un mécanisme de nitrosation, qui implique la présence simultanée de deux éléments :

- une amine secondaire, en l'occurrence la diméthylamine (DMA) pour la NDMA, et la diéthylamine (DEA) pour la NDEA,
- un nitrite,
- ainsi que des conditions acides.

Les amines secondaires et les nitrites susceptibles d'intervenir dans ce mécanisme peuvent provenir de multiples sources, notamment des réactifs et solvants utilisés, mais aussi du principe actif, des excipients, de l'eau employée durant le processus, voire même de certains matériaux de fabrication.

6. Historique de détection et évolution de la réglementation

Depuis 2018, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une crise majeure liée à la contamination de certains médicaments par des impuretés de type nitrosamines. Cette problématique a émergé à la suite de la détection de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans le valsartan, un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque, marquant ainsi le début d'une série de révélations préoccupantes.

Suite à cette découverte, les autorités sanitaires ont immédiatement lancé des investigations ciblées sur les sartans, ce qui a permis d'identifier la présence d'autres nitrosamines dans plusieurs spécialités de cette même classe thérapeutique. Face à l'étendue de la contamination, ces investigations ont rapidement été élargies à d'autres classes de médicaments, révélant la présence de nitrosamines dans plusieurs substances actives, notamment la ranitidine, la metformine et la varénicline.

En réponse à ces révélations successives, les autorités de santé ont intensifié leurs actions, en adoptant des mesures de plus en plus structurées, telles que les rappels de lots, la révision des méthodes de contrôle qualité et l'instauration de limites d'exposition réglementaires strictes.

Le tableau ci-dessous présente une chronologie synthétique des principales détections d'impuretés nitrosamines dans des médicaments à usage humain, ainsi que les réponses réglementaires apportées par les autorités sanitaires. [12]

Tableau 05 : Chronologie des détections de nitrosamines et des réponses réglementaires

Date de Détection	Détection	Réaction réglementaire
Juin 2018	Découverte d'une nitrosamine de type NDMA dans le valsartan (antihypertenseur)	Première alerte sanitaire déclenchée par la FDA Rappels massifs de lots de valsartan contaminés dans plusieurs pays La FDA lance une enquête réglementaire ciblée afin d'identifier l'origine de la présence de NDMA dans les sartans Extension de l'enquête à l'ensemble de la classe des sartans (ARBs) pour déterminer si d'autres produits ou fabricants sont également concernés La FDA publie une méthode analytique permettant de détecter les impuretés nitrosamines dans les sartans
Mars 2019	Détection de la NMBA dans le Losartan (antihypertenseur)	La FDA étend son investigation à d'autres classes thérapeutiques La FDA établit des limites provisoires d'exposition (AI) aux nitrosamines
Avril 2019	Détection de la NDMA dans le Pioglitazone (antidiabétique)	
Décembre 2019	Détection de la NDMA dans la Metformine (antidiabétique)	
Septembre 2019	Détection de la NDMA dans la Ranitidine (antihistaminique H2) Détection de la NDMA dans la Nizatidine (antihistaminique H2)	
Octobre 2020	Des traces de MeNP (MNP) ont été détectées dans de la Rifampicine (antibiotique antituberculeux) Détection de la CPNP dans la Rifapentine (antibiotique antituberculeux)	La FDA a publié une directive destinée à l'industrie intitulée « Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs »
Année 2021	Détection de la N-nitroso varénicline (NDSRI) dans la varénicline (antitabac) Détection de la N-nitrosofluoxetine dans la Fluoxetine (antidépresseur)	L'USP publie le chapitre <1469> Nitrosamine Impurities, établissant un cadre pour l'évaluation, le contrôle et la détection des nitrosamines dans les médicaments.
Aout 2022	Détection de la NTTP dans la Sitagliptin (antidiabétique)	
Année 2023		La FDA a publié une version finale de la directive intitulée « Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs) »
Année 2024		La FDA a publié une version finale de la directive intitulée « Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs »

7. Méthodes de détection des nitrosamines

Face au risque que présentent les nitrosamines, on ne peut se contenter de méthodes de détection approximatives ou insuffisamment sensibles.

En réponse à ce risque, il a été nécessaire de développer des méthodes analytiques avancées, capables d'identifier et de quantifier ces impuretés même à l'état de traces.

Parmi elles, quatre procédures quantitatives ont été validées par la Pharmacopée américaine (USP) [13] :

- Procédure 1 : Méthode HPLC–HRMS

Il s'agit d'une chromatographie liquide à haute performance couplée à une spectrométrie de masse à haute résolution. Elle permet la quantification de NDMA, NDEA, NDIPA, NEIPA, NMBA, NMPA et NDBA.

- Procédure 2 : Méthode HS–GC–MS/MS (Headspace)

C'est une chromatographie en phase gazeuse avec injection, couplée à une spectrométrie de masse en tandem (triple quadripôle). Elle cible NDMA, NDEA, NDIPA et NEIPA.

- Procédure 3 : Méthode HPLC–MS/MS

C'est une chromatographie liquide à haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (triple quadripôle), permettant la quantification de NDMA, NDEA, NDIPA, NEIPA, NMBA et NDBA.

- Procédure 4 : Méthode GC–MS/MS

Il s'agit d'une chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse en tandem (triple quadripôle). Elle permet de doser NDMA, NDEA, NDIPA, NEIPA, NMPA et NDBA.

03

METHODOLOGIE

Ce chapitre présente la démarche adoptée pour évaluer le risque de formation de nitrosamines dans le médicament Blopress 16 mg.

CHAPITRE 03

METHODOLOGIE

Ce chapitre présente la démarche suivie pour évaluer le risque de présence de nitrosamines dans le Blopress 16 mg. Conformément aux recommandations des autorités réglementaires (EMA, ICH Q9), l'approche adoptée repose principalement sur une analyse documentaire, la collecte de données auprès des fournisseurs, et l'application d'une méthode fondée sur l'indice de priorité du risque (RPN).

Après une brève présentation du médicament concerné, ce chapitre expose la méthodologie qui a été mise en œuvre et qui repose sur deux étapes principales :

- L'identification des sources potentielles de formation de nitrosamines,
- L'évaluation du risque à l'aide des critères de probabilité, de sévérité et de détectabilité.

1. Présentation du médicament étudié

1.1. Pourquoi le Blopress ?

Le choix de mener cette étude sur le Blopress s'inscrit dans une logique réglementaire claire. En effet, depuis la mise en évidence de nitrosamines dans certains médicaments à base de sartans, les autorités de santé, notamment l'EMA, l'ANSM et la FDA, ont émis des recommandations officielles appelant à un renforcement des contrôles sur cette classe de médicaments.

C'est dans ce contexte que le Blopress a été sélectionné, et ce en raison de sa formulation à base de candésartan cilexétel, un principe actif appartenant à la famille des sartans. Dans son rapport, l'Agence Européenne des médicaments (EMA) précise : « The review set out new requirements for marketing authorisation holders (MAHs) of sartan medicines, including the requirement to test their products for N-nitrosamines and make necessary changes to their API manufacturing processes. » [14]

Ce passage établit clairement que les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments à base de sartans, y compris ceux contenant du candésartan, doivent effectuer des tests spécifiques afin de détecter d'éventuelles traces de nitrosamines.

