

REMERCIEMENTS

Au terme de ce modeste travail, je tiens à exprimer mes reconnaissances et mes sincères gratitudees à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*Mes profonds remerciements s'adressent particulièrement à mon promoteur **M^r Mohamed Ouaguenouni** et ma co-promotrice **Mme Fernane Farida** pour leur aide, ainsi que les précieux conseils qu'ils m'ont prodigué toute au long de ce Travail.*

*Je tiens à remercier en particulier **Mme Fernane Farida** pour tous les efforts qu'elle a déployés pour la création et la mise en place de la spécialité chimie pharmaceutique à l'UMMTO ainsi que pour le lancement des projets de coopération avec le site NNAPP*

Je tiens également à remercier les membres du jury qui m'ont honoré en acceptant d'examiner ce travail.

Un grand merci à toute l'unité NNAPP, en particulier l'équipe qualité qui m'ont ouvert les portes afin que je puisse apprendre, et qui n'ont jamais hésité à m'aider durant l'accomplissement de ce travail.

J'adresse également mes remerciements, à tous mes enseignants, qui m'ont donné les bases de la science.

Je dédie ce modeste travail à :

A ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour

A ceux qui m'ont encouragé et soutenu dans les moments les plus durs et ceux à qui je dois tant ;

Mes précieux parents (MOHAMED et OUIZA) pour leur exprimer tout le respect et l'amour que j'ai pour eux et pour leurs témoigner ma reconnaissance pour tous les efforts et sacrifices qu'ils ont entrepris pour me voir réussir.

- ★ *Mmes très chers sœurs : KATIA, KAHINA, LYNDIA, SOUAD, LILA, HASNA;*
- ★ *Mes très cher frères : KAMEL, NASSIM, YACINE ;*
- ★ *Mes neveux et nièce ; ABDALLAH, AYMAN, ABLKRIM ET LA PRINCESSE ALICIA ;*
- ★ *Mes beaux-frères ; MARZAK, et NOURDINE ;*
- ★ *Mon Mari ; NEDJMEDDINE;*
- ★ *Toute la famille, LALLALI et BOUBERKA ;*
- ★ *Ma meilleure amie ; FETTA ainsi que toute sa famille ;*
- ★ *Tous mes amis et ceux qui me connaissent ;*

A votre bénédiction la plus sainte

Je présente mon travail

LALLALI KARIMA

Liste des figures

Figure N°1 : Structure de la Metformine HCl.....	5
Figure N°2 : Organigramme de la production de Metormine, produit fini.....	8
Figure N°3 : Thermoformeuse Uhlmann	10
Figure N° 4 : Objectif de la gestion du risque qualité.....	13
Figure N° 5 : Flux du processus QRM.....	14
Figure 6 : Organigramme du management du risque qualité QRM.....	15
Figure N°7 : Matrice I «Evaluation de l’impact sur les paramètres dans le procédé AQC».....	16
Figure N°8 : Matrice II «Grille de priorité du risque en utilisant RPN (Sévérité. Occurrence • Détection)	17
Figure N° 9 : Etude de stabilité.....	21
Figure N°10 : Flowchart de la gestion de l’étude de stabilité au niveau du site NNAPP.....	24
Figure N°11 : Balance analytique Excellence Plus XP 205 DR/M	38
Figure N° 12 : Spectrophotomètre UV/Visible Lambda 35 Perkin Elmer	38
Figure N°13 : HPLC Alliance Waters.....	39
Figure N°14 : Détecteur Waters 2487 à double longueur d’onde.....	39
Figure N° 15 : Pic de la solution 2, (Suitability).....	49
Figure N°16 : Pic de la résolution (Metformine-Mélatamine)	49
Figure N°17 : Pic de la solution3 (Metformine 850mg)	50
Figure N°18 : Pic de la Metformine HCl	50
Figure N°19 : Pic de la solution 1	50
Figure N°20 : Pic de la solution 2, dosage des substances apparentées	51

Figure N°21 : Pic de la solution 3, Dosage des substances apparentées.....	51
Figure N°22 : Courbe d'étalonnage de la Metformine HCl test de dissolution.....	53
Figure N°23 : courbe du pourcentage de dissolution	53
Figure N°24 : Tendance du test perte à la dessiccation, réponse1	68
Figure N°25 : Tendance du test perte à la dessiccation, réponse 2.....	70
Figure N°26 : Tendance du test perte à la dessiccation, réponse 3.....	72
Figure N° 27 : Tendance du test d'HPLC, réponse 1.....	73
Figure N° 28 : Tendance du test d'HPLC, réponse 2.....	75
Figure N° 29 : Tendance du test d'HPLC, réponse 3.....	77
Figure N°30 : Tendance du test de dosage, réponse 1	78
Figure N°31 : Tendance du test de dosage, réponse 2	80
Figure N°32 : Tendance du test de dosage, réponse 3	82
Figure N°33 : Tendance du test de dissolution, réponse 1	83
Figure N°34 : Tendance du test de dissolution, réponse 2.....	84
Figure N°35 : Tendance du test de dissolution, réponse 3.....	87

Liste des tableaux

Tableau N° I : Composition de la Metformine 850mg, produit fini.....	5
Tableau II : Spécifications techniques de la Metformine 850mg, produit fini	6
Tableau III : Degré de sévérité du risque	16
Tableau IV : L'impact du risque sur les paramètres.....	17
Tableau V : Évaluation de l'impact sur les paramètres dans le procédé AQC	17
Tableau VI : Degré de l'occurrence du risque.....	18
Tableau VII : Degré de détection du risque	18
Tableau N° VIII : Conditions de stockage et fréquences des analyses	23
Tableau N°IX : Design de l'étude	28
Tableau N°X : Programme d'étude de stabilité accéléré ACS	30
Tableau N° XI : Attribution du degré de sévérité et du degré d'impact aux Paramètres	34
Tableau N° XII : Attribution du degré d'occurrence et de détection aux paramètres.	35
Tableau XIII : Uniformité de masse à T ₀	47
Tableau XIV : Les résultats du test d'identification par HPLC à T048	
Tableau XV : Résultats du test de dosage à T ₀	52
Tableau XVI : Les prises d'essai pour le test de dissolution à T ₀	52
Tableau XVII : Résultats du test de dissolution à T ₀	53
Tableau XVIII : Résultats du test perte à la dessiccation à T1	54
Tableau XIX : les prises d'essai pour le test d'HPLC à T1	55
Tableau XX : Résultats du tes d'identification par HPLC, contrôle à T1	56
Tableau XXI: Les prises d'essais pour le test de dosage à T1	57
Tableau XXII : Résultats du test de dosage à T1	58

Tableau XXIII : Les prises d'essais pour le test de dissolution à T1	59
Tableau XXIV : Résultats du test de dissolution à T1	60
Tableau XXV : Résultats du test perte à la dessiccation à T3	61
Tableau XXVI : Les prises d'essais pour le test d'HPLC à T3	62
Tableau XXVII : Résultats du test d'identification par HPLC, contrôle à T3	63
Tableau XXVIII : Les prises d'essais pour le test de dosage à T3	64
Tableau XXIX : Résultats du test de dosage à T3	65
Tableau XXX : Résultats des prises d'essais pour test de dissolution à T3	66
Tableau XXXI : Résultats du test de dissolution à T3	67

Liste des symboles et Abréviations

% : Pourcentage

ACS : Accelerate stability study

Alu : Aluminium

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQC : Attribut Quality Control

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C° : Degré Celsius

cfu/g : Unité Format Colonie par gramme

CR : Change Request

g/mole : gramme par mole

HVAC : *Heating, Ventilation, and Air Conditioning*

ICH : International Conference Harmonization

IPC : In Process control

ISO : International Standard Organization

M² : Mètre carré

NNAPP : NovoNordisk Aldaph Production Pharmaceutique.

PVC : Polychlorure de Vinyle

QRM : Quality risk Management

RH : Humidité Résiduelle

RPN : Nombre de Priorité du Risque

UV : Ultraviolet

Sommaire

Introduction	1-2
--------------------	-----

Partie théorique

Chapitre I- Présentation du site NNAPP et du produit

1. Présentation de Novonordisk	3
1.1.Historique3	
2. Présentation du site NNAPP	3
2.1.Les différents départements du site NNAPP	3
2.1.1. Magasin	3-4
2.1.2. Production	4
2.1.3. Département qualité	4
3. Présentation du produit Metformine 850mg, produit fini	5
3.1.Structure de la Metformine HCl	5
3.2.Propriétés chimiques	5
3.3.Composition de la Metformine 850mg, produit fini	5
3.4.Spécification techniques et réglementaires de la Metformine 850mg, produit fini.....	6

Chapitre II- Processus de production

1. Les principes de production	7
1.1.Personnels.....	7
1.2.Equipements	7
1.3.Locaux	7
2. Production	8
3. Conditionnement des comprimés	9
3.1.Le conditionnement primaire	9
3.1.1. Définition	9
3.1.2. Les matériaux utilisé dans pour le conditionnement des comprimés....	9
3.1.2.1.Le film PVC	9
3.1.2.2.Le film Aluminium.....	9-10
3.1.3. La thermoformeuse	10

3.1.3.1.Le rôle	10
3.1.3.2.Principe de fonctionnement.....	10-12

Chapitre III- Etude de la gestion des risques qualité QRM

1. L’objectif de la gestion du risque qualité	13
2. Domaine d’application	13-14
3. Gestion du risque qualité processus générale.....	14-15
4. Les différentes étapes de la gestion des risques qualité	15
4.1.Initiation du processus QRM.....	15
4.2.Evaluation du risque (Risk Assessment)	15-19
4.3.Contrôle du risque (Risk Control).....	19
4.4.Communication du risque (Risk Communication).....	20
4.5.Revue du risque (Risk Reviewer).....	20

Chapitre IV- Etude de stabilité des médicaments

1. Définition de la stabilité d’un médicament	21
2. Objectif des études de stabilité.....	21
3. Les cas où les études de stabilité des médicaments (produits finis) sont exigées ...	22
4. Types d’études de stabilité	22
4.1.Etude de stabilité à long terme	22
4.2.Etude de stabilité intermédiaire.....	22
4.3.Etude de stabilité accélérée	23
5. Condition de stockage et fréquences des analyses	23
6. Gestion des études de stabilité au niveau du site NNAPP	23
6.2. Planification de l’étude de stabilité	24
6.3. Prélèvement des études de stabilité.....	24
6.4. Distribution et stockage temporaire des échantillons.....	25
6.5. Réception des échantillons et lancement de l’étude de stabilité	25-26
6.6. Collecte et analyse des échantillons	26
6.7. Déviation des limites de spécification de stabilité	26
6.8. Evaluation des résultats	26-27
6.9. Finalisation de l’étude de stabilité.....	27

Partie expérimentale

Chapitre V- Matériels et Méthodes

1. Projet de l'étude de l'impact de la chaleur sur la qualité du produit fini durant son conditionnement primaire.....	28
1.1. Objectif du projet	28
1.2. Protocole d'étude de stabilité	29-30
1.3. Protocole de prélèvement des échantillons pour stabilité	31-32
1.4. Etude de la gestion du risque qualité sur le projet.....	33
1.4.1. Evaluation du risque	33-36
1.4.2. Contrôle du risque	36
2. Matériels et Méthodes	36
2.1. Matériels.....	36-37
2.2. Equipements	37-39
2.3. Méthodes	40
2.3.1. Méthodes de contrôles de la Metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité	40
2.3.1.1. L'aspect	40
2.3.1.2. Perte à la dessiccation	40-41
2.3.1.3. Identification et dosage des impuretés par HPLC	41-44
2.3.1.4. Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV	44-45
2.3.1.5. Dissolution	45-46
2.3.1.6. Test de pureté microbienne	46

Chapitre VI- Résultats et Discussion

1. Contrôle de la metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité à T0	47
1.1. Aspect.....	47
1.2. Uniformité de masse.....	47-48
1.3. Perte à la dessiccation	48
1.4. Identification et dosage des impuretés par HPLC	48-51
1.5. Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV	52
1.6. Dissolution	52-53
1.7. Pureté microbienne.....	54
2. Contrôle de la Metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité à T1	54

2.1.Aspect.....	54
2.2.Perte à la dessiccation	54-55
2.3.Identification et dosage des impuretés par HPLC	55-57
2.4.Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV.....	57-58
2.5.Dissolution	59-60
3. Contrôle de la Metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité à T3.....	61
3.1.Aspect.....	61
3.2.Perte à la dessiccation	61
3.3.Identification et dosage des impuretés par HPLC	61-64
3.4.Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV.....	64-65
3.5.Dissolution	65-67
4. Tendances des analyses de l'étude de stabilité accélérée (T0, T1, T3 et T6)	68
4.1.Perte à la dessiccation	68-72
4.2.Identification et dosage des impuretés par HPLC	73-77
4.3.Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV.....	78-82
4.4.Dissolution	83-87
Conclusion.....	88-89
Références bibliographiques	
Annexes	

Dans l'industrie pharmaceutique, la production des formes solides (comprimés, gélules) est la plus utilisée. En effet environ la moitié des médicaments sont fabriqués sous cette forme en raison de leur utilisation facile.

Les comprimés existent sous plusieurs formes avec différentes couleurs et se présentent sous forme solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression une quantité constante de particules. Ces comprimés sont destinés à la voie orale et on peut distinguer, les comprimés nus (non enrobés) et les comprimés enrobés.

Les comprimés sont conditionnés dans des blisters le plus souvent PVC/Aluminium. La mise sous blisters constitue l'opération de conditionnement primaire réalisée sous une ligne de conditionnement. Cette dernière est une machine qui travaille par déformation de matière en utilisant la chaleur. Cette machine appelée Thermoformeuse ou Blistéreuse permet au PVC, sous effet de chaleur, la formation d'alvéoles qui prennent la forme et les dimensions des comprimés à conditionner. Une fois ces alvéoles remplies de comprimés le tout est acheminé vers la station de scellage, qui permettra le « soudage » entre l'Aluminium et le PVC par apport de chaleur, en formant ainsi des blisters pleins (PVC+Comprimés+Aluminium).

Le risque encouru lors de cette opération de scellage, est la possibilité d'altération de la qualité du produit fini sous effet de la chaleur. L'étude de l'impact de cette chaleur sur la qualité du produit fini durant son conditionnement primaire est l'objectif de notre travail.

Au niveau de la ligne de conditionnement du site industriel NNAPP, durant le conditionnement primaire des comprimés de metformine, produit fini, nous avons constaté que la thermoformeuse utilisée fonctionne avec des arrêts alternés. Et lorsqu'ils dépassent une minute, les blisters qui se trouvent sous la station de scellage et qui correspondent à un pas de la machine (03 blisters pour un pas) sont éjectés automatiquement et considérés comme déchets pharmaceutiques. Ceci se fait par mesure de précaution car on ne sait pas réellement si cette exposition des blisters pendant 01 minute ou plus à une température de 165 °C présente un impact significatif sur la qualité du produit fini, cela d'une part, d'autre part en cas de comprimé manquant ou cassé dans un blister il sera détecté par la caméra de surveillance de la thermoformeuse et sera éjecté, mais dans ce cas le blister ne sera pas considéré comme déchet pharmaceutique, et sera recyclé c'est-à-dire déblistéré.

et réintroduire les comprimés non cassés pour un deuxième passage, à noter que cette opération de «reprocessing» se fait une seule fois pour les blisters éjectés.

Pour cette étude d'évaluation de l'effet de la chaleur sur la qualité du produit fini durant son conditionnement primaire, le but est de vérifier que la durée d'exposition à la température de scellage n'altère pas la qualité du produit fini et dans le cas contraire on démontrera que le risque encouru est contrôlé voir réduit, et que par ailleurs l'opération de «reprocessing» répétée sera validé. La procédure pratique à suivre pour évaluer cet impact consiste à combiner deux variables à risque à savoir le temps d'exposition sous la station de scellage ainsi que le nombre de reprocessing. Les échantillons de produit fini issus du nombre de combinaisons possibles seront soumis à une étude de stabilité accélérée durant six mois. Ils seront stockés dans une enceinte climatique sous des conditions de températures et d'humidités extrêmes (45°C et 75% HR). Des analyses physicochimiques de contrôle seront effectuées pour des durées de stockage de un, trois et six mois.