En France, l'Agence nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a adopté des mesures similaires. Dans un communiqué officiel, elle indique :

« Il a été décidé, au niveau européen, que des contrôles en NDEA et NDMA soient conduits directement sur les matières premières avant toute mise en production des médicaments à base de sartans, dès le 1er janvier 2019. » [15]

Ainsi, cette étude sur le Blopress constitue une réponse aux exigences réglementaires et s'inscrit dans une volonté de garantir la sécurité et la qualité des médicaments.

1.2. Données générales sur le Blopress 16 mg

Le Blopress 16 mg est un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. Son principe actif, le candésartan cilexétel, appartient à la classe des sartans, également connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARB). Ce médicament se présente sous forme de comprimés sécables, destinés à une administration orale.

Composition du médicament

Candésartan cilexétel 16 mg

Excipients : Lactose, amidon de maïs, carmellose calcique, hydroxy propyl cellulose, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium.

Indications

- L'hypertension artérielle essentielle,
- L'insuffisance cardiaque, avec dysfonction systolique ventriculaire gauche : en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

La dose journalière maximale du Blopress 16 mg est de 32 mg, correspondant à l'administration de deux comprimés par jour.

Mécanisme d'action

Le Blopess agit en bloquant les récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, une hormone qui provoque normalement la contraction des artères, entraînant une élévation de la pression artérielle et une sollicitation accrue du cœur.

En inhibant cette action, le Blopess favorise la dilatation des vaisseaux sanguins, ce qui contribue à réduire la pression artérielle et à soulager le cœur. [16]

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le Blopess 16mg est développé sous licence de Takeda Pharmaceutical Co. (Osaka, Japon), titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il est fabriqué et conditionné par Hikma Pharma Algeria.

1.3. Processus de fabrication du Blopess 16mg

Sur le site de Hikma Staoueli, le Blopess 16 mg est réceptionné sous forme de mélange final, contenant à la fois le principe actif et les excipients nécessaires.

Ainsi, les opérations réalisées localement se limitent aux étapes de mise en forme pharmaceutique et de conditionnement, conformément aux procédures établies. Ces étapes comprennent notamment : [17]

A. La Vérification des matières

Avant toute manipulation, les matières et contenants sont inspectés. La zone de pesée est préparée : vide, propre, et les équipements (balances, tamis...) sont vérifiés et calibrés. La documentation liée à l'ordre de fabrication est consultée.

B. Préparation du mélange final

Bien que le mélange final soit fourni, certaines opérations préalables à la compression sont nécessaires, telles que le tamisage et le remélange. Ces opérations se déroulent comme suit

- Le mélange est transféré dans un mélangeur double cône.
- Il est ensuite tamisé à l'aide d'un tamiseur RUSSEL afin d'assurer une granulométrie homogène.
- Des échantillons sont alors prélevés pour analyse.

- Une fois les résultats jugés conformes, le mélange est stocké dans des fûts en inox-plastique en attente de compression.

C. Mise en forme : compression

La compression est effectuée à l'aide d'une comprimeuse FETTE, selon les paramètres préétablis (force de compression, poids, vitesse, etc.).

Et des contrôles en cours de fabrication sont réalisés selon une fréquence bien définie :

- Vérification du poids et de l'apparence de 10 comprimés toutes les 10 minutes.
- Test TTS (variation de poids, épaisseur et dureté) toutes les 30 minutes.
- Test de friabilité et test de détection des métaux lourds toutes les 4 heures

2. Démarche adoptée pour l'évaluation du risque

2.1. Référentiel méthodologique choisie

Afin d'évaluer le risque de formation de nitrosamines dans le Blopress 16 mg, plusieurs sources réglementaires et documents techniques ont été consultés, notamment :

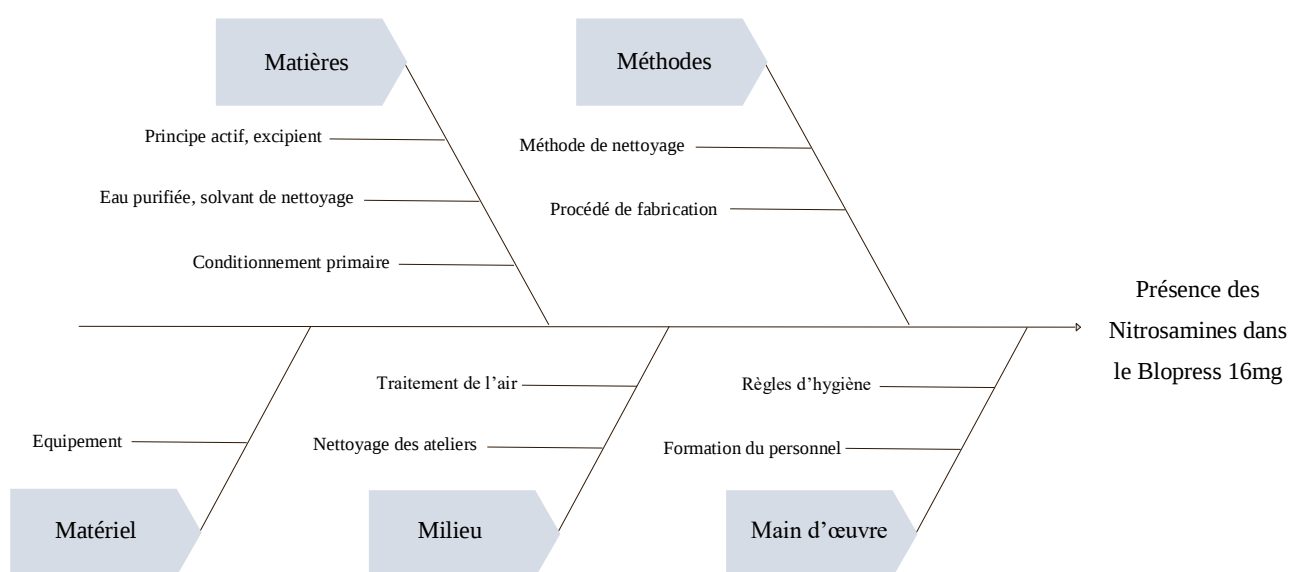
- Le guide de la Food and Drug Administration (FDA) intitulé « Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs – Guidance for Industry », qui fournit une approche structurée en trois étapes : identification, évaluation et contrôle des sources potentielles de nitrosamines. Ce document insiste sur la responsabilité des fabricants à examiner chaque étape du procédé de fabrication.
- Le document interne d'Hikma Pharma Algeria intitulé « Document d'orientation sur l'approche de la gestion des risque » sur lequel je me suis appuyé pour faire une évaluation du risque.
- Rapport d'évaluation du risque lié à la présence potentielle d'impuretés de type composés nitrosés dans les comprimés Blopress 8 mg et Blopress 16 mg, fourni par The Arab Pharmaceutical Manufacturing.
- Lettre de déclaration de Takeda: Stratégie de contrôle appliquée aux impuretés de type nitrosamines dans les comprimés Blopress et Blopress Plus

2.2. Identification des sources potentielles

L'évaluation du risque lié aux nitrosamines repose sur l'identification des sources potentielles de formation de ces impuretés.