L'apport de ce travail se concrétise sur trois volets : qualité, économie et environnement.

Qualité en s'assurant de la conformité du produit fini à libérer. Par réduction du taux de déchet pharmaceutique on gagne en aspect économique et environnementale.

1. Présentation de Novonordisk

1.1. Historique

Novonordisk, laboratoire pharmaceutique Danois, est le leader mondial dans le traitement du diabète, il occupe également une position de premier plan dans le domaine du traitement de l'hémophilie et autres troubles de la coagulation et de la croissance.

La réussite que connaît aujourd'hui le groupe Novonordisk est l'aboutissement d'une histoire passionnante qui commença voilà plus de 80 ans. C'est l'histoire de deux petites sociétés Danoises fondées à Copenhague dans les années vingt, Nordisk Insulinlaboratorium et Novo Terapeutisk Laboratorium qui se lancèrent dans la production d'une nouvelle préparation pharmaceutique révolutionnaire, l'insuline (découverte par deux savants canadiens).

En 1989, les deux sociétés ont fini par fusionner pour créer l'un des plus puissants groupes de biotechnologie au monde le Novonordisk, dont le siège social se situe au Danemark lequel a encore connu depuis une rapide expansion. En effet Novonordisk regroupe aujourd'hui environ 32 800 collaborateurs dans 75 pays et commercialise ses produits dans 190 pays [1].

2. Présentation du site NNAPP de Tizi-Ouzou

Novonordisk Aldaph Production Pharmaceutique est une filiale de Novonordisk Algérie, inaugurée en 2006, elle se localise au niveau de la zone industrielle de Oued-Aïssi, Tizi-ouzu. Elle présente une superficie de 22000 M², et rassemble aujourd'hui environ 100 employés, cette unité produit des médicaments antidiabétiques oraux (comprimés Metformine 500, 850, 1000mg) pour les patients souffrant de diabète de type 2. Sa capacité de production annuelle atteint cette année 10 millions de boîtes tout dosage confondu. Novonordisk a reçu depuis janvier 2009, la double certification ISO 14001/OHSAS 18001, par l'organisation certificateur international Bureau Veritas Certification.

2.1. Les différents départements du site NNAPP

2.1.1. Magasin

Le rôle du magasin se base sur 3 points essentiels :

Achat : concerne les matières premières et les articles de conditionnement

- ✓ Matières premières : (Granulat, Excipients).
- ✓ Articles de conditionnement : PVC, Aluminium, Etais, Notices et Caisses.

Réception :

- ✓ Vérification de l'authenticité des matières, puis déchargement.
- ✓ Signer le bon de réception.
- ✓ Attribution du Numéro de lot puis étiquetage.

Stockage :

- ✓ Zone quarantaine, pour les matières reçues, matières à prélever, produit non conforme, produit remis en quarantaine à cause d'une anomalie.
- ✓ Zone libérée, pour les produits libérés et les produits libérés sous réserve.
- ✓ Zone de déchets.

2.1.2. Production

La production de Metformine 850,500 et 1000mg passe par trois processus dans le respect de leurs spécifications [2]:

- **La compression :** C'est l'opération qui permet la mise en forme des poudres (granulat) en comprimés.
- **Le pelliculage :** C'est l'opération qui permet d'ajouter une couche supplémentaire aux comprimés nus en utilisant des agents de pelliculage, pour les comprimés Metformine, on utilise la paraffine pour donner un aspect lisse aux comprimés, et l'opadry qui permet de masquer le goût amer des comprimés.
- **Le conditionnement :** Primaire (mise des comprimés pelliculés sous blisters : Alu /PVC), et extérieure (la mise en étuis des blisters et des notices).

2.1.3. Département qualité

➤ **Assurance qualité**

L'assurance qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient) [3].

➤ **Contrôle qualité**

Le contrôle qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante[3].

3. Présentation du produit Metformine 850mg, produit fini

La Metformine 850mg, produit fini est un antidiabétique orale destinée aux patients souffrant du diabète de type II, son principe actif est la Metformine HCl [4].

3.1. Structure de la Metformine HCl

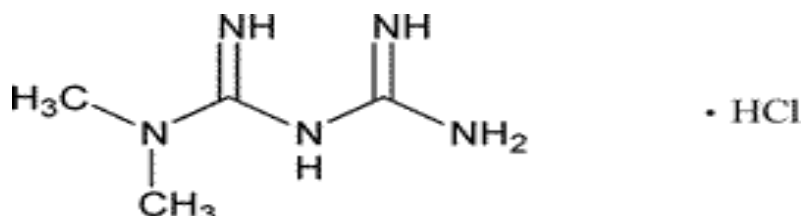


Figure N°1 : Structure de la Metformine HCl [4].

3.2. Propriétés chimiques [4]

- ✓ Formule brute : $C_4H_{11}N_5.HCl$
- ✓ Nom systématique : N,N-Dimethylbiguanide hydrochloride
- ✓ Masse molaire : 165.62 g/mol
- ✓ Solubilité : Dans l'eau et l'alcool éthylique à 95%

3.3. Composition de la Metformine 850 mg, produit fini

Tableau N° I : Composition de la Metformine 850mg, produit fini [5].

Composition qualitative	Composition quantitative mg /comprimé
Metformine HCl	850.0
Povidone	34.0
Polyéthylène glycol 6000	8.5
Sorbitol 100%	17.0
Magnésium stéarate	8.5
Opadry Y-1-7000	18
Paraffine hard	<2.3

3.4. Spécifications techniques réglementaires de la Metformine 850mg, Produit fini.

Tableau II : Spécifications techniques de la Metformine 850mg, produit fini [6], [7].

Test	Norme
Aspect	Comprimés pelliculés blanchâtres à jaunâtres, corps convexe, diamètre 13mm avec une cassure au milieu d'une face.
Uniformité de masse	Pas plus de 2 des 20 comprimés prélevés dévient de plus de 5% et aucun d'eux ne doit dévier de 10% de la masse moyenne, la masse moyenne doit être rapportée.
Perte à la dessiccation	≤ 2.0%
Identification par HPLC A : Metformine HCl B : Substances apparentées	A : le test est positif si le temps de rétention de la Metformine dans la solution d'échantillon diluée est comparable à celui de la Metformine dans la solution étalon. B : Substances apparentées : le test est valide si : Dicyandiamid ≤0.02% Autres impuretés ≤0.1% Impuretés Totales ≤1.0%
Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV.	807.5-892.5 mg/comprimé
Dissolution	Au minimum 85% de la quantité introduite de la Metformine HCl est dissoute durant 30minutes.
Pureté microbienne	Bactéries ≤ 10 ³ cfu /g. Champignon ≤10 ² cfu/g. E.coli absence dans un 1g.

Le but de ce chapitre est de nous donner une idée générale sur les différentes étapes du processus de production du produit fini, Metformine 850mg comprimés pelliculés, au niveau du site NNAPP, et ceci en respectant les exigences de production afin de garantir le maintien d'un niveau de qualité uniforme au moment de la production et cela dans le respect des BPF, dossier AMM de la Metformine HCl et des procédures générales de NNAPP.

1. Les principes de production

1.1. Le personnel

Toutes les opérations critiques en production sont effectuées par des personnes qualifiées et formées suivant des instructions détaillées selon les postes et les étapes de production. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation aux Bonnes Pratiques de Fabrication [8].

1.2. Les équipements

La production de la Metformine 850mg est réalisée avec des machines de fabrication et une ligne de conditionnement qui sont: [2]

- Conçues de manière à garantir la sécurité du personnel,
- Munies de systèmes de contrôle adéquats, validés et opérationnels pour vérifier la conformité des paramètres critiques,
- Qualifiées lors de leur utilisation en production, cet état validé doit être périodiquement évalué pour les phases critiques et toute modification du procédé doit faire l'objet d'une CR [9].

1.3. Les locaux

- Les locaux de production doivent être nettoyés selon des instructions détaillées. Leur accès est limité.
- Les zones de production sont ventilées par un système de traitement d'air HVAC, l'humidité est suivie et régulée au dessous de 62%. Le système HVAC permet l'élimination des particules de poudres lors des opérations de productions.
- Le taux de renouvellement d'air est de 80% à 100 %.
- La température est suivie et régulée entre 16°C et 29°C avec comme intervalle de performance 18°C - 24°C [2].

2. Production

La Metformine mise sur le marché doit être conditionnée après sa fabrication afin de protéger son intégrité au cours des différentes manipulations et de l'identifier en fonction du dosage (Metformine 1000, 850 et 500 mg). La production de Metformine, produit fini passe par plusieurs étapes représentées dans la figure suivante, dans le respect de ses spécifications.

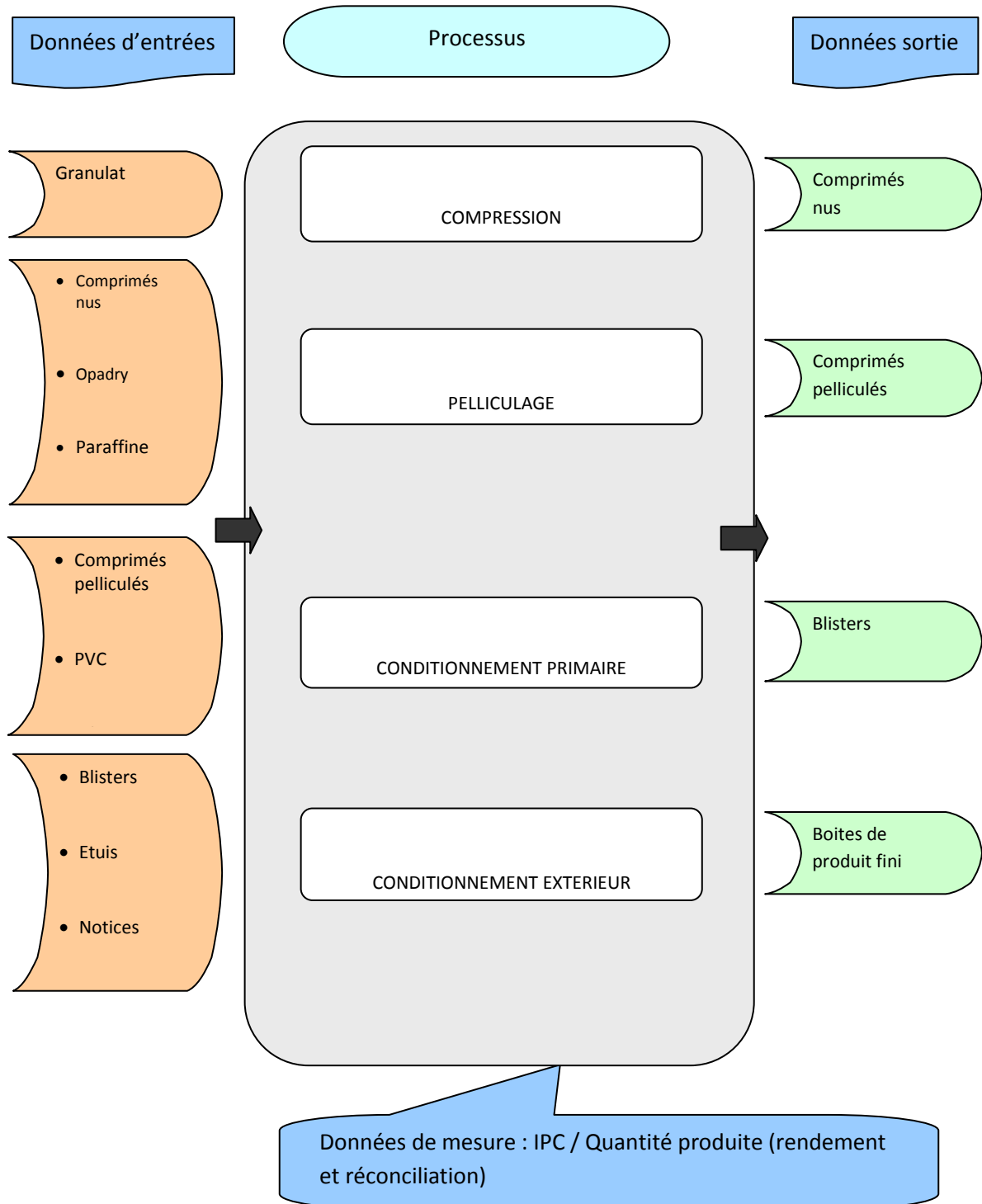


Figure N°2: Organigramme de la production de Metformine, produit fini [2].

3. Le conditionnement des comprimés

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini.

D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement. En effet, la spécialité pharmaceutique est décrite comme «un médicament préparé à l'avance, présenté sous un Conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale... ».

Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré, ainsi on distingue le conditionnement primaire, secondaire et tertiaire [10].

3.1. Le conditionnement primaire

3.1.1. Définition

Le conditionnement primaire est « le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct» [11] Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

Les formes galéniques sèches de type comprimé sont conditionnées en blisters. Ce sont des emballages composés d'Aluminium /PVC le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosoudés sur la ligne de conditionnement [10].

3.1.2.

Les

matériaux utilisés pour le conditionnement des comprimés

Les matériaux utilisés sont choisis afin de garantir au mieux la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. La qualité de ces matériaux est contrôlée par le service contrôle qualité des industries pharmaceutiques. Les méthodes d'identification, pour la plupart des matériaux sont décrites dans la Pharmacopée Européenne [7].

Les principaux critères de choix des matériaux pour blister sont l'inertie et la faible perméabilité. En effet, le matériau ne doit pas interagir avec son comprimé mais il doit être protégé du milieu extérieur par un «filtre» exemple un blister [10].

3.1.2.1. Le film PVC

Le PVC est un matériau inerte, transparent, qui possède une bonne « étirabilité» ainsi qu'une bonne « machinabilité ». Pour ces bonnes caractéristiques, c'est le matériau le plus utilisé [10].

Pour la Metformine 850mg, les spécifications techniques du film PVC doivent être en conformité avec les tests présentés en Annexe 01 [12] :

3.1.2.2. Le film Aluminium

L'aluminium est le matériau le plus utilisé. Il possède le plus souvent une couche imprimée et sur l'autre face un produit d'étanchéité, par exemple une laque thermosoudable [10].

Pour la Metformine 850mg, l'Aluminium est soudé au PVC par la chaleur, les spécifications techniques du film Aluminium doivent être en conformité avec les tests présentés dans l'annexe 02[13].

3.1.3. Thermoformeuse

La Thermoformeuse est une machine électrique travaillant par déformation de matière, ce qui permet de réaliser des pièces par déformation d'une plaque de plastique.

3.1.3.1. Rôle

Le rôle de la thermoformeuse est de former les blisters pleins: PVC + produit + Aluminium.

Ces blisters doivent répondre aux critères de qualité requis, c'est-à-dire [10]:

- Avoir une taille et une forme définie (décrit dans le dossier d'AMM)
- Etre rempli de forme galénique
- Etre protecteur (étanche ou opaque)

3.1.3.2. Principe de fonctionnement

La figure ci-dessous nous permet de détailler les différentes étapes d'un équipement pour le thermoformage, exemple la Thermoformeuse Uhlmann du site de production NNAPP [14].