Pour structurer cette étape, un diagramme d'Ishikawa (figure 07) a été utilisé comme outil de réflexion afin de cartographier les différentes causes envisageables.

Figure 07 : Diagramme d'Ishikawa : cartographie des sources potentielles



A. Analyse du risque associé à la substance active

L'évaluation du candésartan cilexetil constitue une étape essentielle, d'autant plus que la première contamination était liée à une défaillance dans la synthèse de la matière active. Dans ce cadre, The Arab Pharmaceutical Manufacturing ont procédé à une analyse approfondie du principe actif fourni, dans le but d'identifier la présence éventuelle de nitrosamines ou de précurseurs pertinents.

De leur côté, les laboratoires Takeda, fournisseurs du candésartan cilexetil, ont entrepris une révision détaillée de leur procédé de fabrication, avec pour objectif de détecter toute condition susceptible de favoriser la formation de nitrosamines.

L'attention s'est portée plus spécifiquement sur l'étape de formation de l'anneau tétrazole (étape 5), considérée comme la plus critique, où la présence simultanée de nitrite et d'amine secondaire a été rigoureusement examinée.

Le schéma de synthèse du candésartan cilexétel, tel que fourni par Takeda, est présenté dans les figures suivantes :

Figure 08 : Schéma de synthèse (étapes 1 à 4) de la synthèse du candésartan cilexétel

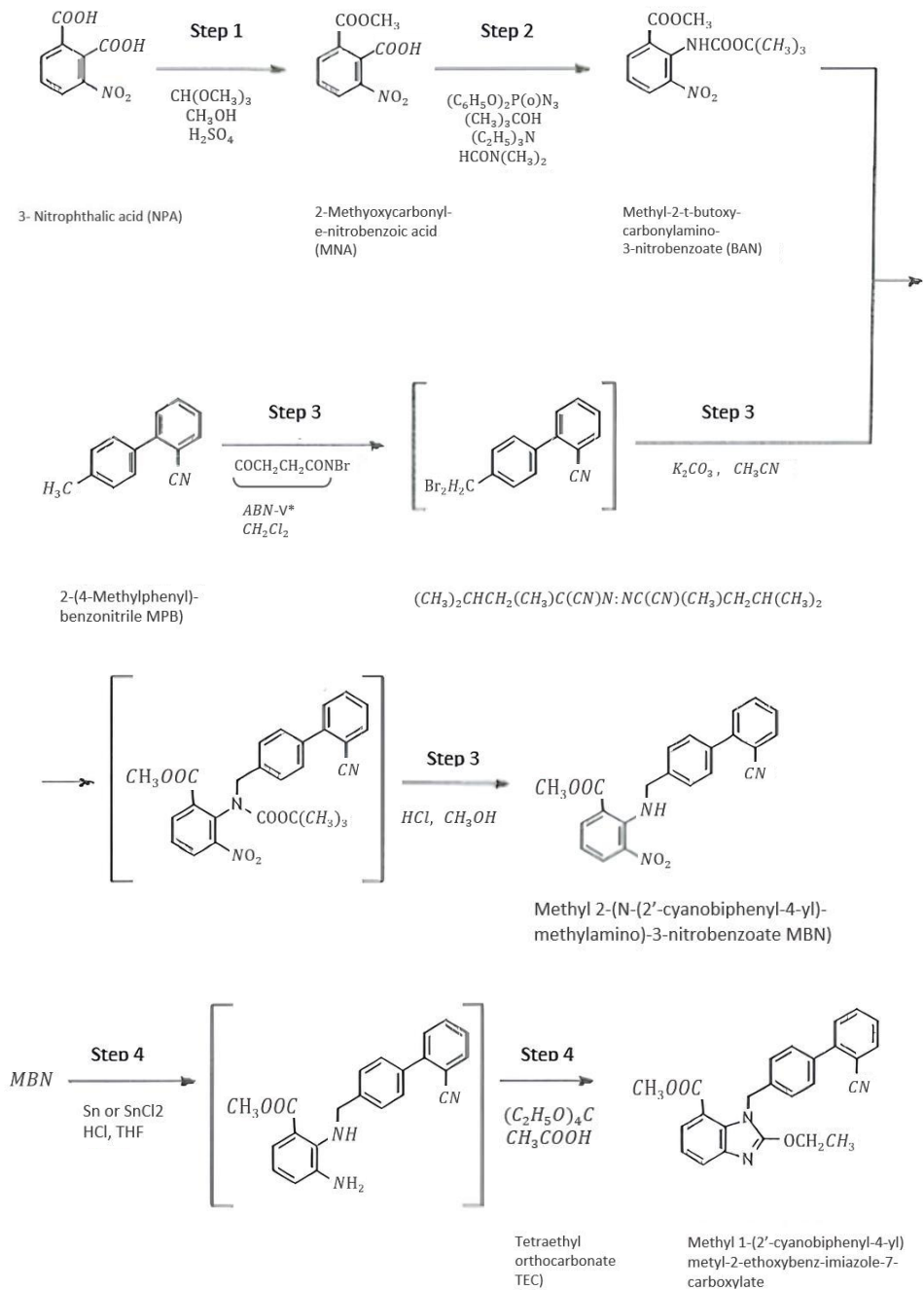


Figure 09 : Schéma de synthèse – étape 5 de la synthèse du candésartan cilexétel.