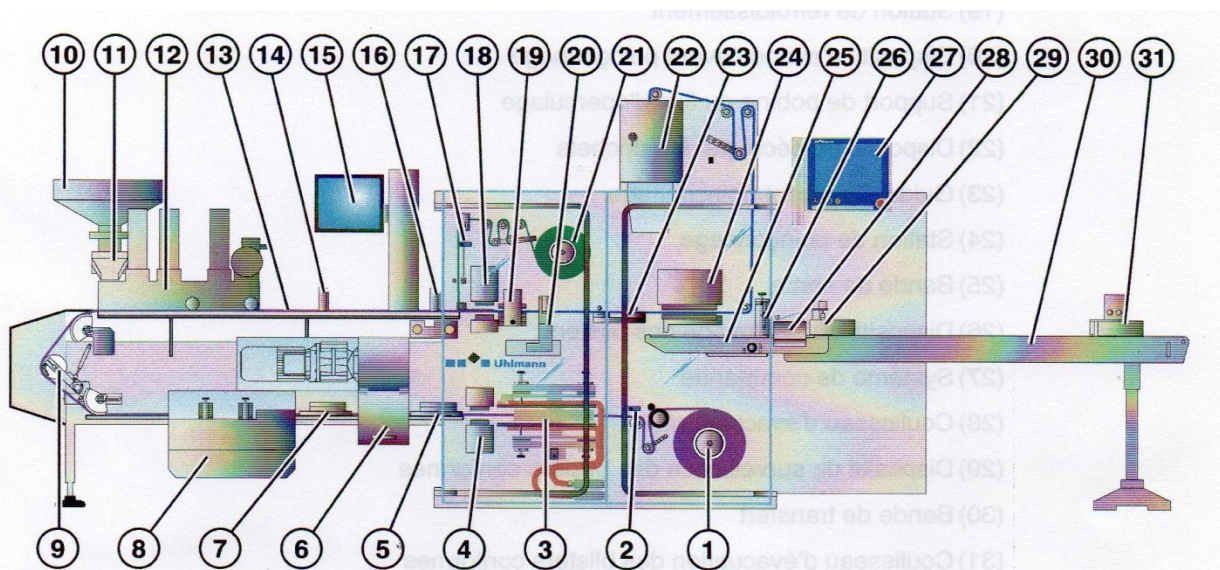


Figure N°3 : Thermoformeuse Uhlmann [14].

- (1) Support de bobine du film de formage
- (2) Détection des raccords de collage sur le film de formage
- (3) Station de chauffage
- (4) Station de formage
- (5) Guide-film après la station de formage
- (6) Station de formage pour films aluminium
- (7) Guide-film après la station de formage
- (8) Dispositif d'avance après le formage
- (9) Dispositif de renvoi du film avec pendule
- (10) Trémie de remplissage
- (11) Goulotte oscillante
- (12) Dispositif d'alimentation à brosses
- (13) Section de remplissage
- (14) Clapet de sécurité
- (15) Dispositif de contrôle de remplissage
- (16) Dispositif de surveillance d'avance
- (17) Détection des raccords de collage du film d'opercule
- (18) Station de sellage
- (19) Station de refroidissement
- (20) Dispositif d'avance avant poinçonnage
- (21) Support de bobine du film d'opercule
- (22) Dispositif de découpe des déchets
- (23) Guide-film avant poinçonnage
- (24) Station de poinçonnage
- (25) Bande de sortie
- (26) Dispositif de séparation des blisters
- (27) Système de commande
- (28) Coulisseau d'évacuation
- (29) Dispositif de surveillance des blisters conformes
- (30) Bande de transfert
- (31) Coulisseau d'évacuation des blisters conformes

Le PVC est une matière thermoplastique, c'est-à-dire qu'il se ramollit sous l'action de la chaleur et se fige par refroidissement. Cette opération ne fait pas intervenir de réaction chimique [10].

Le PVC vierge est amené sous des plaques de thermoformage qui le moule sous forme d'alvéoles dont la taille (longueur et profondeur) correspond aux comprimés à conditionner. Tout d'abord ce PVC passe sous des plaques de préchauffe. La température du PVC augmente et lui permet de se ramollir. L'étape suivante le place sous des plaques de formage où de l'air comprimé est soufflé et oblige le PVC à prendre la forme du moule. On passe d'une étape à l'autre grâce à un pas machine. C'est une distance d'avancement défini. Ce PVC formé chemine sur la ligne jusqu'au poste de remplissage, les comprimés viennent ensuite combler les espaces créés, et l'ensemble est amené au poste de scellage [10].

L'Aluminium est lui aussi acheminé jusqu'au poste de scellage à partir de rouleaux et sous forme de feuilles imprimées. Il est scellé par chauffe au PVC, c'est l'étape de thermoscellage ou d'operculage. L'épaisseur de la feuille d'Aluminium est une caractéristique très importante. En effet, cette épaisseur doit être suffisante pour assurer le compromis entre la résistance, la porosité, la rupture et la maniabilité pour la prise du médicament [10].

1. Définition de la stabilité d'un médicament

« Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité » [19].

2. Objectifs des études de stabilité

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits[19].

La figure ci-dessous illustre comment une étude de stabilité réalisée sur un nombre connu d'échantillons choisis parmi quelques lots serait utilisée pour l'étude [20].

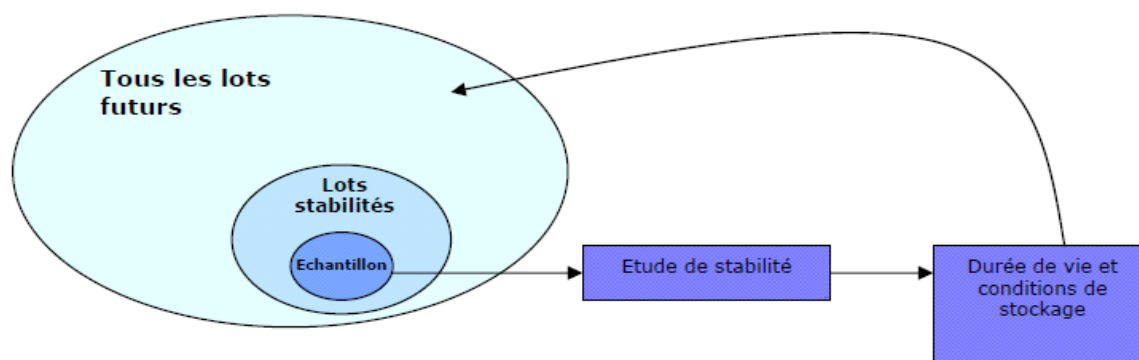


Figure N° 9: Etude de stabilité [20].

Il est important que toutes les étapes rentrant dans le cadre de la gestion et le suivi des échantillons et des données de stabilité soient effectuées de façon convenable de sorte que les conclusions tirées de l'étude soient parfaitement représentatives des lots étudiés, et donc applicables pour les lots futurs. Ceci serait accompli par la garantie des points suivants [20]:

- Utilisation d'un échantillon représentatif du lot utilisé.
- L'étude est réalisée suivant un mode opératoire défini au niveau d'un protocole ou alors dans une instruction applicable.
- Les résultats d'analyses sont représentatifs du temps d'analyse de l'étude.
- L'identité et la traçabilité des échantillons seront maintenues durant la durée totale de l'étude depuis leur acheminement jusqu'à leur destruction.
- Toute la documentation doit être disponible afin de prouver la conformité de l'étude à ces points évoqués ci-dessus.

3. Les cas où les études de stabilité des médicaments (produit fini) sont exigées [19]

- Médicament nouveau,
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition
- Modification du conditionnement primaire
- Changement du site de fabrication
- Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées,
- Prolongation de la durée de validité du produit.

Suivant les points cités ci-dessus on peut distinguer différents cas d'étude de stabilité :

✚ **Les études de stabilités de validation** : deux types sont étudiés, la lente durant toute la durée de vie du produit et l'accélérée, à noter que le produit peut être mis sur le marché dès que les résultats de l'accélérée sont obtenues.

✚ **Les études de stabilités des produits commercialisés [21]** :

- La continue (lente), une fois que le produit à été mis sur le marché, un lot par an choisi au hasard doit faire l'objet d'une étude de stabilité à long terme durant toute la durée de vie du produit.
- Etude de stabilité initiée par des non-conformités qui ont potentiellement un impact sur la stabilité du produit.
- Etude de stabilité initiée par des changements (taille du lot, conditionnement primaire, le processus de fabrication, le site de fabrication, les conditions de stockage...etc.)

4. Types d'études de stabilité

4.1. Etude de stabilité à long terme

Les études de stabilité sous des conditions de stockage recommandées pour la période d'attente ou la durée de conservation du proposée (ou approuvé) pour l'étiquetage [19].

4.2. Etude de stabilité intermédiaire

Les études de stabilité intermédiaire sont celles réalisées à 30°C/65% RH et conçues pour augmenter modérément la vitesse de dégradation chimique ou de changement physiques pour les substances médicamenteuses ou des produits médicamenteux destinés à être stockés à long terme à 25 ° C [19].

4.3. Etude de stabilité accélérée

Les études accélérées sont conçus pour augmenter la vitesse de dégradation chimique ou de changement physique d'une substance médicamenteuse ou de produit médicamenteux en utilisant les conditions de stockage extrême dans le cadre des études de stabilité formelles[19].

5. Condition de stockage et fréquences des analyses

Les conditions de stockage ainsi que les fréquences des analyses des études de stabilités sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau N° VIII : Conditions de stockage et fréquences des analyses.

Type d'étude de stabilité	Condition de stockage	Fréquences des analyses
Etude à long terme	25°C±2°C/60%HR±5%HR où 30°C±2°C/65%HR±5%HR	1ère année chaque 3 mois : 0, 3, 6, 9, 12 mois. 2ème année chaque 6 mois : 12, 18, 24 mois. Au-delà annuellement : 24, 36, 48, 60 mois.
Etude intermédiaire	30°C±2°C/65%HR±5%HR	Un minimum de 4 points : 0, 6, 9, 12 mois.
Etude accéléré	40°C±2°C/75%HR±5%HR.	Un minimum de 3 point : 0, 3, 6 mois.

Remarque : si l'étude à long terme est réalisée à 30°C±2°C/65%HR±5%HR, cela annule l'étude intermédiaire.

6. Gestion des études de stabilité au niveau du site NNAPP

La Figure ci-dessous représente un Flowchart de la gestion de l'étude de stabilité avec les différents chapitres couvrant le sujet au niveau de l'instruction : «gestion des échantillons et données de stabilité», au niveau su site NNAPP [20].

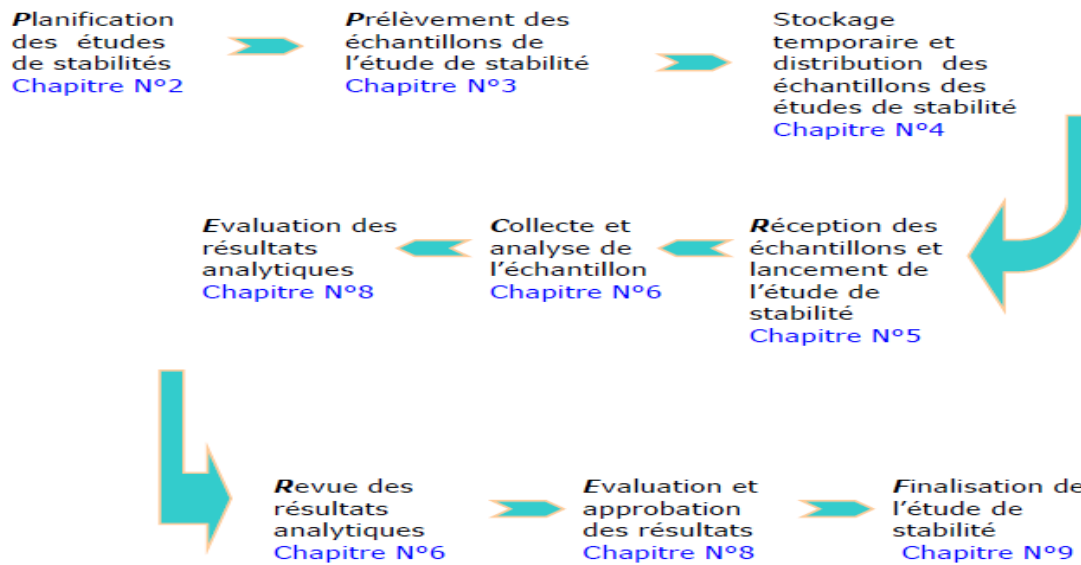


Figure N°10 : Flowchart de la gestion de l'étude de stabilité au niveau du site NNAPP

6.2. Planification de l'étude de stabilité

Pour n'importe quel type d'étude de stabilité un plan de prélèvement des échantillons pour stabilité est élaboré en tenant compte du point de lancement T0 comme étant la date de mise en enceinte climatique et en additionnant mois par mois à ce point de lancement afin de fixer la date du prochain contrôle. Le plan de prélèvement doit faire l'objet d'une vérification par une deuxième personne avant son application et sera documenté au niveau du protocole dédié à l'étude de stabilité [20].

6.3. Prélèvement des échantillons d'étude de stabilité

- Le prélèvement doit être exécuté de façon à ce que les échantillons soient représentatifs du lot à étudier [20].
- La quantité d'échantillon doit être suffisante (Au total 06 blisters ,02 unités au début, 02 unités au milieu et 02 unités à la fin) pour l'établissement de l'ensemble des analyses programmées en plus d'une quantité réservée exclusivement en cas de besoin d'une quelconques investigation ou alors un re-test [20].
- L'opération elle-même sera effectuée de préférence en ligne de conditionnement par les opérateurs de production qui seront responsables d'étiqueter en partie les blisters prélevés. Le prélèvement doit se faire de façon aléatoire sur l'ensemble du lot conditionné [20].

6.4. Distribution et stockage temporaire des échantillons

La distribution et le stockage temporaire des échantillons sont préconisé au niveau des stations suivantes [20]:

- En production avant distribution au département qualité Sous la responsabilité de l'opérateur de production jusqu'à sa diffusion.
- Au département qualité avant la mise en enceinte climatique Sous la responsabilité du département qualité en charge de l'étude de stabilité jusqu'à la mise en enceinte des échantillons de l'étude de stabilité
- Au département qualité juste avant la distribution des échantillons pour leur analyse au laboratoire de contrôle de la qualité suite à leur prélèvement de l'enceinte climatique
- Au laboratoire de contrôle de la qualité avant la planification de différents contrôles.

6.5. Réception des échantillons et lancement de l'étude de stabilité

- Juste avant le lancement de l'étude de stabilité, vérifier que les échantillons reçus remplissent les conditions décrites dans le protocole ou l'instruction [20].
- Par ailleurs, si l'approbation du résultat d'analyse en routine est utilisée comme étant une date de lancement de l'étude, la date de chaque temps d'analyse ne doit pas différer de la date d'approbation du premier résultat d'analyse T0 de plus de 30 jours calendaires [20].
- Procéder à l'étiquetage des échantillons de préférence individuellement avant leur placement au niveau des enceintes climatiques en y mentionnant les informations citées ci-dessous et en procédant en deux parties : La première partie est réalisée au niveau de la production durant le prélèvement et concerne les points suivants : (Désignation de l'échantillon, Numéro de lot, Date de Fabrication et Péréemption , Visa et date de prélèvement). Alors que la deuxième partie sera effectuée au département qualité juste après la réception des échantillons et l'établissement du plan de prélèvement et de contrôle et juste avant la mise en place de ces échantillons au niveau des enceintes climatiques et couvre les points suivants: (Temps et date d'analyse , Type d'étude de stabilité , Etiquetage fait : Date et Visa, Etiquette vérifiée : date et Visa) [20].
- Enfin, l'étiquetage doit être revu par une deuxième personne afin de vérifier l'authenticité des informations mentionnées sur l'étiquette, alors que toute l'opération

doit être enregistrée afin de documenter l'opération d'étiquetage à travers le renseignement de l'opération dans le logbook dédié à l'enceinte climatique [20].

6.6. Collecte et analyse des échantillons

- Le département qualité en charge des études de stabilité procédera au moment planifié au prélèvement des échantillons de l'enceinte climatique et à leur distribution pour effectuer leur analyse [20].
- Pour les études de stabilité à long terme, les échantillons ne doivent pas être collectés 5 jours calendaires avant la date initialement planifiée [20].
- Pour les études accélérées et intermédiaire, l'échantillon peut être prélevé avec un écart de ± 2 jours calendaires de la date initialement planifiée [20].
- Après finalisation de l'ensemble des tests sur les échantillons prélevés pour l'étude, l'ensemble des résultats des tests doit être revues au niveau du laboratoire avant d'être envoyé à l'AQ pour leur revue et évaluation finale avant leur approbation finale [20].