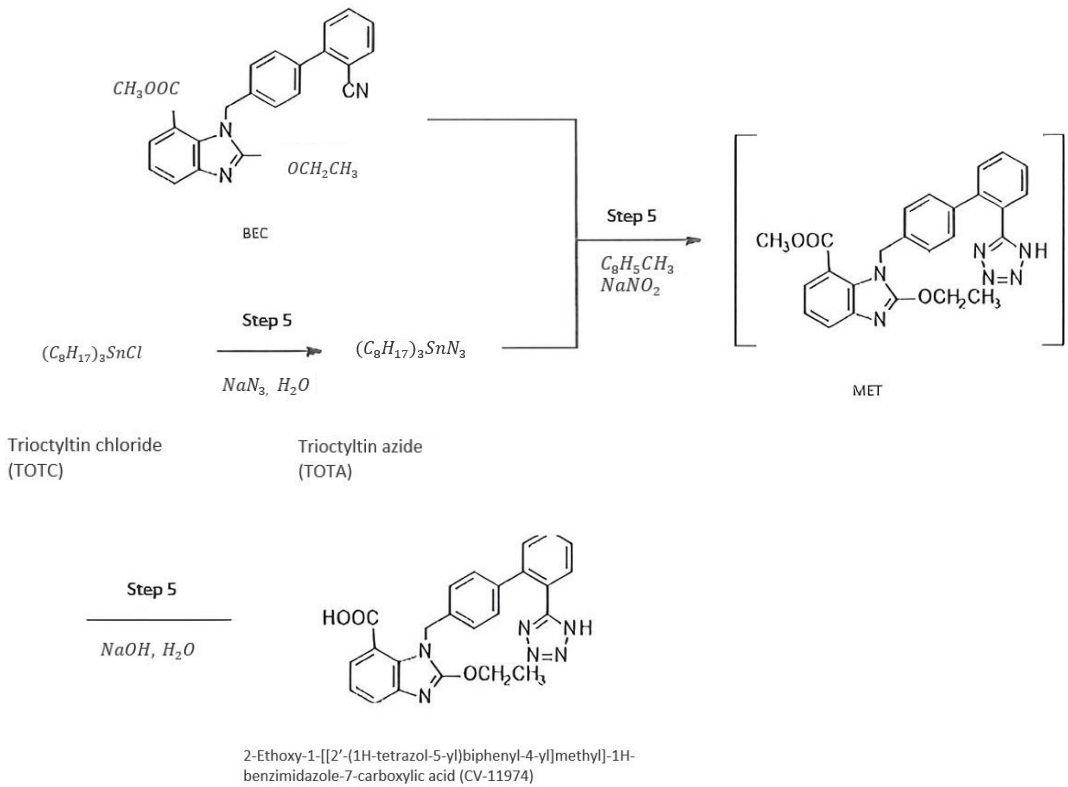
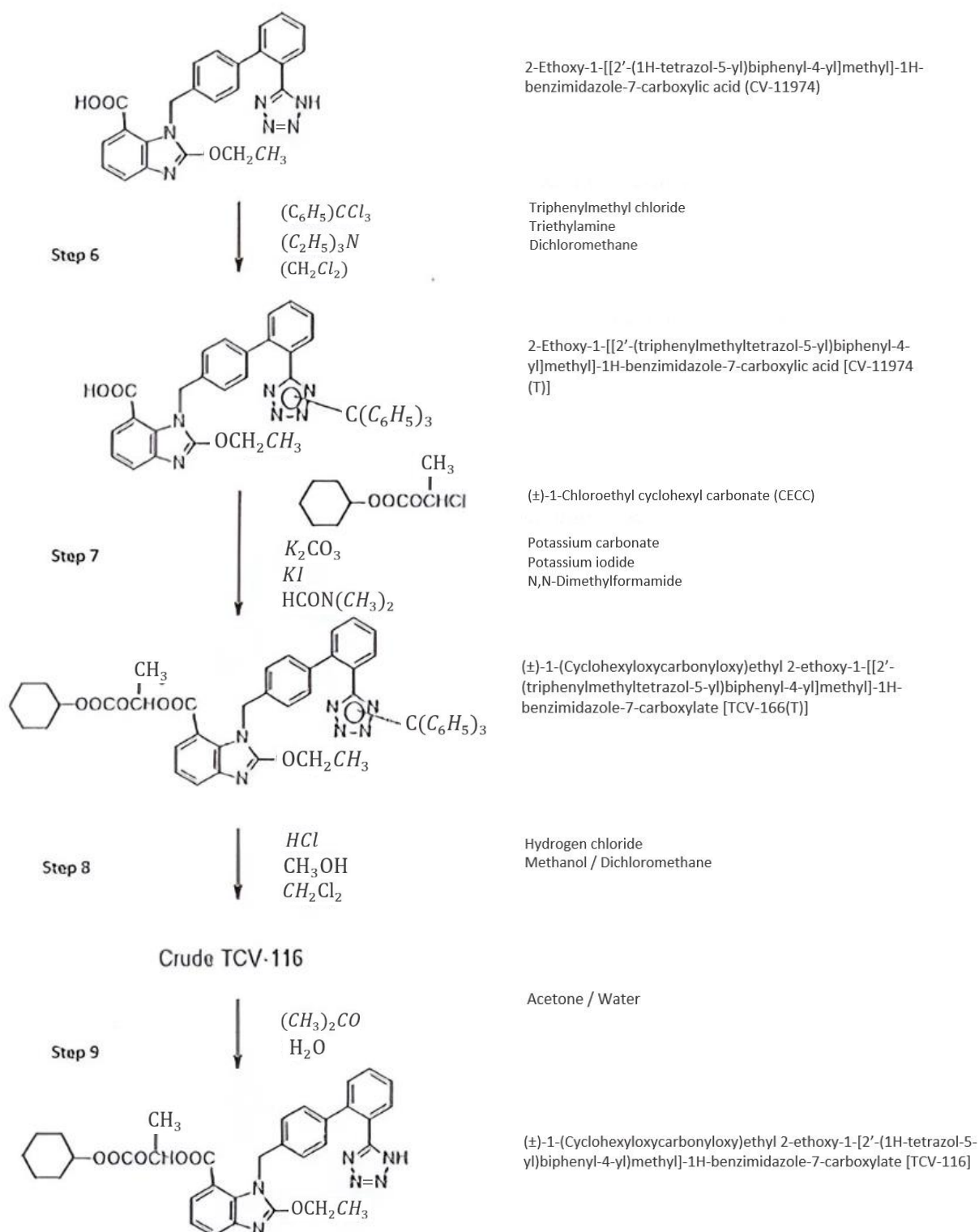


Figure 10 : Schéma de synthèse – étapes 6 à 9 de la synthèse du candésartan cilexétil.



B. Analyse du risque associé aux excipients

Conformément aux recommandations des agences réglementaires, les excipients doivent faire l'objet d'une attention particulière dans le cadre de l'évaluation du risque de formation de nitrosamines. Bien que leur contribution directe soit généralement faible, certains peuvent contenir des espèces réactives, telles que les nitrites, susceptibles d'interagir avec d'autres composants de la formulation et de favoriser ainsi la formation de nitrosamines.

Cette exigence est rappelée par l'IPEC-Federation, qui précise :

"As communicated by regulatory agencies, the drug product manufacturer and/or MAH are responsible for completing a comprehensive risk assessment for the final drug product and sharing that as directed with the appropriate regulatory authorities. Care should be given when excipients are evaluated as an input for the drug product nitrosamine risk assessment to ensure proper conclusions are made." [18]

Dans cette logique, un questionnaire a été adressé aux fournisseurs des excipients utilisés dans le Blopress 16 mg, afin d'évaluer le risque de formation de nitrosamines au cours de leur procédé de fabrication.

C. Analyse du risque associé au conditionnement primaire

Selon le document EMA/409815/2020 intitulé « Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products », plusieurs facteurs de risque ont été identifiés pour la présence de nitrosamines. Parmi ceux-ci figure l'utilisation de matériaux d'emballage primaire contenant de la nitrocellulose. En effet, les températures élevées utilisées lors du processus de scellage peuvent provoquer une dégradation thermique de la nitrocellulose, entraînant la formation d'oxydes d'azote. En présence d'amines de faible poids moléculaire, ces oxydes peuvent réagir et conduire à la formation de nitrosamines.