6.7. Déviations des limites de spécifications de stabilité

Si les limites de spécification de stabilité sont dépassées il faut suivre l'instruction Investigation of out of spécification (OOS), [22] ainsi on peut avoir la possibilité de remplacer le résultat d'une OOS invalidé par un autre résultat suite à un re-test/remplacement à condition que le re-test ou remplacement doivent se faire selon les exigences en terme de temps d'analyse.

6.8. Evaluation des résultats

L'assurance Qualité doit procéder à l'évaluation des résultats le plutôt possible après la réception des analyses effectuées et vérifiées au niveau du Laboratoire.

La revue du dossier d'analyse est établie de la même façon que celle du dossier d'analyse d'un lot routine [20].

➤ Analyse des tendances :

Une analyse de la tendance doit être faite en relation avec les limites de spécification de l'étude de stabilité ainsi qu'une variation analytique significative ou alors envisageable. Si possible, la tendance pourrait être comparée avec celle d'un lot déjà étudié.

➤ **Gestion des résultats OOT et de leurs récurrences :**

Dans le cas de l'enregistrement d'une déviation significative de la tendance des résultats du paramètre étudié, le département qualité doit préparer un rapport de non conformité et si nécessaire demander à refaire le test, considérer d'autres actions comme à titre exemple des points d'analyses ou lots supplémentaires. Ceci dit, l'investigation rentrant dans le cadre de cette OOT doit s'effectuer de la même façon que celle d'une OOS [22].

Par ailleurs, une invalidité du résultat ayant provoqué l'OOT pourrait être remplacé par un autre résultat suite à un re-test/remplacement à condition que le re-test ou remplacement doivent se faire selon les exigences en termes de temps d'analyse.

6.9. Finalisation de l'étude de stabilité [20]

À l'accomplissement d'une quelconque étude, les échantillons restants de l'étude de stabilité doivent être traités comme déchets pharmaceutiques. Dans le cas de l'établissement d'un quelconque rapport selon ce qui est indiqué dans le protocole initial ou alors l'instruction dédiée à la gestion des études de stabilité, ce dernier rapport doit être effectué selon la référence [23].

Les principes de la gestion des risques sont utilisés efficacement dans de nombreux domaines d'activité et gouvernement, y compris les finances, l'assurance, la sécurité, la santé publique, l'industrie pharmaceutique et par les organismes qui régissent ces secteurs. Bien qu'aujourd'hui il existe quelques exemples de l'utilisation de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique, ils sont limités et ne représentent pas la totalité des contributions que le management du risque a à offrir. En outre, l'importance du management qualité a été reconnu dans l'industrie pharmaceutique ainsi le management du risque qualité au sein même du SMQ devient un outil à la fois indissociable et fondamental afin de garantir le design qualité que nous devrions mais voudrions également en implémenté en tenant compte du besoin du processus opérationnel, des exigences réglementaires voir Standards internationaux sans oublier celles du produit le tout clairement décrit dans le système qualité mis en place[16].

1. L'objectif de la gestion du risque qualité

La gestion des risques qualité (QRM) est un processus de gestion de la qualité et s'applique aux risques qui peuvent affecter la sécurité des patients et la qualité des produits (identité, la force, la pureté, ou l'activité du produit) dans le cycle de vie du produit [17].

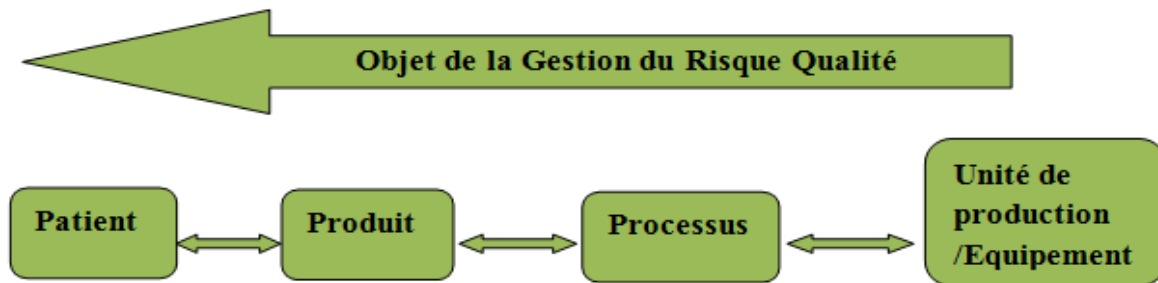


Figure N° 4 : Objectif de la gestion du risque qualité

Le processus de QRM doit toujours assurer la sécurité des patients et la qualité des produits mis au point [17].

2. Domaine d'application

La gestion des risques qualités doit être appliquée tout au long du cycle de vie du produit aux processus suivants [17]:

- Développement
- Fabrication
- Inspection

- Conditionnement
- Stockage
- Distribution

En outre, la gestion du risque qualité est applicable aux processus suivants:

- Conception
- Validation / qualification
- Poursuite des activités du processus de vérification
- La gestion des matières premières et des excipients
- Maitrise des changements
- Activités d'amélioration continue
- Audit

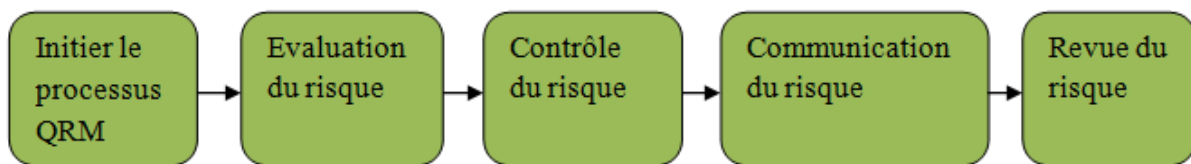


Figure N° 5 : Flux du processus QRM [17]

3. Gestion du risque qualité processus générale

La gestion du risque qualité est un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et l'examen des risques pour la qualité du produit à travers son cycle de vie. L'approche systématique est cruciale pour le succès d'un processus donné.

Deux principes fondamentaux de QRM sont les suivants [16]:

- L'évaluation du risque pour la qualité doit être fondée sur des données scientifiques démontrant un lien vers la protection du patient.
- Le niveau d'effort, la formalité et la documentation du processus QRM doivent correspondre au niveau de risque.

Remarque :

Le processus de QRM doit s'assurer que les risques sont éliminés, atténués ou contrôlés par la conception, le système de gestion de la qualité, ou l'introduction d'obstacles à travers la stratégie de contrôle ou par l'obtention d'un niveau de risque résiduel acceptable[18].

La figure suivante résume les différentes étapes pour la réalisation d'un QRM [16].

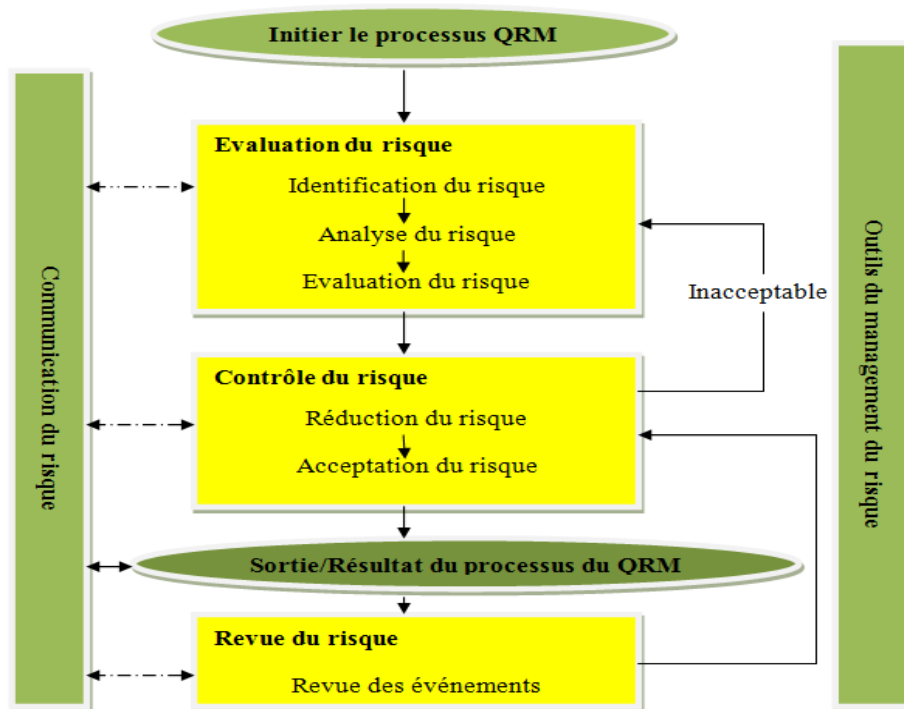


Figure 6 : Organigramme du management du risque qualité QRM[16]

4. Les différentes étapes de La gestion des risques qualité

4.1.

Initiation du processus QRM

La gestion des risques qualités doit inclure un processus systématique mis en œuvre afin de faciliter et améliorer la démarche [16].

4.2.

Evaluation du risque (Risk Assessment)

➤ Identification du risque

Identifier le risque ainsi que les conséquences possible qu'il peut engendrer.

➤ Analyse du risque

C'est une estimation du risque par un processus quantitative ou qualitative de la probabilité de l'occurrence et de la sévérité du risque, et parfois la détection du risque est aussi incluse.

Deux exemples de méthodes d'analyse du risque sont à proposer [16].

✚ Évaluation de l'impact du risque sur les paramètres dans le procédé AQC

Le procédé AQC nous permet d'évaluer l'impact du risque qualité sur les différents paramètres à évaluer en définissant leur degré de criticité par apport au risque, et cela en combinant entre l'impact et la sévérité du risque sur les différents paramètres à étudier,

L'objectif de l'indice : Sévérité / impact des paramètres du procédé consiste à identifier les paramètres du processus potentiellement critiques et critiques [17].

5	0	5	10	15
4	0	4	8	12
3	0	3	6	9
2	0	2	4	6
1	0	1	2	3
Severity Impact	0	1	2	3

Figure N°7 : Matrice 1«Evaluation de l'impact sur les paramètres dans le procédé AQC» [17].

Le tableau suivant nous donne la définition des 5 degré de sévérité [17]:

Tableau III : Degré de sévérité du risque [17]

Sévérité	Définition
5	Effets indésirables graves avec évolution fatale.
4	Effets indésirables graves sans évolution fatale.
3	Pas d'effets indésirables graves.
2	Malaise ou perte de fonctionnalité ou de la qualité.
1	Insatisfaction des attentes de la qualité.

Le tableau suivant nous donne la définition des 5 degré d'impact [17] :

Tableau IV : L'impact du risque sur les paramètres [17]

Impact	Degré d'impact	Description
0	Pas d'influence sur l'AQC	L'AQC n'est pas affecté
1	Une influence minimale mais prouvée sur l'AQC	L'AQC peut être affecté
2	Une vraie influence sur l'AQC	AQC est affecté et peut être corrigé (immédiatement ou à une étape ultérieure du procédé)
3	Une forte influence sur l'AQC	AQC est affectée de manière irréversible

Le tableau suivant nous indique la façon d'évaluer la criticité des paramètres par le procédé AQC [17].

Tableau V : Évaluation de l'impact sur les paramètres dans le procédé de l'AQC [17]

Numéro S / I	Valeur de criticité C	Criticité du paramètre
0-2	0	Pas de criticité
3-4	1	Potentiellement critique
5-6	2	Potentiellement critique
8-9	3	Critique
10-12	4	Critique
15	5	Critique

✚ Evaluation du risque par la grille de priorité du risque

5	5	10	15	20	25	30	40	45	50	60	75	80	100	125
4	4	8	12	16	20	24	32	36	40	48	60	64	80	100
3	3	6	9	12	15	18	24	27	30	36	45	48	60	75
2	2	4	6	8	10	12	16	18	20	24	30	32	40	50
1	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	15	16	20	25
S _{OD}	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	15	16	20	25
OD combinatoire	T1	T2 Z1	T3 F1	T4 F1 Z2	T5 F1	T3 F2	T4 F2	F3	T5 F2	F4 F3	F5 F3	F4	F5 F4	F5

Figure N°8 : Matrice II «Grille de priorité du risque en utilisant RPN (Sévérité. Occurrence • Détection) [17].

Le tableau suivant nous donne la définition des 5 niveaux d'occurrence [17] :

Tableau VI : Degré de l'occurrence du risque [17]

Occurrence	Définition
5	Fréquente
4	Régulière
3	Occasionnelle
2	Rare
1	Improbable

Le tableau suivant nous donne la définition des 5 niveaux de détection [17] :

Tableau VII : Degré de détection du risque [17]

Détection	Définition
5	Pas de détection
4	Détection limitée
3	Détection modérée
2	Détection élevée
1	100% de détection

La grille de priorité de risque illustre les différentes valeurs de numéros de priorité de risque, RPN, comme des multiplications de sévérité d'occurrence et de détection.

Les critères d'acceptation des risques, peuvent être définis en utilisant la grille de priorité de risque avec les règles suivantes [17]:

- **La zone rouge:** Les risques avec des valeurs RPN ≥ 30 sont inacceptables.
- **La zone jaune:** C'est aussi bas que raisonnablement possible, inclut les valeurs RPN= 12-27 et 5-10, parce que la sévérité est de 5.
- **La zone verte:** Le risque est à un niveau acceptable. RPN valeurs ≤ 10 et les risques avec S = 4 ne sont acceptées que lorsque l'occurrence est improbable ou rare, et la détection est élevée (D = 2) ou 100% (D = 1).

➤ **Evaluation du risque**

Considère la force de l'évidence des 03 questions fondamentales de l'évaluation du risque :

Ce qui pourrait mal se passer ?

Quelle est la probabilité qu'il y'aura un dommage ?

Quelles sont les conséquences ? [16]

4.3.

Contrôle du risque (Risk Control)

L'objectif de maîtrise des risques est d'éliminer ou de réduire le risque à un niveau acceptable. Le contrôle des risques inclut également la prise de décision afin de réduire, transférer et / ou accepter des risques [16].

Le contrôle des risques doit porter sur les questions suivantes:

- Le risque est supérieur à un niveau acceptable?
- Que peut-on faire pour éliminer ou réduire les risques?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources?
- Des risques nouveaux sont introduits à la suite des risques identifiés étant contrôlé?

Le contrôle des risques peut être atteint par:

- La suppression du risque (re-conception du produit ou du processus de production).

- Atténuer le risque (diminution du taux de survenue ou d'introduire des contrôles afin de détecter les situations de défaillance potentiels, par exemple les dispositifs de protection).
- Accepter le risque (lorsque le risque est conforme aux critères accepter).

4.4. Communication des risques (Risk Communication)

Les résultats du processus de QRM doivent être communiqués et documentés. La communication peut avoir lieu à n'importe quelle étape du processus de gestion des risques, sous la responsabilité du propriétaire.

Le but du rapport du QRM est d'informer les parties prenantes sur les résultats de l'évaluation des risques et les décisions prises en matière de contrôle des risques [16].

4.5. Revue des risques (Risk reviewer)

Le processus propriétaire / gestionnaire de projet doit revoir régulièrement le QRM et assurer le maintien de son activité tout au long du cycle de vie du produit [16].

1. Définition de la stabilité d'un médicament

« Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité » [19].

2. Objectifs des études de stabilité

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits[19].

La figure ci-dessous illustre comment une étude de stabilité réalisée sur un nombre connu d'échantillons choisis parmi quelques lots serait utilisée pour l'étude [20].