Dans ce contexte, nous avons sollicité les fournisseurs de conditionnement primaire (Constantia Flexibles, Symetal et Amcor) afin d'obtenir une attestation sur la présence éventuelle de nitrocellulose, d'amines et de nitrosamines dans les matériaux utilisés.

E. Analyse du risque associé au nettoyage et à l'équipement de production

Les opérations de nettoyage, les agents chimiques utilisés ainsi que les matériaux en contact avec le produit doivent également être évalués au regard du risque de formation de nitrosamines.

La méthode de nettoyage a été validée localement afin de garantir qu'elle ne constitue pas une source de contamination croisée ou de résidus susceptibles de favoriser la formation de nitrosamines. Concernant l'agent de nettoyage, un certificat d'analyse a été demandé au fournisseur afin de documenter l'éventuelle présence de nitrites ou d'amines.

Par ailleurs, les équipements de production sont constitués d'acier inoxydable, matériau inerte vis-à-vis des réactions de formation de nitrosamines, ce qui exclut leur contribution potentielle à ce risque.

D. Analyse du risque associé à l'eau purifié

L'eau utilisée dans le processus de fabrication du Blopress 16 mg peut constituer une source potentielle de formation de nitrosamines, notamment en présence de nitrates, qui sont des précurseurs chimiques bien connus.

La qualité de l'eau purifiée est donc rigoureusement surveillée. Dans ce cadre, une analyse quotidienne est réalisée afin de vérifier l'absence ou le respect des seuils autorisés en nitrates. Cette analyse est réalisée conformément à la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne, 11^e édition, qui fixe une limite maximale de 0,2 ppm de nitrates dans l'eau purifiée.

La procédure d'analyse mise en œuvre est décrite ci-dessous :

- Préparation des solutions

La première étape consiste à préparer les solutions suivantes :

- Solution standards de nitrate à 2 ppm

- Solution de diphénylamine R

- Réalisation des essais

Les tests sont effectués dans des tubes à essai placés dans un bac contenant de l'eau glacée. On prépare simultanément la solution échantillon et la solution témoin, selon les étapes suivantes :

Préparation de la solution échantillon

1. Introduire 5 ml d'eau purifiée dans un tube à essai
2. Ajouter 0,4 ml de solution de chlorure de potassium R à 100g/L
3. Ajouter 0,1 ml de solution de diphénylamine R, puis agiter
4. Ajouter ensuite 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote

Préparation de la solution témoin

1. Introduire 4,5 ml d'eau purifiée avec 0,5 ml de la solution standard à 2 ppm de nitrate
2. Ajouter 0,4 ml de chlorure de potassium R (100 g/L)
3. Ajouter 0,1 ml de diphénylamine R
4. Ajouter enfin 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote

Les tubes sont ensuite placés dans un bain-marie à 50 °C pendant 15 minutes. À l'issue de ce délai, une coloration bleue apparaît.

La solution échantillon est considérée conforme si sa couleur est plus claire que celle du témoin à 2 ppm, ce qui indique une concentration en nitrates inférieure à la limite réglementaire.

En complément, plusieurs traitements sont mis en œuvre afin de réduire la présence des précurseurs de nitrosamines et ainsi minimiser le risque de leur formation. Parmi les méthodes utilisées figurent l'osmose inverse, la lumière UV à haute intensité, les procédés d'oxydation avancée et l'échange d'ions.

2.3. Evaluation et cotation du risque [19]

2.3.1. Classification du risque

La classification du risque repose sur l'analyse de deux paramètres principaux, la probabilité d'apparition et la sévérité de ses conséquences.

- **La probabilité d'apparition P**

La probabilité qu'un événement se produise est mesurée sur une échelle relative, selon le Tableau suivant :

Tableau 06 : Directives pour l'évaluation de la probabilité

Evaluation	Probabilité	Description
5	Forte Probabilité	Il y a une probabilité régulière ou plusieurs occurrences au cours de la vie du produit, dans des conditions de fonctionnement spécifiées (La fréquence de l'évènement est perçue comme étant une fois pour cents transactions)
4	Fréquent	Il y a une probabilité que l'évènement survienne plusieurs fois au cours de la vie du produit, dans des conditions de fonctionnement spécifiées. (La fréquence de l'évènement est perçue comme étant une fois pour cinq cents transactions)
3	Occasionnelle	Il y a une probabilité que l'évènement survienne rarement au cours de la vie du produit, dans des conditions de fonctionnement spécifiées. (La fréquence de l'évènement est perçue comme étant une fois pour mille transactions)
2	Faible Probabilité	Il est probable que l'évènement soit très improbable au cours de la vie du produit, dans des conditions de fonctionnement spécifiées (La fréquence de l'évènement est perçue comme étant une fois pour cinq mille transactions)
1	Rare	L'impact de la défaillance ne devrait pas se produire dans des conditions d'exploitation spécifiées (La fréquence de l'évènement est perçue comme étant une fois pour dix mille transactions)

- **La sévérité de l'effet potentiel des défaillance S**

La sévérité est évaluée à l'aide d'une échelle jugée appropriée comme présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 07 : Directives pour l'évaluation de la sévérité

Classement	Sévérité	Description
5	Catastrophique	Médical : L'effet de la défaillance peut entrainer la mort ou des blessures potentiellement mortelles Impact réglementaire important (lettre d'avertissement) Problème de conformité entrainant l'arrêt de l'usine
4	Majeur	Lot qui n'a pas pu être retravaillé La qualité du produit est affectée Rappels de produits
3	Modéré	Défauts détectés lors de l'inspection Impact règlementaire possible : observations d'inspection
2	Mineur	Impact possible sur le rendement, l'efficacité de la fabrication Déviation : peut être fermé sans investigation
1	Négligeable	Le risque est considéré comme acceptable. La fonctionnalité et la qualité sont intactes Médical : aucun impact sur la santé

Après avoir attribué la probabilité du risque et le niveau d'impact qu'un tel évènement peut avoir, le risque peut être classé. Le risque est une multiplication de la probabilité P et de la sévérité S. Donc, le risque varie selon la matrice illustrée ci-dessous :

Tableau 08 : Matrice de classement du risque

Probabilité P Sévérité S	Rare (1)	Faible Probabilité (2)	Occasionnelle (3)	Fréquent (4)	Forte Probabilité (5)
Catastrophique (5)	5	10	15	20	25
Majeur (4)	4	8	12	16	20
Modéré (3)	3	6	9	12	15
Mineur (2)	2	4	6	8	10
Négligeable ((1)	1	2	3	4	5

- Le niveau 1 : (C= 15 à 25) signifie que la probabilité que cette défaillance semble élevée et que l'impact sur la qualité du produit ou sur l'intégrité des données, sécurité des patients est élevé
Des contrôles de risque supplémentaires doivent être mis en œuvre de sorte que le risque ne se trouve plus dans la zone rouge (risque élevé)
- Le niveau 2 : (C= 4 à 12) signifie que l'impact sur la qualité du produit ou l'intégrité des données, et la sécurité des patients est modéré.
Des contrôles de risque supplémentaires doivent être mis en œuvre de sorte que le risque ne se trouve plus dans la zone jaune (risque moyen)
- Le niveau 3 : (C= 1 à 3) signifie que nous n'avons pratiquement aucun impact sur la qualité du produit, la sécurité des patients ou l'intégrité des données. Le risque est dans la zone verte (risque faible)

2.3.2. Détectabilité du risque

La détectabilité (D) du risque est la probabilité que les processus ou / et les dispositions mis en place détecteront les défauts, les non-conformités.