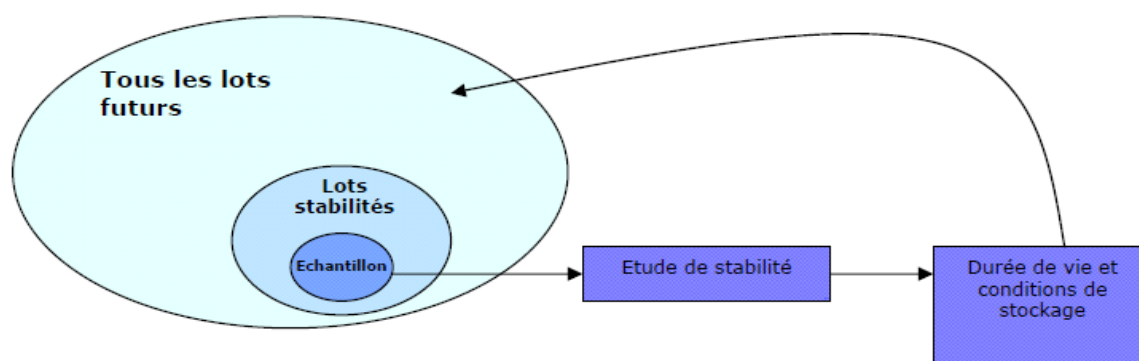


Figure N° 9: Etude de stabilité [20].

Il est important que toutes les étapes rentrant dans le cadre de la gestion et le suivi des échantillons et des données de stabilité soient effectuées de façon convenable de sorte que les conclusions tirées de l'étude soient parfaitement représentatives des lots étudiés, et donc applicables pour les lots futurs. Ceci serait accompli par la garantie des points suivants [20]:

- Utilisation d'un échantillon représentatif du lot utilisé.
- L'étude est réalisée suivant un mode opératoire défini au niveau d'un protocole ou alors dans une instruction applicable.
- Les résultats d'analyses sont représentatifs du temps d'analyse de l'étude.
- L'identité et la traçabilité des échantillons seront maintenues durant la durée totale de l'étude depuis leur acheminement jusqu'à leur destruction.

- Toute la documentation doit être disponible afin de prouver la conformité de l'étude à ces points évoqués ci-dessus.

3. Les cas où les études de stabilité des médicaments (produit fini) sont exigées [19]

- Médicament nouveau,
- Modifications qualitatives ou quantitatives de la composition
- Modification du conditionnement primaire
- Changement du site de fabrication
- Confirmation de la durée de validité et des conditions de stockage annoncées,
- Prolongation de la durée de validité du produit.

Suivant les points cités ci-dessus on peut distinguer différents cas d'étude de stabilité :

✚ **Les études de stabilités de validation** : deux types sont étudiés, la lente durant toute la durée de vie du produit et l'accélérée, à noter que le produit peut être mis sur le marché dès que les résultats de l'accélérée sont obtenues.

✚ **Les études de stabilités des produits commercialisés [21]** :

- La continue (lente), une fois que le produit à été mis sur le marché, un lot par an choisi au hasard doit faire l'objet d'une étude de stabilité à long terme durant toute la durée de vie du produit.
- Etude de stabilité initiée par des non-conformités qui ont potentiellement un impact sur la stabilité du produit.
- Etude de stabilité initiée par des changements (taille du lot, conditionnement primaire, le processus de fabrication, le site de fabrication, les conditions de stockage...etc.)

4. Types d'études de stabilité

4.1. Etude de stabilité à long terme

Les études de stabilité sous des conditions de stockage recommandées pour la période d'attente ou la durée de conservation du proposée (ou approuvé) pour l'étiquetage [19].

4.2. Etude de stabilité intermédiaire

Les études de stabilité intermédiaire sont celles réalisées à 30°C/65% RH et conçues pour augmenter modérément la vitesse de dégradation chimique ou de changement physiques pour

les substances médicamenteuses ou des produits médicamenteux destinés à être stockés à long terme à 25 ° C [19].

4.3. Etude de stabilité accélérée

Les études accélérées sont conçues pour augmenter la vitesse de dégradation chimique ou de changement physique d'une substance médicamenteuse ou de produit médicamenteux en utilisant les conditions de stockage extrême dans le cadre des études de stabilité formelles[19].

5. Condition de stockage et fréquences des analyses

Les conditions de stockage ainsi que les fréquences des analyses des études de stabilités sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau N° VIII : Conditions de stockage et fréquences des analyses.

Type d'étude de stabilité	Condition de stockage	Fréquences des analyses
Etude à long terme	25°C±2°C/60%HR±5%HR où 30°C±2°C/65%HR±5%HR	1ère année chaque 3 mois : 0, 3, 6, 9, 12 mois. 2ème année chaque 6 mois : 12, 18, 24 mois. Au-delà annuellement : 24, 36, 48, 60 mois.
Etude intermédiaire	30°C±2°C/65%HR±5%HR	Un minimum de 4 points : 0, 6, 9, 12 mois.
Etude accéléré	40°C±2°C/75%HR±5%HR.	Un minimum de 3 point : 0, 3, 6 mois.

Remarque : si l'étude à long terme est réalisée à 30°C±2°C/65%HR±5%HR, cela annule l'étude intermédiaire.

6. Gestion des études de stabilité au niveau du site NNAPP

La Figure ci-dessous représente un Flowchart de la gestion de l'étude de stabilité avec les différents chapitres couvrant le sujet au niveau de l'instruction : «gestion des échantillons et données de stabilité», au niveau du site NNAPP [20].



Figure N°10 : Flowchart de la gestion de l'étude de stabilité au niveau du site NNAPP

6.2. Planification de l'étude de stabilité

Pour n'importe quel type d'étude de stabilité un plan de prélèvement des échantillons pour stabilité est élaboré en tenant compte du point de lancement T0 comme étant la date de mise en enceinte climatique et en additionnant mois par mois à ce point de lancement afin de fixer la date du prochain contrôle. Le plan de prélèvement doit faire l'objet d'une vérification par une deuxième personne avant son application et sera documenté au niveau du protocole dédié à l'étude de stabilité [20].

6.3. Prélèvement des échantillons d'étude de stabilité

- Le prélèvement doit être exécuté de façon à ce que les échantillons soient représentatifs du lot à étudier [20].
- La quantité d'échantillon doit être suffisante (Au total 06 blisters ,02 unités au début, 02 unités au milieu et 02 unités à la fin) pour l'établissement de l'ensemble des analyses programmées en plus d'une quantité réservée exclusivement en cas de besoin d'une quelconques investigation ou alors un re-test [20].

- L'opération elle-même sera effectuée de préférence en ligne de conditionnement par les opérateurs de production qui seront responsables d'étiqueter en partie les blisters prélevés. Le prélèvement doit se faire de façon aléatoire sur l'ensemble du lot conditionné [20].

6.4. Distribution et stockage temporaire des échantillons

La distribution et le stockage temporaire des échantillons sont préconisé au niveau des stations suivantes [20]:

- En production avant distribution au département qualité Sous la responsabilité de l'opérateur de production jusqu'à sa diffusion.
- Au département qualité avant la mise en enceinte climatique Sous la responsabilité du département qualité en charge de l'étude de stabilité jusqu'à la mise en enceinte des échantillons de l'étude de stabilité
- Au département qualité juste avant la distribution des échantillons pour leur analyse au laboratoire de contrôle de la qualité suite à leur prélèvement de l'enceinte climatique
- Au laboratoire de contrôle de la qualité avant la planification de différents contrôles.

6.5. Réception des échantillons et lancement de l'étude de stabilité

- Juste avant le lancement de l'étude de stabilité, vérifier que les échantillons reçus remplissent les conditions décrites dans le protocole ou l'instruction [20].
- Par ailleurs, si l'approbation du résultat d'analyse en routine est utilisée comme étant une date de lancement de l'étude, la date de chaque temps d'analyse ne doit pas différer de la date d'approbation du premier résultat d'analyse T0 de plus de 30 jours calendaires [20].
- Procéder à l'étiquetage des échantillons de préférence individuellement avant leur placement au niveau des enceintes climatiques en y mentionnant les informations citées ci-dessous et en procédant en deux parties : La première partie est réalisée au niveau de la production durant le prélèvement et concerne les points suivants : (Désignation de l'échantillon, Numéro de lot, Date de Fabrication et Péréemption , Visa et date de prélèvement). Alors que la deuxième partie sera effectuée au département qualité juste après la réception des échantillons et l'établissement du plan de prélèvement et de contrôle et juste avant la mise en place de ces échantillons au niveau des enceintes climatiques et couvre les points suivants: (Temps et date

d'analyse , Type d'étude de stabilité , Etiquetage fait : Date et Visa, Etiquette vérifiée : date et Visa) [20].

- Enfin, l'étiquetage doit être revu par une deuxième personne afin de vérifier l'authenticité des informations mentionnées sur l'étiquette, alors que toute l'opération doit être enregistrée afin de documenter l'opération d'étiquetage à travers le renseignement de l'opération dans le logbook dédié à l'enceinte climatique [20].

6.6. Collecte et analyse des échantillons

- Le département qualité en charge des études de stabilité procédera au moment planifié au prélèvement des échantillons de l'enceinte climatique et à leur distribution pour effectuer leur analyse [20].
- Pour les études de stabilité à long terme, les échantillons ne doivent pas être collectés 5 jours calendaires avant la date initialement planifiée [20].
- Pour les études accélérées et intermédiaire, l'échantillon peut être prélevé avec un écart de ± 2 jours calendaires de la date initialement planifiée [20].
- Après finalisation de l'ensemble des tests sur les échantillons prélevés pour l'étude, l'ensemble des résultats des tests doit être revues au niveau du laboratoire avant d'être envoyer à l'AQ pour leur revue et évaluation finale avant leur approbation finale [20].

6.7. Déviations des limites de spécifications de stabilité

Si les limites de spécification de stabilité sont dépassées il faut suivre l'instruction Investigation of out of spécification (OOS), [22] ainsi on peut avoir la possibilité de remplacé le résultat d'une OOS invalidé par un autre résultat suite à un re-test/remplacement à condition que le re-test ou remplacement doivent se faire selon les exigences en terme de temps d'analyse.

6.8. Evaluation des résultats

L'assurance Qualité doit procéder à l'évaluation des résultats le plutôt possible après la réception des analyses effectuées et vérifiées au niveau du Laboratoire.

La revue du dossier d'analyse est établie de la même façon que celle du dossier d'analyse d'un lot routine [20].

➤ **Analyse des tendances :**

Une analyse de la tendance doit être faite en relation avec les limites de spécification de l'étude de stabilité ainsi qu'une variation analytique significative ou alors envisageable. Si possible, la tendance pourrait être comparée avec celle d'un lot déjà étudié.

➤ **Gestion des résultats OOT et de leurs récurrences :**

Dans le cas de l'enregistrement d'une déviation significative de la tendance des résultats du paramètre étudié, le département qualité doit préparer un rapport de non conformité et si nécessaire demander à refaire le test, considérer d'autres actions comme à titre exemple des points d'analyses ou lots supplémentaires. Ceci dit, l'investigation rentrant dans le cadre de cette OOT doit s'effectuer de la même façon que celle d'une OOS [22].

Par ailleurs, une invalidité du résultat ayant provoqué l'OOT pourrait être remplacé par un autre résultat suite à un re-test/remplacement à condition que le re-test ou remplacement doivent se faire selon les exigences en termes de temps d'analyse.

6.9. Finalisation de l'étude de stabilité [20]

À l'accomplissement d'une quelconque étude, les échantillons restants de l'étude de stabilité doivent être traités comme déchets pharmaceutiques. Dans le cas de l'établissement d'un quelconque rapport selon ce qui est indiqué dans le protocole initial ou alors l'instruction dédiée à la gestion des études de stabilité, ce dernier rapport doit être effectué selon la référence [23].

1. Projet d'étude d'impact de la chaleur sur la qualité du produit fini, durant son conditionnement primaire

1.1. Objectif du projet

Au cours du processus de conditionnement primaire, au niveau de la station de scellage les arrêts de la blistereuse peuvent exposer le produit fini à des températures qui peuvent varier entre 150 et 180 ° C, Si un arrêt dépasse une minute, le pas de trois blisters ci-dessous la station de scellage est éjecté automatiquement, et considéré comme un déchet pharmaceutique.

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact de la chaleur sur la qualité du produit fini durant l'opération de scellage afin de réduire les déchets des blisters surchauffés, mais aussi valider plus d'un «reprocessing».

Dans le cadre de cette étude nous avons opter pour le design suivant:

Tableau N°IX : Design de l'étude

Produit, Numéro de lot	Paramètres variés		
Metformine 850 mg, N° de lot: X	Température C°	Temps d'exposition Min	Nomdre de reintroductions
échantillon 1(1min/1passage)	180	1	1
échantillon 2(1min/2passages)			2
échantillon 3(1min/3passages)			3
échantillon 4(2min/1passage)	180	2	1
échantillon 5(2min/2passages)			2
échantillon 6(2min/3passages)			3
échantillon 7(5min/1passage)	180	5	1
échantillon 8(5min/2passages)			2
échantillon 9(5min/3passages)			3

Les tests à réaliser pour cette étude seront effectués avec un seul lot: X de Metformine 850mg.

On obtient ainsi 09 échantillons qui seront soumis à une étude de stabilité accélérée ACS après un contrôle à T0, Au total 27 tests de de produit fini serrons réalisés à un des temps: T1,T3,et T6.

1.2. Protocole d'étude de stabilité :

L'étude de stabilité à réaliser recouvre celle des tests accélérés pour les préparations pharmaceutiques.

Les conditions de stockage de cette étude de stabilité accélérée sont établies selon la classification de la zone climatique III, comme suit:

40 ° C et 75% d'humidité relative.

Pour le programme de stabilité accélérée ACS, les différents tests à réaliser (en T0, T1, T3, T6) sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau N°X : Programme d'étude de stabilité accéléré ACS

Etude de l'impact de la chaleur sur la qualité du produit fini lors du conditionnement primaire, le programme de stabilité pour des tests accélérés de préparation pharmaceutique.						
Produit	Metformine 850mg					
Numero de lot	X					
Lancement de l'étude	02-Avril-2012					
Durée de stockage des échantillons en mois			T0	T1	T3	T6
Condition de stockage			ACS			
Tests		Limites				
Aspect	Comprimés pelliculés blanchâtres à jaunâtres, corps convexe, diamètre 13 mm avec cassure au milieu d'une face.		+	+	+	+
Perte à la dessiccation	A reporter		+	+	+	+
Substance apparentés			+	+	+	+
▪ Dicyanamide	≤ 0,02%					
▪ Autre impurés	≤ 0,1%.					
▪ Total totale	≤ 1,0%.					
Dosage de la Metformine HCl	807.5 à 892.5 mg/comprimé		+	+	+	+
Test de dissolution	≤ 45 min		+	+	+	+
Pureté microbienne TVC:			+	0	0	0
▪ Bacteries	≤ 1000cfu/g					
▪ Champignons	≤ 100 cfu/g					

1.3. Protocol de prélèvement des échantillons pour stabilité :

Les performances des tests seront effectuées en trois étapes en fonction de la durée d'exposition ci-dessous la station de scellage et chaque étape est constituée de trois reprocessing.

Etape 01: Le temps d'exposition de 01 minute

- Premier passage: Obtenu à partir de 13 pas de 03 blisters chacun (39 blisters) qui passent sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 01 minutes.

A la fin de l'éjection de la totalité des blisters(39), un échantillon de 13 blisters sera le premier échantillon 1min/1passage.

- Deuxième passage: On déblastère les 26 blisters restant et on les fait repassé une deuxième fois sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 01 minutes.

A la fin de l'éjection de la totalité des blisters (26), un échantillon de 13 blisters sera le deuxième échantillon 1min/2passages.

- Troisième passage: On déblastère les 13 blisters restant et on les fait repassé sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 01 minutes.

A l'éjection de la totalité des blisters (13), un échantillon de 13 blisters sera le troisième échantillon 1min/3passages.