Plus un défaut est difficile à repérer en amont, plus la détectabilité est faible, ce qui augmente la criticité du risque.

Tableau 09 : Directives pour l'évaluation de la détection

Classement	Détection	Description
1	Elevée	100% de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance ou détectera un mode de défaillance, il existe un mode de détection fiable utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation d'alarme
2	Modérée	Les commandes peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisé lors du fonctionnement du système ou il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarma et sans système automatique
3	Faible	Les contrôles peuvent détecter une cause ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système mais donne des informations retardés ou il y'a un appareil de mesure indirect, sans alarme et sans système automatique
4	Très faible	La probabilité des contrôles n'empêchera pas une cause de défaillance ou ne détectera pas un mode de défaillance ; il n'y a pas de dispositif de détection fiable
5	Aucun control	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas systématiquement vérifiée, il n'y a pas de dispositif de détection fiable

2.3.3. Calcul de l'indice de priorité du risque RPN

L'indice de priorité du risque (RPN) est calculé en multipliant la probabilité d'apparition (P), la sévérité de l'effet (S) et la détectabilité (D) : $RPN = P \times S \times D$

Cet indice permet de hiérarchiser les risques identifiés en fonction de leur criticité, comme illustré dans le tableau 10.

Tableau 10 : Classement de l'indice de priorité du risque RPN

RPN	Niveau du risque	Evaluation du RPN
50 - 125	Elevé	Cette fonction ou ce composant est critique Evaluer le besoin de mesures supplémentaires telles qu'une nouvelle conception ou un nouveau contrôle de prévention Une décision managériale est requise avant le début du travail
30 - 48	Moyen	Cette fonction ou ce composant est potentiellement critique et des mesures de validation doivent être prises Une attention managériale est requise
≤ 30	Faible	Cette fonction n'est pas critique, le risque est considéré comme acceptable et il n'est pas nécessaire d'envisager des mesures ou des actions

Une fois le risque hiérarchisé à l'aide de l'indice RPN, il devient possible de déterminer s'il est nécessaire de mettre en place des mesures correctives ou préventives.

4

RESULTATS ET DISCUSSION

Ce chapitre présente les résultats issus de l'évaluation du risque de formation de nitrosamines dans le médicament Blopress 16 mg.

CHAPITRE 04

RESULTATS ET DISCUSSION

Ce chapitre présente les résultats de l'évaluation du risque de formation de nitrosamines. Il décrit les informations recueillies auprès des fournisseurs, les valeurs attribuées pour chaque critère (Probabilité, Sévérité et Détectabilité), ainsi que le calcul de l'indice de priorité du risque (RPN). Ces résultats sont ensuite analysés pour évaluer le niveau de risque et voir si des mesures sont nécessaires.

1. Synthèse des données collectées

1.1. Analyses relatives à la substance active

A. Évaluation fournie par Takeda (fabricant du candésartan cilexétel)

À la suite de la réévaluation du procédé de fabrication du candésartan cilexétel, Takeda a identifié une étape critique au regard du risque de formation de nitrosamines : la cinquième étape du procédé, correspondant à la formation de l'anneau tetrazole. Cette étape est jugée sensible, car elle pourrait en théorie favoriser la formation de nitrosamines en présence simultanée d'amines secondaires et d'un agent nitrosant.

Au cours de l'étape 2, deux solvants — la diméthylformamide (DMF) et la triéthylamine (TEA) — sont utilisés, pouvant contenir des impuretés de type amines secondaires (ex. : diméthylamine). Toutefois, trois étapes de purification et de transformation chimique séparent cette étape de l'étape critique. D'après les données fournies par Takeda, ces étapes permettent une élimination efficace des impuretés à risque, comme démontré par le calcul de purge factors, selon les recommandations de l'ICH M7.

- Les résultats indiquent que les traces d'amines secondaires sont éliminées à des niveaux jugés satisfaisants, réduisant significativement le risque de formation de nitrosamines

Takeda a également réalisé des analyses ciblées sur la NDMA et la NDEA. Aucune de ces nitrosamines n'a été détectée dans les lots testés, ce qui confirme l'efficacité du procédé et l'absence de risque significatif.

B. Évaluation fournie par Arab Pharmaceutical Manufacturing (APM)

Arab Pharmaceutical Manufacturing (APM) a mené une évaluation approfondie du risque de présence de nitrosamines dans le produit fini Blopress. Cette évaluation inclut la réévaluation du candésartan cilexetil (fourni par Takeda).

Une analyse des nitrosamines a ainsi été réalisée sur 11 lots de candésartan cilexetil à l'aide de la méthode LC-MS/MS ; les résultats ont été comparés aux limites acceptables suivantes :

Tableau 11 : Limites acceptables de la NDMA et la NDEA dans le Blopress

Test	Limite acceptable (ppm)	Référence
Limite de la NDMA	NMT 3.000	Eur. Ph
Limite de la NDEA	NMT 0.820	Eur. Ph

*NMT: Not more than

Comme indiqué au chapitre 2, les limites acceptables sont calculées selon la formule :

$$Limite\ acceptable_{NDMA} = \frac{Limite\ d'exposition\ de\ la\ NDMA}{Dose\ journalière\ maximale\ du\ Blopress}$$

$$= \frac{96\ ng/jour}{0.032\ g/jour} = 3000\ ng/g = 3\ ppm$$

Les résultats de cette analyse sont illustrés dans le tableau ci-dessous

Tableau 12 : Analyse du candésartan cilexétel – recherche de nitrosamines

Numéro du lot	NDMA	NDEA
11021736	Non détectée	Non détectée
11021737	Non détectée	Non détectée
11021738	Non détectée	Non détectée
10122270	Non détectée	Non détectée
10122271	Non détectée	Non détectée
10122272	Non détectée	Non détectée
10422901	Non détectée	Non détectée
10422902	Non détectée	Non détectée
10422903	Non détectée	Non détectée
10121056	Non détectée	Non détectée
11020486	Non détectée	Non détectée

Interprétation des résultats :

Les données fournies par Takeda, complétées par l'analyse conduite par Arab Pharmaceutical Manufacturing (APM), indiquent que le risque de formation de nitrosamines dans le principe actif du Blopress 16 mg est très faible.