Etape 02: Le temps d'exposition de 02 minutes

- Première passage: Obtenu à partir de 13 pas de 03 blisters chacun (39 blisters) qui passent sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 02 minutes.

A la fin de l'éjection de la totalité des blisters (39), un échantillon de 13 blisters sera le premier échantillon 2min/1passage.

- Deuxième passage: On déblastère les 26 blisters restant et on les fait repassé une deuxième fois sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin

que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 02 minutes.

A la fin de l'éjection de la totalité des blisters (26), un échantillon de 13 blisters sera le deuxième échantillon 2min/2passages.

- Troisième passage: On déblastère les 13 échantillons restant et on les fait repassé sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 02 minutes.

A l'éjection de la totalité des blisters (13), un échantillon de 13 blisters sera le troisième échantillon 2min/3passages.

Etape 03: Le temps d'exposition de 05 minutes

- Première passage: Obtenu à partir de 14 pas de 03 blisters chacun (41blisters) qui passent sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 05 minutes.

A la fin de l'éjection de la totalité des blisters(39), un échantillon de 13 blisters sera le premier échantillon 5min/1passage.

- Deuxième passage: On déblastère les 28 blisters restant et on les fait repassé une deuxième fois sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 05 minutes.

A la fin de l'éjection de la totalité des blisters (28), un échantillon de 13 blisters sera le deuxième échantillon 5min/2passages.

- Troisième passage: On déblastère les 15 échantillons restant et on les fait repassé sous la station de scellage, puis on arrête la machine pas par pas afin que chaque pas de blister soit exposé à une température de scellage de 180 ° C pendant 05 minutes.

A l'éjection de la totalité des blisters (15), un échantillon de 15 blisters sera le troisième échantillon 5min/3passages.

1.4. Etude de la gestion du risque qualité sur le projet

Contenu le risque de température rencontré au niveau de la station de scellage durant le conditionnement primaire des comprimés Metformine, produit fini et tenant compte du chapitre 09 des Bonnes pratiques de fabrication, une étude QRM est exigée ceci afin d'évaluer le risque qualité (Température). A ce niveau la question qui se pose est-ce que la température de scellage qui présente un risque potentiel sur la qualité du produit fini pourrait l'impacté significativement ? D'autre part l'intérêt cette étude réside dans la réduction des déchets pharmaceutique, par la démonstration voir la documentation de la possibilité de «reprocessing» sous la plaque de scellage de plus d'une fois. Les enjeux de ce projet sont financiers, gain d'argent par la réduction de déchets pharmaceutiques, sans oublier ceux environnementaux et cela bien entendue sans qu'il y est un impact sur la qualité du produit fini.

1.4.1. Evaluation du risque (risk assessment)

Identification du risque

Le risque se défini par la combinaison de la probabilité de survenance d'un dommage et de sa gravité.

Dans notre étude la température de scellage est un paramètre critique sur la qualité du produit fini, c'est un risque qualité lié aux points suivant :

- Pureté et stabilité du produit (dégradation du produit et apparition d'impuretés).
- Aspect du produit.

Analyse du risque

Pureté et stabilité du produit : effectivement la température de scellage peut avoir un risque sur la dégradation du produit ainsi l'apparition d'impuretés comme la DCDA (Imputée connu de la Metformine HCl) suite à la dégradation de la Metformine HCl (principe actif) qui pourrait impliquer la baisse de la teneur en principe actif se qui touche à la qualité du produit.

Aspect du produit : La température de scellage peut aussi toucher à l'aspect des comprimés qui peuvent changer de couleur au fil du temps.

✓ **Évaluation de l'impact du risque sur les paramètres dans le procédé AQC**

Le procédé AQC nous permet d'évaluer l'impact du risque qualité sur les différents paramètres à évaluer en définition leur degré de criticité par apport au risque, et cela en combinant entre l'impact et la sévérité du risque sur les différents paramètres à étudier,

l'objectif de l'indice : Sévérité / impact des paramètres du procédé consiste à identifier les paramètres du processus potentiellement critiques et critiques.

Risque : température de scellage.

Les paramètres à évaluer : Aspect, Perte à la dessiccation, Dissolution, Dosage, Impuretés.

Interprétation :

Le tableau suivant montre le degré d'évaluation de la criticité de chaque paramètre après leur avoir attribués des degrés de sévérité et d'impact selon les définitions données dans le chapitre III, de la partie théorique.

Tableau N° XI : Attribution du degré de sévérité et du degré d'impact aux paramètres suivants :

Paramètres	Sévérité	Impact	S/I	Valeur de C	Criticité du paramètre
Perte à la dessiccation	1	1	1	0	Pas de criticité
Dissolution	1	1	1	0	Pas de criticité
Aspect	2	2	4	1	Potentiellement critique
Dosage	3	2	6	2	Potentiellement critique
Impureté	4	3	12	4	critique

✓ **Evaluation du risque par la grille de priorité du risque**

Interprétation

Le tableau suivant indique le degré d'évaluation de la criticité de chaque paramètre après leur avoir attribués des degrés de sévérité et d'occurrence et de détection selon les définitions données dans le chapitre III, de la partie théorique.

Tableau N° XII : Attribution du degré d'occurrence et de détection aux paramètres suivants :

Paramètres	Sévérité S	Occurrence O	DéTECTABILITÉ D	Valeur du RNP	Criticité du paramètre
Dissolution	1	1	5	5	Acceptable
Perte à la dessiccation	1	2	4	8	Acceptable
Aspect	2	2	4	16	Aussi bas que raisonnablement possible
Dosage	3	3	3	27	Aussi bas que raisonnablement possible
Impureté	4	4	2	32	Inacceptable

Evaluation du risque

Après avoir identifié et l'analysé le risque de la température sur la qualité du produit fini, on procédera maintenant à son évaluation en tenant compte des résultats de son analyse, on essayant de répondre aux 03 questions fondamentales de l'évaluation du risque [16]:

- ✓ Ce qui pourrait mal se passer ?
- ✓ Quelle est la probabilité qu'il y'aura un dommage ?
- ✓ Quelles sont les conséquences ?

Pour la première question :

La température de scellage peut avoir un impact sur la qualité du produit qui risque de le dégradé et de lui faire perde ainsi son effet thérapeutique, et sur sa durée de vie.

Pour la deuxième question :

Vue les résultats de l'analyse du risque (par les Méthodes AQC et RPN) la probabilité qu'une atteinte à la qualité se produise est moyenne, car le risque sur les paramètres Dissolution, Perte à la dessiccation n'est pas critique (risque acceptable), pour l'Aspect et le Dosage il est

potentiellement critique (risque relativement acceptable), sauf les impuretés qui présentent un risque critique (risque inacceptable).

Pour la troisième question :

Les conséquences d'une atteinte sur la qualité du produit touchent directement à la santé des patients, par la perte de l'effet thérapeutique du produit ou à l'apparition d'effets indésirables allant de modérés à graves.

- Pour conclure on peut estimer notre risque qualitativement, en le qualifiant d'un risque moyen ou relatif.

1.4.2. Contrôle du risque (risk control)

Pour vérifier les hypothèses citées ci-dessus, les échantillons prélevés comme décrit précédemment seront placés en enceintes climatiques et stressés à travers une étude de stabilité accélérée, pour une période de 06 mois, à chaque station, la qualité du produit sera analysé au sein du laboratoire afin d'évaluer l'impact de ces modifications dans le processus sur la stabilité du produit et par la même occasion sur sa durée de vie et sa qualité intrinsèque. Ceci afin d'évaluer réellement la criticité du risque, en effet si tous les tests s'avèrent conformes on aura prouvé que le risque est éliminé, ou contrôlé en essayant de le réduire à un niveau acceptable par un contrôle en amont ou en aval du procédé.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Matériels

Matières premières et réactifs

- Metformine 850 mg produit fini
- Dihydrogenophosphate de Potassium KH_2PO_4 .
- Dihydrogenophosphate d'Ammonium $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$.
- Acide phosphorique H_3PO_4 .
- Solution tampon pH 2, 4, 7, 10.
- Standards : Metformine HCl (Titre : 100.4), Mélatmine (Titre : 99.8), Dicyandiamide (Titre : 99.9).
- Eau purifié et ultra purifié.

Verreries et autres

- Béchets, 20ml, 200ml, 1000ml.
- Fioles, 20ml, 50ml, 100ml, 200ml, 1000ml.
- Erlenmeyers, 5000ml.

- Pipette graduée 5ml.
- Eprouvettes 1000ml, 2000ml.
- Mortiers en verre.
- Vials.
- Spatules vibrantes.
- Barreaux magnétiques.
- Micropipettes 10-100µl.
- Embouts pour micropipette 10-100µl.
- Seringues 5ml.
- Acrodisque LC, 045µm PVDF (Polyvinylidene Difluoride).
- Filtre GHP 0.45 µm. 47mm Ø.
- Filtre GF/D, 25mmØ.
- Poires.
- Coupelles.
- Pissettes pour eau.
- Flacons en plastique.
- Pipettes en plastique pour ajustement.
- Papier.
- Parafilm.
- Gants et lunettes pour sécurité.

2.2. Equipements

- Agitateur magnétique chauffant
Classe : A.
- Bain Ultrasons Fisher Bioblock
Classe : A.
- Incubateur U/V B200 Memmert
Classe : B.
- Pompe à vide et compresseurs à membrane Fisher Bioblok
Classe : A.
- Ph mètre /Conductimètre Mettler Toledo.
Classe : B.

- Balance analytique Excellence Plus XP 205 DR/M.

Classe : B.



Figure N°11 : Balance analytique Excellence Plus XP 205 DR/M

- Dessiccateur Halogène Mettler Toledo HR 83

Classe : B.

- Spectrophotomètre UV/Visible Lambda 35 Perkin Elmer

Classe : C.

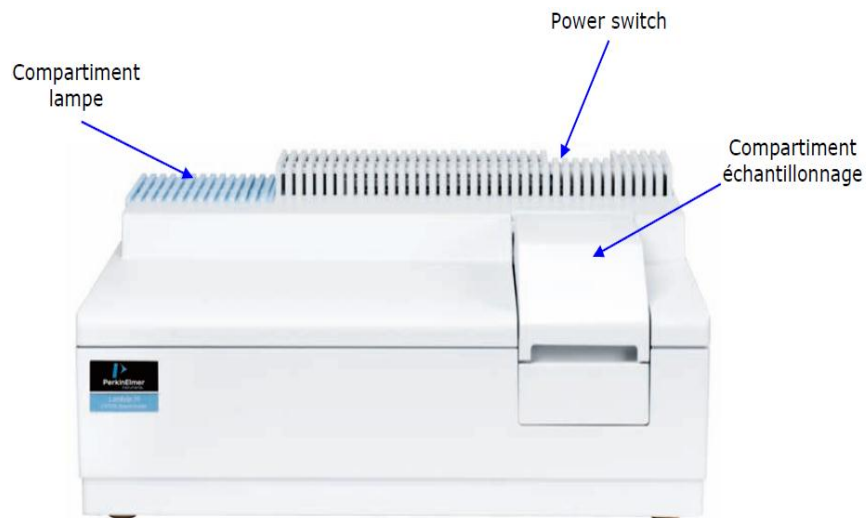


Figure N° 12 : Spectrophotomètre UV/Visible Lambda 35 Perkin Elmer

- Dissolutest Sotax AT 7 Smart avec la pompe péristaltique, piloté par le logiciel Winsotax.

Classe : C.

- Chaîne HPLC Waters Alliance avec le détecteur 2487 (Ultraviolet/Visible) piloté par le logiciel Empower2

Classe : C.

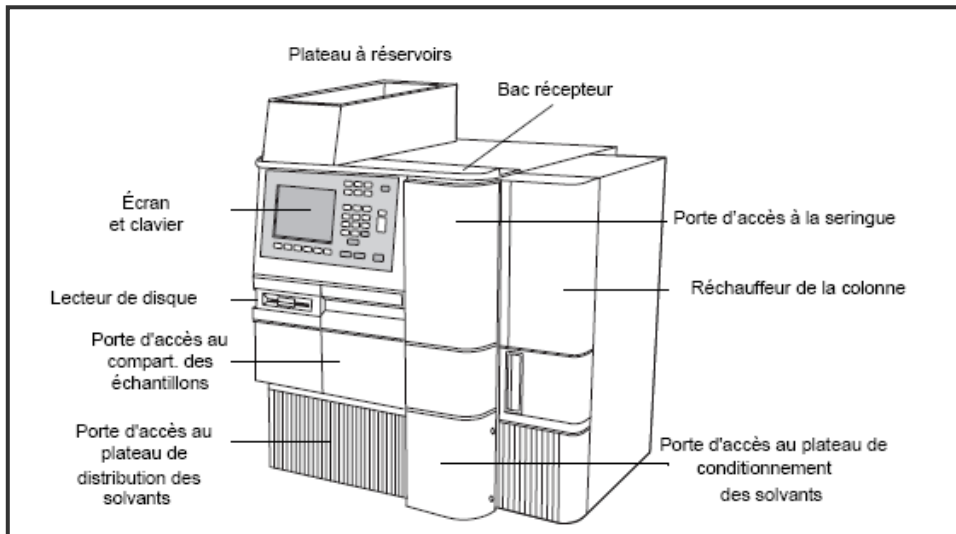


Figure N°13 : HPLC Alliance Waters

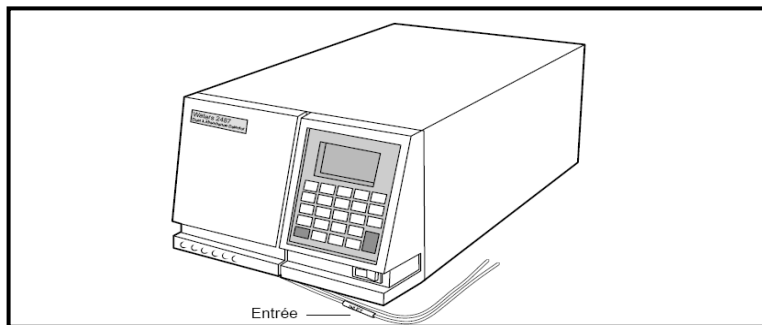


Figure N°14 : Détecteur Waters 2487 à double longueur d'onde.

2.3. Méthodes

✚ Préparation des solutions tampons pH 3.00 et 6.80

✓ Pour la solution tampon pH 6.80

Peser 34 g de KH_2PO_4 dans un bécher de 200ml compléter jusqu'à 150ml avec l'eau purifié, placer un barreau magnétique et mettre sous agitation jusqu'à dissolution complète.

Peser 4.7g de NaOH dans un bécher de 100ml compléter jusqu'à 80ml avec l'eau purifié, placer dans l'ultrason pendant 10 min.

Mélanger les deux solutions préparées précédemment dans 5 litres d'eau purifié dans un erlenmeyer de 5litre, et passer à la lecture du pH.

Mélanger chaque deux solution de 5 litres de pH 6.8, pour obtenir 10 litres de solution tampon pH 6.8.

✓ Pour la solution tampon pH 3.00

Peser 34 g de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ dans un bécher de 200ml compléter jusqu'à 150ml avec l'eau ultra purifié, placer un barreau magnétique et mettre sous agitation jusqu'à dissolution complète.

Mélanger la solution préparée précédemment dans 2litres d'eau purifié, et passer à la lecture du pH en l'ajustant à 3.00 avec l'acide phosphorique, enfin filtrer la solution en utilisant un système de filtration avec un filtre GHP 0.45 μm . 47mm Ø.

2.3.1. Méthodes de contrôle de la Metformine 850mg produit fini, étude de stabilité.

2.3.1.1. L'aspect

Identifier l'aspect du corps des comprimés ensuite la couleur de la Metformine 850mg, produit fini, par rapport à un fond blanc comme référence et mesurer le diamètre des comprimés avec le duromètre.

Critère d'acceptation :

Comprimés pelliculés blanchâtres à jaunâtres, corps convexe, diamètre 13mm avec une cassure au milieu d'une face.