1.2. Analyses relatives aux excipients

Tous les fournisseurs des excipients entrant dans la composition du Blopess 16mg ont rempli un questionnaire visant à évaluer le risque de formation de nitrosamines pendant la fabrication des excipients. Et le tableau qui suit résume les résultats obtenus :

Tableau 13 : Evaluation des excipients du Blopess 16mg

Nom de l'excipient	Présence des précurseurs		Présence de nitrosamines
	Présence d'amines secondaires ou tertiaires, ou d'un précurseur susceptible de se dégrader pour produire de telles amines	Présence d'un agent nitrosant	
Lactose	Non	Non	Non
Amidon de maïs	Non	Oui	No
Carmellose calcique	Non	Non	Non
Hydroxyl propyl cellulose	Non	Non	Non
Polyethylene glycol	Non	Non	Non
Oxide de fer rouge (E172)	Non	Non	Non
Stéarate de magnesium	Non	Non	Non

Interprétation des résultats :

Aucun excipient ne contient d'amines ni de nitrosamines. Seul l'amidon de maïs présente un agent nitrosant, mais sans amine associée, donc pas de risque de formation de nitrosamines.

1.3. Analyses relatives au nettoyage

A. Validation de la méthode de nettoyage

Hikma Algérie dispose d'un programme de validation du nettoyage rigoureux, démontrant que la méthode appliquée permet d'éliminer efficacement les résidus entre deux productions, ce qui permet d'éviter toute contamination croisée.

Dans le cadre de l'évaluation du risque de formation de nitrosamines, cet élément est important car il garantit que les équipements ne constituent pas une source de contamination potentielle par des impuretés issues d'une production antérieure.

- Ainsi, le risque de formation de nitrosamines lié à un mauvais nettoyage des équipements est écarté.

B. L'agent de nettoyage

Aucune analyse spécifique relative aux nitrosamines n'a été fournie pour l'agent de nettoyage ANIOSTERILE DDN ECO. Toutefois, au vu de sa composition, ce produit ne contient pas de sources connues de nitrites ou d'amines secondaires, rendant le risque de formation de nitrosamines négligeable.

1.4. Analyses relatives au conditionnement primaire

Tableau 14 : Evaluation du conditionnement primaire du Blopress 16mg

Produit	Fournisseur	Risque potentiel	Conclusion
films d'aluminium	Symetal	Aucun précurseur identifié	Risque de formation des nitrosamines exclu
films d'aluminium	Amcor	La nitrocellulose peut, à haute température (>120 °C), libérer des oxydes d'azote : donc potentiel agent nitrosant.	Amcor n'utilise pas d'amines secondaires dans ses formulations, ce qui rend le risque de formation de nitrosamines négligeable.
films d'aluminium	Constantia Flexibles	Aucun précurseur identifié	Risque de formation des nitrosamines exclu

Interprétation des résultats :

Les déclarations fournies par les trois fabricants indiquent qu'aucun risque de formation de nitrosamines n'a été identifié pour les articles de conditionnement primaires utilisés. Les matières premières employées ne contiennent pas de nitrosamines ni leurs précurseurs. La formation de ces impuretés peut donc être considérée comme improbable.

1.1. Analyses relatives à l'eau purifiée

Comme l'illustre la figure ci-dessous, la solution échantillon d'eau purifiée présente une coloration bleue nettement plus claire que celle de la solution témoin. Cette différence de teinte indique une teneur en nitrates très faible dans l'échantillon analysé, en accord avec les seuils réglementaires fixés à 0,2 ppm.

Ainsi, l'eau purifiée utilisée dans le procédé est conforme, et n'introduit pas de risque dans le contexte de la formation de nitrosamines

Figure 11 : Résultat de l'analyse colorimétrique des nitrates dans l'eau



2. Evaluation du risque

L'évaluation globale du risque de formation de nitrosamines repose sur les données collectées pour l'ensemble des sources (substance active, excipients, eau, matériaux de conditionnement, agents de nettoyage). Les valeurs ont été attribuées aux critères suivants :

Tableau 15 : Critères du risque nitrosamine

Critère	Justification	Valeur
Probabilité (P)	Toutes les sources potentielles ont été évaluées : - Aucune nitrosamine détectée dans la substance active - Aucun précurseur identifié dans les excipients - Le matériau de conditionnement est conforme et ne présente pas de risque identifié - Les teneurs en nitrates dans l'eau sont maîtrisées - L'agent de nettoyage utilisé ne présente aucun risque connu de formation de nitrosamines - L'équipement est en acier inoxydable, matériau inerte n'interagissant pas avec le produit ⇒ Suite aux contaminations déjà observées dans des sartans, et par mesure de précaution, le risque a été classé en catégorie 2 (faible probabilité).	2
Sévérité (S)	La sévérité maximale a été attribuée en raison de la dangerosité reconnue des nitrosamines, en particulier leur caractère cancérigène et leur capacité à altérer l'ADN.	5
DéTECTABILITÉ (D)	La détection des nitrosamines est assurée par sous-traitance via une méthode fiable, mais non intégrée directement au système de production.	3

Ce que l'on constate :

- $C = P \times S = 10$, ce qui indique qu'on a affaire à un risque moyen
- $RPN = P \times S \times D = 10 \times 3 = 30$

➤ $RPN \leq 30$ ca veut dire que le risque est acceptable et qu'il n'est pas nécessaire d'envisager des mesures ou des actions.

CONCLUSION

L'évaluation du risque de présence des nitrosamines dans le médicament Blopress 16 mg a été menée selon une approche rigoureuse, structurée et documentée, en s'appuyant sur les principes de la gestion du risque qualité. L'analyse a porté sur l'ensemble des étapes de fabrication, en intégrant les données fournisseurs ainsi que les facteurs susceptibles de favoriser la formation des nitrosamines.

Au terme de cette évaluation, il a été conclu que le niveau de risque associé est acceptable et ne nécessite pas d'action corrective immédiate. Aucune source critique de formation de nitrosamines n'a été identifiée. Toutefois, compte tenu de la classe à laquelle appartient le principe actif entrant dans la composition du Blopress 16 mg, une analyse a été initiée à titre de vérification, afin de confirmer l'absence de nitrosamines et de consolider les résultats de l'évaluation théorique.

Bien qu'aucun risque significatif n'ait été mis en évidence, cette démarche a apporté une réelle valeur ajoutée au produit : elle a permis de documenter de manière formelle sa conformité aux exigences actuelles et de garantir aux patients un niveau élevé de sécurité.

Au-delà de ses apports techniques, ce travail a également représenté une véritable opportunité d'apprentissage. Il m'a permis de mettre en pratique les connaissances acquises tout au long de mon parcours universitaire, en particulier dans les domaines de la gestion du risque, de la qualité et de la réglementation pharmaceutique. Cette expérience m'a également permis d'appréhender de façon concrète les enjeux du secteur pharmaceutique, au plus près de la réalité industrielle.