2.3.1.2. Perte à la dessiccation

Mettre respectivement une prise d'essai de 2g ou de 6g de la poudre de la Metformine 850mg produit fini dans le dessiccateur Halogène. La dessiccation de la substance est effectuée à $105^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, jusqu'à masse constante [24].

Calculer la perte à la dessiccation avec la formule suivante :

$$\text{Perte à la dessiccation} = \frac{\text{PEI} - \text{PEF}}{\text{PEI}} \times 100$$

Avec

PEI : Prise d'essai initiale (avant dessiccation).

PEF : Prise d'essai finale (après dessiccation).

Critères d'acceptation : Le résultat est à reporté.

2.3.1.3. Identification par HPLC

Description :

Cette méthode de contrôle est décrite dans la pharmacopée Britannique [25]

L'identification de la Metformine HCl est réalisée par HPLC avec un détecteur UV/Visible sur une colonne polaire de type Nucléosil 10SA avec une phase tamponnée (NH₄H₂PO₄ à 1.7% w/v) à pH 3.0.

Cette analyse permet l'identification de la Metformine HCl dans la Metformine 850mg produit fini par rapport à un étalon ainsi que l'identification et le dosage des substances apparentées.

A : Identification par rapport à un étalon la Metformine HCl.

B : Identification et dosage des substances apparentées.

Conditions opératoires :

HPLC/UV composée d'une :

- Pompe en isocratique débit : 1ml/mn.
- Colonne : Nucleosil 10SA, 4.0X250mm ou similaire.
- Température du four de la colonne : 30°C
- Détecteur : UV à 218nm.
- Phase mobile : tampon 3.00

Mode opératoire

Préparation des solutions

Solution étalon :

Dissoudre 0.500g (0.475-0.525g) de la Metformine HCl (étalon) dans 100ml de phase mobile. Prélever 1ml dans une fiole de 50ml ajusté avec la phase mobile. Diluer 1ml de la solution préparée dans 20ml de phase mobile.

Solution 1 :

Dissoudre 0.545g (0.520-0.570) de la Metformine 850mg produit fini correspondant à 0.500g de Metformine HCl dans 100ml de phase mobile.

Solution 2 :

Dissoudre 20.0mg (19.0-21.0mg) de Dicyandiamide (1-cyanoguanidine) (étalon) dans 100ml d'eau purifiée.

Diluer 1ml de la solution préparée dans 200ml avec la phase mobile.

Solution 3 :

Diluer 1ml de la solution 1 dans 50ml de phase mobile, ensuite prélever 1 ml de cette dernière dans une autre fiole de 20ml et ajuster avec la phase mobile.

Solution 4 :

Dissoudre 10mg (9.5-10.5mg) de la mélamine (étalon) et 5ml de la solution 1 dans 100ml d'eau purifiée.

Diluer 1ml de la solution dans une fiole de 50ml et ajuster avec la phase mobile.

Suitability test :

Injecter 20 μ l de la solution 2. Ajuster la sensibilité du système de manière à ce que la hauteur du pic principal sur le chromatogramme obtenu ne soit pas inférieure ou égale à 50% de l'échelle d'enregistrement.

Injecter 20 μ l de la solution 4. Le test est valide si le facteur de résolution entre les pics respectifs de la mélamine et de la Metformine HCl est au moins égale à 10.

Injecter séparément 20 μ l de la solution 3 et de la solution étalon, pour l'identification de la Metformine HCl.

Injecter séparément 20 μ l des solutions 1, 2 et 3 pour les substances apparentées. Poursuivre l'acquisition jusqu'à deux fois le temps de rétention de la Metformine HCl.

Donc la séquence d'analyse se résume comme suite :

Solution 2 }
 Solution 4 }
 Solution 3 }
 Solution STD }
 Solution 1 }
 Solution 2 }
 Solution 3 }

Critère d'acceptation :

A : Le test est positif si le temps de rétention de la Metformine dans la solution d'échantillon diluée (solution3) est comparable à celui de la Metformine dans la solution étalon.

Ce test est effectué à titre indicatif.

B : Substances apparentées : Le test est valide si :

- Dicyandiamide $\leq 0.02\%$ (w/w)
- Autres impuretés $\leq 0.1\%$ pour chacune (a/a) relative à celle de la Metformine HCl
- Impuretés totales $\leq 1.0\%$ (a/a) relative à celle de la Metformine HCl.

Ne pas tenir compte des impuretés dans le % de surface est inférieur à 0.05% (a/a) relative à la Metformine HCl dans la solution 3.

$$\% \text{ Dicyandiamide} = \frac{S_{\text{DCDA solution 1}}}{S_{\text{DCDA Solution 2}}} \times 0.02 \times C_{\text{Echantillon}} \times C_{\text{Standard}}$$

Tels que :

DCDA : Dicyandiamide.

$S_{\text{DCDA Solution 1}}$: Surface de la DCDA dans la solution 1.

$S_{\text{DCDA Solution 2}}$: Surface de la DCDA dans la solution 2.

$C_{\text{Echantillon}}$: Correction échantillon.

$$C_{\text{Echantillon}} = \frac{\text{Prise d'essai échantillon réelle}}{\text{Prise d'essai échantillon théorique}} .$$

Avec : Prise d'essai échantillon théorique = 545mg.

C_{Standard} : Correction standard (DCDA).

$$C_{\text{Standard}} = \frac{\text{Prise d'essai standard réelle}}{\text{Prise d'essai standard théorique}} \times \frac{T_{\text{std}}}{100}$$

Avec : Prise d'essai standard théorique=20mg.

T_{std}: Titre du standard de la DCDA.

2.3.1.4. Dosage de la Metformine HCl par spectrophotométrie UV

Mode opératoire

Cette méthode de contrôle est décrite dans la pharmacopée Britannique [25]

Solution échantillon

Peser 20 comprimés de la Metformine 850mg produit fini, afin de déterminer le poids moyen des comprimés [26] ensuite broyer les dans un mortier en verre, et garder la poudre obtenu dans une boîte pour prélèvement, cette poudre sera utilisée dans chacun des tests de dosage, identification par HPLC et la perte à la dessiccation, pour le poids moyen des comprimés il sera utilisé uniquement dans le dosage et la dissolution.

Mélanger environ 110mg (105.0mg-115.5mg) de la poudre de la Metformine 850mg dans 70ml d'eau purifiée et agiter pendant 15minutes, ajuster à 100ml avec de l'eau purifiée et filtrer la solution précédemment préparée à travers un filtre de type PVDF (0.45µm).

Diluer 1ml du filtrat avec 100ml d'eau purifiée.

Préparer deux solutions échantillons.

Solution étalon :

Dissoudre 100mg (95.0-105.0mg) de la Metformine HCl (étalon) dans 100ml d'eau purifiée.

Diluer 1ml de la solution préparée dans 100ml d'eau purifiée.

Mesure de l'absorbance :

Déterminer l'absorbance des deux solutions préparées (échantillon et étalon) à 232nm. Utiliser l'air comme référence. Régler le zéro du spectrophotomètre en remplissant la cuve de l'échantillon avec de l'eau purifiée et avec de l'air celle de référence.

Mesurer les absorbances de la solution étalon au début et à la fin des analyses.

La déviation standard relative de l'absorbance de la solution étalon au début et à la fin des analyses doit être inférieure ou égale à 2%.

La séquence de la lecture des absorbance se fait comme suite :

Absorbance de la solution STD, lecture 1. }
 Absorbance de la solution STD, lecture 2. }
 Absorbance de la solution STD, lecture 3. }
 Absorbance de la solution de Metformine 850 mg échantillon 1. }
 Absorbance de la solution de Metformine 850 mg échantillon 2. }
 Absorbance de la solution STD, lecture 4. }
 Absorbance de la solution STD, lecture 5. }

Calculer la teneur de la Metformine 850mg en Metformine HCl avec la formule suivante :

$$\text{mg de Metformine HCl /comprimé} = \frac{A_{\text{échantillon}} \times W_{\text{standard}} \times PM}{A_{\text{standard}} \times W_{\text{échantillon}}} \times \frac{T}{100}$$

Tels que :

$A_{\text{échantillon}}$: Absorbance de la solution échantillon.

A_{standard} : Absorbance de la solution standard.

$W_{\text{échantillon}}$: Prise d'essai de l'échantillon en mg.

W_{standard} : Prise d'essai de l'étalon en mg.

PM : poids moyen du comprimé en mg.

T : Titre de l'étalon.

Critères d'acceptation : La teneur en Metformine HCl est de 807.5-892.5mg /comprimé.

2.3.1.5. Dissolution

Description :

Cette méthode permet de mesurer le temps de dissolution de la Metformine HCl In vitro à partir des comprimés de la Metformine 850mg, produit fini, cette méthode de contrôle est décrite dans la pharmacopée Britannique [25]

Cette analyse est effectuée sur un dissolutest dans une solution tampon de pH=6.8 et la quantification se fait par spectrophotométrie UV à 256nm.

Mode opératoire :

Solution tampon : La solution tampon utilisé dans ce test est celle à pH 6.8.

Conditions opératoires :

Appareil de dissolution : (Appareil à panier) [27] SOTAX ou similaire

Elément agitateur : Constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier en acier inoxydable [27].

Spectrophotomètre UV/Visible : Perkin Elmer, Lambda 35 ou similaire Logiciel : Perkin Elmer UV Winlab/Winsotax

Vitesse : 100 tours par minute

Longueur d'onde : 256nm

Température du bain : 37°C±0.5°C

Milieu : 1000ml du tampon, pH 6.8

Solution étalon :

Dissoudre 850 mg (807.5-892.5mg) de la Metformine HCl (étalon) dans 1000ml de solution tampon pH 6.8.

Détermination du profil de dissolution :

Placer un comprimé dans chaque bac du dissolutest et déterminer le profil de dissolution de 6 comprimés de la Metformine 850mg, produit fini.

Formule de calcul :

Le calcul du % de dissolution est la Teneur (mg de Metformine HCl/comprimé), précédemment démontré dans le test du dosage, multiplier la par le facteur « 100 / 850 », c'est-à-dire :

$$\% \text{ de dissolution} = \text{Teneur (mg de Metformine)} \times (100/850)$$

Critère d'acceptation :

Au minimum 85% de la quantité de la Metformine HCl contenue dans la Metformine 850mg, produit fini est dissoute durant 45minutes.

2.3.1.6. Test de pureté microbienne

Mode opératoire

Le test de pureté microbienne de la Metformine 850mg, produit fini est réalisé selon la pharmacopée européenne [28].

Critère d'acceptation :

Bactéries : ≤ 10³ cfu/g

Champignon : ≤ 10² cfu/g

Ce chapitre présente les résultats expérimentaux obtenus au cours de l'étude de stabilité accéléré, ainsi que les interprétations et discussions portant sur ces résultats.

1. Contrôle de la Metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité à T0

Les résultats des tests à T0, sont ceux du contrôle routinier de la Metformine 850mg, produit fini, réalisé par les techniciens contrôle qualité du laboratoire de contrôle qualité du site NNAPP, les résultats m'ont été communiqués pour interprétation.

1.1. Aspect

Tous les comprimés prélevés pour le contrôle du lot X à T0 sont conformes selon les critères d'acceptation suivants : Comprimés pelliculés blanchâtres à jaunâtres, corps convexe, diamètre 13mm avec une cassure au milieu d'une face.

1.2. Uniformité de masse

Après une pesée statistique des 20 comprimés de Metformine 850mg on obtient les résultats suivants :

Tableau XIII : Uniformité de masse à T0

comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Poids en mg	941.11	947.19	954.52	933.98	931.41	928.96	946.04	941.60	933.73

10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
942.79	940.71	939.38	936.70	939.14	937.86	931.37	939.45	939.33	949.50	922.37

n : nombre de comprimés = 20.

X : poids moyen = 938.857mg, Ce poids moyen sera utilisé pour chacun des tests de dosage et de dissolution à T1, T3, et T6.

Min : 922.37mg.

Max : 954.52mg.

Poids moyen \pm 5% [891.914-985.800] mg, Aucun comprimé ayant un poids qui s'écarte de plus de 5%.

Poids moyen \pm 10% [844.971-1032.743] mg, Aucun comprimé ayant un poids qui s'écarte de plus de 10%. Les résultats sont conformes, test accepté.

1.3. Perte à la dessiccation

Prise d'essai : 1.999g

Perte à la dessiccation : 0.7%.

- 0.7% < 2%, résultat conforme, test accepté.

1.4. Identification par HPLC

- Les pesées en mg :

Prise d'essai de Metformine 850mg = 546.86mg.

Prise d'essai du la Metformine HCl (Standard) =501.09mg.

Prise d'essai de la Dicyandiamide = 20.23mg.

Prise d'essai de la Mélamine = 10.03mg.

- Les résultats obtenus suite à l'injection de la séquence d'analyse sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XIV : Les résultats du test d'identification par HPLC à T0

Résolution : $RS_{\text{Melamine et Metformine HCl}}$	16
Temps de rétention : TR_{STD}	21.757
Temps de rétention : $TR_{\text{Sol 3}}$ (Temps d'acquisition 24min)	21.765
Surface STD	385006
Surface Sol 3 (Temps d'acquisition 24min)	370622
Temps de rétention : $TR_{\text{Sol 3}}$ (Temps d'acquisition 40min)	21.763
0Surface Sol 3 (Temps d'acquisition 40min)	368380
Temps de rétention : TR_{DCDA} dans la sol 2 (Temps d'acquisition 24min)	2.897
Temps de rétention : TR_{DCDA} dans la sol 2 (Temps d'acquisition 40min)	2.894
Surface DCDA dans la sol 2 (Temps d'acquisition 24min)	188290
Surface DCDA dans la sol 2 (Temps d'acquisition 40min)	186805
Surface DCDA dans la sol 1 (Temps d'acquisition 40min)	54765

Interprétation :

Test A : identification de la Metformine 850mg par rapport à la substance de référence :

Le test est positif car le TR de la Metformine échantillon est comparable au TR de la Metformine étalon, ($TR_{\text{Sol 3}} = 21.765 \approx TR_{\text{STD}}=21.757$). Résultat conforme.

Test B : identification et dosage des substances apparentées :

$$\% \text{ Dicyandiamide} = \frac{S_{\text{DCDA solution 1}}}{S_{\text{DCDA Solution 2}}} \times 0.02 \times \frac{\text{Prise d'essai échantillon réelle}}{\text{Prise d'essai échantillon théorique}} \times \frac{\text{Prise d'essai standard réelle}}{\text{Prise d'essai standard théorique}} \times \frac{T_{\text{std}}}{100}$$

$$\% \text{ DCDA} = \frac{54765 \times 0.02 \times 545 \times 20.23 \times 99.9}{186805 \times 546.86 \times 20 \times 100} = 0.006 \approx 0.01\%$$

Autre impuretés < 0.1%

Impuretés Totales < 1.0%

Les résultats sont conformes, test accepté.