APPENDICE A

LISTE DES ABBREVIATIONS

AI : Acceptable Intake (Limite d'exposition acceptable)
AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)
AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (Failure Mode and Effect Analysis)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API : Active Pharmaceutical Ingredient (Substance Active)
ARB : Angiotensin Receptor Blocker (Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II)
APM : Arab Pharmaceutical Manufacturing
CIRC (IARC) : Centre International de Recherche sur le Cancer (International Agency for Research on Cancer)
CPCA : Carcinogenic Potency Categorization Approach
DDN : Désinfectant Détergent Neutre
DMF : Diméthylformamide
EMA : European Medicines Agency
FTA : Fault Tree Analysis (Analyse par arbre des défaillances)
FDA : Food and Drug Administration (USA)
FMEA : Failure Mode and Effect Analysis
FMECA : Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
HPLC : High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide Haute Performance)
ICH : International Council for Harmonisation
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
MAH : Marketing Authorization Holder
MDD : Maximum Daily Dose (Dose journalière maximale)
NDMA : N-nitrosodiméthylamine
NDEA : N-nitrosodiéthylamine
NDSRI : Nitrosamine Drug Substance Related Impurity
NMBA : N-nitrosométhylaminobutyrique acide
NMPA : N-nitrosométhylphénylamine
NDIPA : N-nitrosodiisopropylamine
NEIPA : N-nitrosoéthylisopropylamine
NIPEA : N-nitrosoisopropyléthylamine
NDBA : N-nitrosodi-n-butylamine
MNP : 1-méthyl-4-nitrosopipérazine
Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne
PHA : Preliminary Hazard Analysis
QRM : Quality Risk Management (Gestion du Risque Qualité)
RPN : Risk Priority Number (Indice de Priorité du Risque)
TEA : Triéthylamine
TTC : Threshold of Toxicological Concern
USP : United States Pharmacopeia

APPENDICE B

LETTRE DE L'ANSM AUX PROFESSIONNELS DE SANTE



Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2018

Mesures à l'attention des médecins et pharmaciens dans le cadre du rappel de certaines spécialités à base de valsartan et de valsartan/hydrochlorothiazide

Information destinée aux médecins généralistes, cardiologues, néphrologues, internistes, gériatres, pédiatres, endocrinologues, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.

Les laboratoires pharmaceutiques, en accord avec l'ANSM, ont procédé au rappel de certaines spécialités à base de valsartan et valsartan hydrochlorothiazide le vendredi 6 juillet 2018 au niveau des pharmacies de ville, des grossistes-répartiteurs et des pharmacies hospitalières :

<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-de-certains-medicaments-a-base-de-valsartan-Point-d-information>.

Ce rappel a été réalisé en concertation avec les Etats Membres de l'Union Européenne.

Ce retrait de lot fait suite à un défaut qualité affectant ces spécialités à base de valsartan et de valsartan/hydrochlorothiazide, utilisées dans l'insuffisance cardiaque, dans l'hypertension artérielle et en post-infarctus du myocarde. Il s'agit d'une impureté retrouvée dans la substance active fabriquée par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, et découverte par un laboratoire pharmaceutique commercialisant une des spécialités impactées. Cette impureté apparue au cours de la fabrication de la substance active, est la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), substance considérée comme cancérigène probable chez l'Homme.

Il n'y a pas de risque aigu lié à ce défaut qualité, pour les patients.

En revanche, le risque d'arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques).

Nous vous informons que les spécialités contenant du valsartan et du valsartan/hydrochlorothiazide non concernées par ce rappel, ainsi que les autres médicaments de la même classe thérapeutique (autres sartans) restent disponibles sur le marché.

Cependant, afin notamment d'éviter des tensions d'approvisionnement pour les spécialités qui restent disponibles, il est demandé :

Aux médecins :

- Pour les initiations de traitement :
 - o ne pas initier de nouveaux traitements à base de valsartan afin de préserver les stocks des spécialités exemptes de ce défaut ;
- Pour les patients déjà traités par valsartan :
 - o leur rappeler qu'ils ne doivent en aucun cas arrêter d'eux-mêmes leur traitement si leur médicament est concerné par ce défaut et les informer de l'absence de risque aigu ;
 - o les rassurer sur le fait que le pharmacien ne délivre plus les spécialités concernées par le défaut et délivrera une autre spécialité non concernée par ce rappel.

Aux pharmaciens :

- De rappeler aux patients qu'ils ne doivent en aucun cas arrêter d'eux-mêmes leur traitement si leur médicament est concerné, le produit ne présentant aucun risque immédiat ;

- D'adresser à leur médecin les patients qui souhaiteraient changer leur traitement pour envisager avec eux les solutions ;
- Expliquer aux patients qu'il n'y a pas de nécessité de rapporter les boîtes des spécialités impactées, le produit ne présentant aucun risque immédiat ;
- En cas d'urgence et dans l'intérêt des patients, le pharmacien peut délivrer une autre spécialité que celle prescrite¹ après en avoir informé le prescripteur ;
- La Cnam prend en compte cette situation exceptionnelle et en tirera les conséquences, notamment du point de vue des conditions de prise en charge des médicaments (quantité délivrée et conditionnement le plus économique) et des engagements conventionnels (tiers payant contre génériques), en l'absence d'offre générique suffisante. Des instructions seront adressées au réseau des caisses qui communiqueront auprès des pharmaciens de leur circonscription.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de nos salutations distinguées.

Dominique Martin

Directeur général

ANSM



Pierre-Louis Druais

Président

Collège de la Médecine Générale



Jean-Marcel Mourgues

Président de la section santé
publique et démographie médicale

Ordre National des Médecins



¹ [En application de l'article L.5125-23 du Code de Santé publique :](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025123121&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte)

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025123121&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte>

BIOBLIOGRAPHIE

- [1]:** ICH Expert Working Group, « ICH Harmonized Guideline Q9: Quality Risk Management », (November 2005), 10
- [2]:** Hikma Pharma Algeria, « Document d’Orientation sur l’Approche de la Gestion des Risques »
- [3]:** ICH Expert Working Group, ICH Harmonized Guideline Q9: Quality Risk Management », (November 2005), 10
- [4]:** ICH Expert Working Group, « ICH Harmonized Guideline Q9: Quality Risk Management », (November 2005), 8
- [5]:** Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs », (September 2024), 4
- [6]:** Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs », (September 2024), 5-6
- [7]:** Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs », (September 2024), 1
- [8]:** Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs », (September 2024), 5
- [9]:** Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs », (September 2024), 12
- [10]:** Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), « Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–138», (April 2025)
- [11]:** National Library of Medicine, « Compound Summary: Diethylnitrosamine and Dimethylnitrosamine », PubChem, (June 2025)
- [12]:** Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs », (September 2024), 36-37
- [13]:** Food and Drug Administration (FDA), « Identification and control of harmful impurities in pharmaceutical products: Nitrosamine as an example », (August 2022), 25

- [14]:** European Medicines Agency (EMA), « Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines », (June 2020), 1
- [15]:** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), « Rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan », (Janvier 2019)
- [16]:** VIDAL, « Substance active candésartan », (Janvier 2013)
- [17]:** Hikma Pharma Algeria, « Dossier Maître de Fabrication »
- [18]:** International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), « The Role of Excipients in Determining N-Nitrosamine Risks for Drug Products», (February 2024), 4
- [19]:** Hikma Pharmaceuticals, « Guidance Document to Risk Management Approach ». Q9 Quality risk management, (June 2006)