Exemple des pics d'une sequence d'analyse :

Solution 2

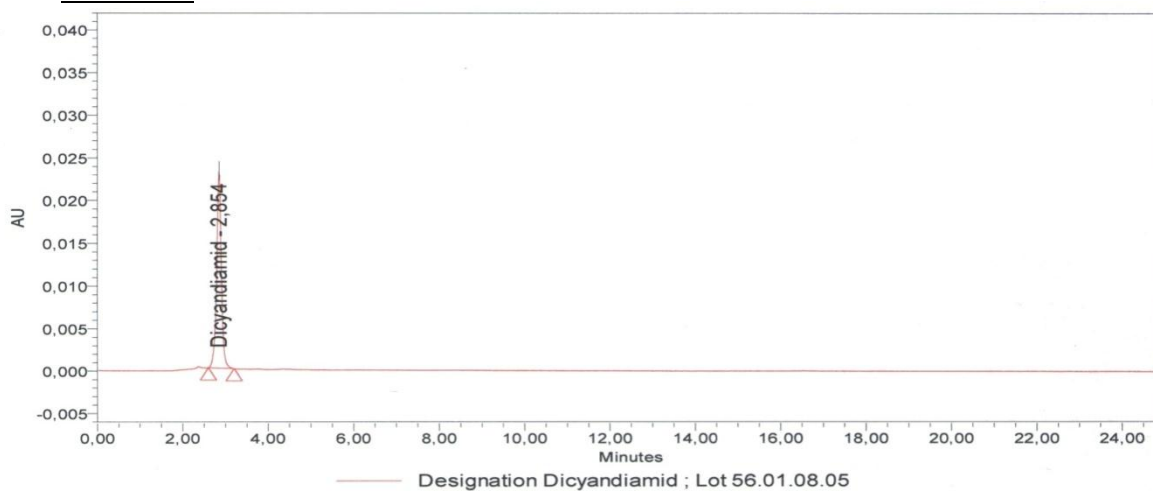


Figure N° 15 : Pic de la solution 2, (Suitability)

Solution 4

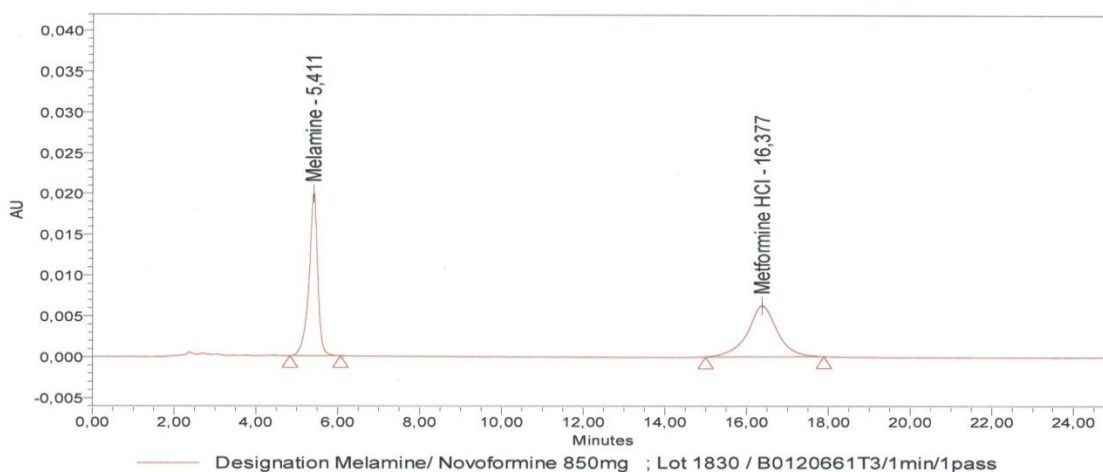


Figure N°16 : Pic de la résolution (Metformine-Mélamine)

Solution 3

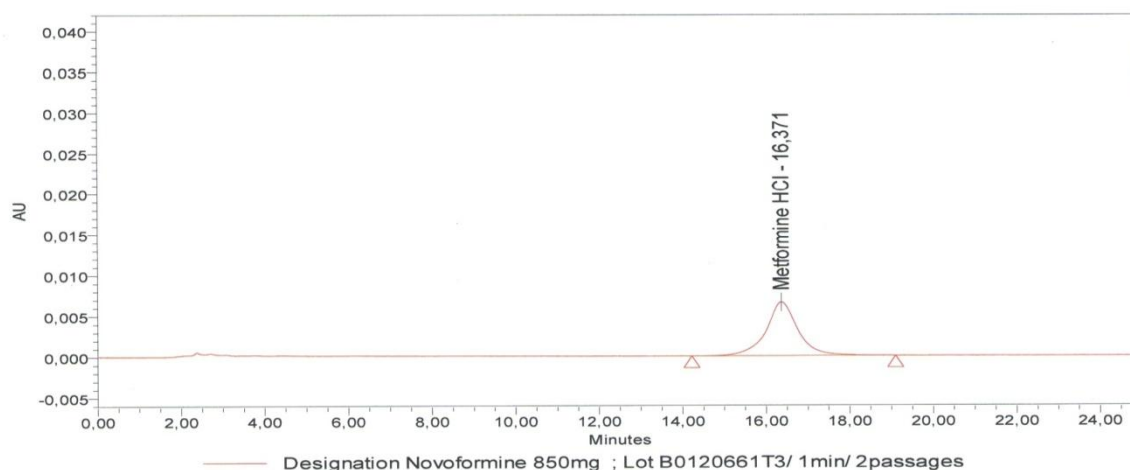


Figure N°17 : Pic de la solution3 (Metformine 850mg)

Solution STD

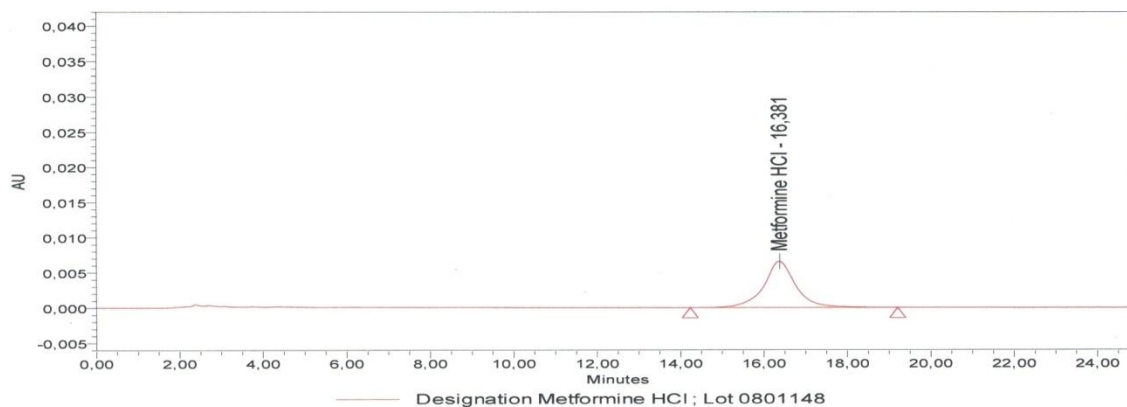


Figure N°18 : Pic de la Metformine HCl

Solution 1

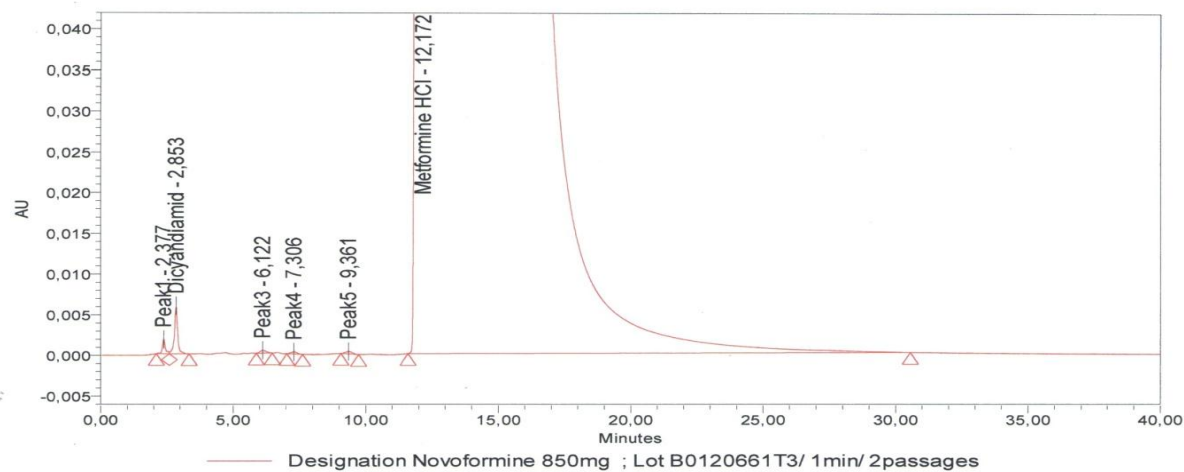


Figure N°19 : Pic de la solution 1

Solution 2



Figure N°20 : Pic de la solution 2, dosage des substances apparentées

Solution 3

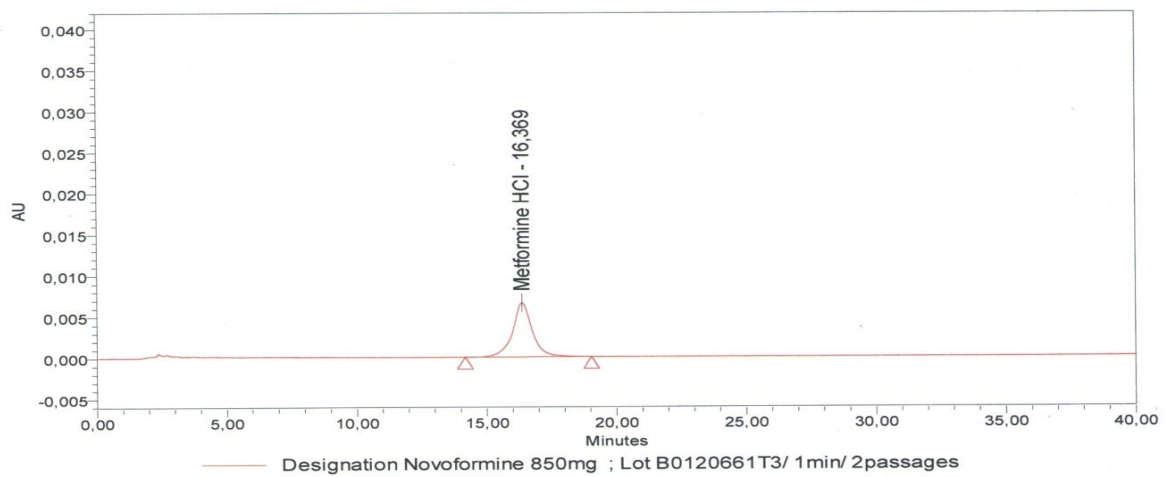


Figure N°21 : Pic de la solution 3, Dosage des substances apparentées

1.5. Dosage par spectrophotométrie UV

Le tableau suivant nous résume les résultats du test de dosage à T0.

Tableau XV : Résultats du test de dosage à T0

Prise d'essai échantillon 1 (mg)	100.51
Prise d'essai échantillon 2 (mg)	110.07
Prise d'essai Standard (Metformine HCl), (mg)	110.49
Absorbance échantillon 1 (DO)	0.781
Absorbance échantillon 2 (DO)	0.790
Absorbance Standard (Metformine HCl) (DO)	0.793
RSD échantillon (%)	0.54
RSD Standard en (%)	0.14
Teneur de la Metformine HCl dans l'échantillon 1 (mg)	847.72
Teneur de la Metformine HCl dans l'échantillon 2 (mg)	854.23
Moyenne de la teneur en Metformine HCl (mg)	851.0

➤ Les résultats sont conformes, test accepté.

1.6. Dissolution

Tableau XVI : Les prises d'essai pour le test de dissolution à T0

comprimés	1	2	3	4	5	6	STD
Poids en mg	935.38	943.11	944.46	945.01	945.22	939.91	850.61

Résultat de l'étalonnage :

Concentration du Standard (Metformine HCl)=854.01244mg /L.

Absorbance du standard (Metformine HCl)=2.25Au/cm.

E11 value =29.528.

Exemple de la courbe d'étalonnage du standard (E11 value Au/cm)

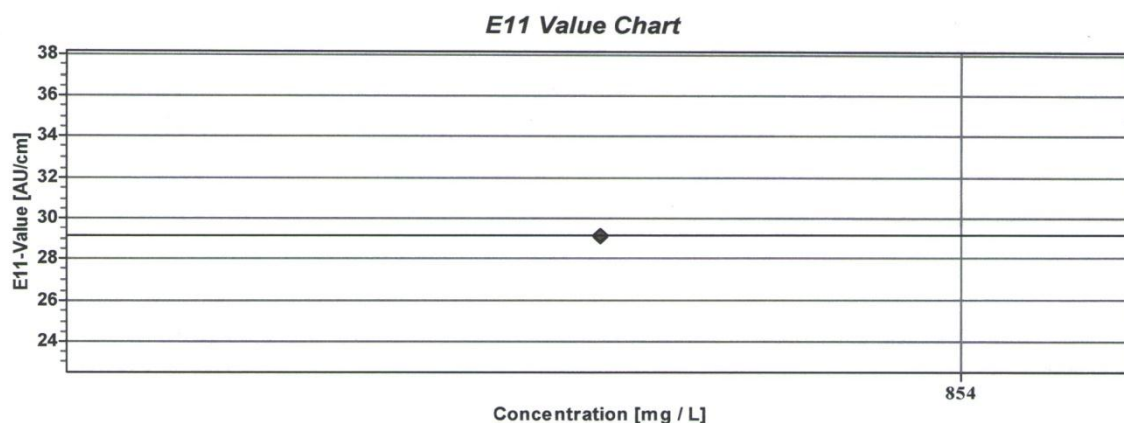


Figure N°22 : Courbe d'étalonnage de la Metformine HCl pour le test de dissolution

Le tableau suivant nous résume les résultats du test de dissolution à T0

Tableau XVII : Résultats du test de dissolution à T0

Comprimés	1	2	3	4	5	6
Absorbance [A]	2.51	2.49	2.52	2.53	2.54	2.56
% Dissolution à 30min	100.57	99.02	99.84	100.48	100.66	101.92

Moyenne de dissolution des 6 comprimés= 100%

%RSD=0.9583.

- Les résultats sont conformes, test accepté.

Exemple d'une courbe du % de dissolution

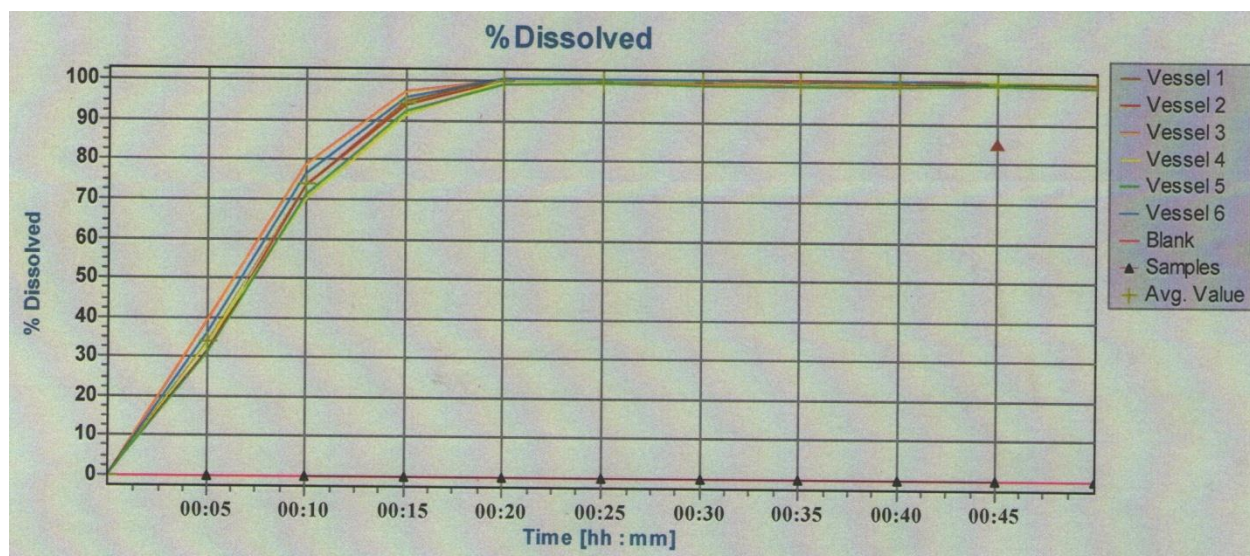


Figure N°23 : courbe du pourcentage de dissolution

1.7. Test de pureté microbienne

Paramètres	Norme	Résultats
Germes aérobies totaux	$\leq 10^3$ cfu/g	00 cfu/g
Fungi	$\leq 10^2$ cfu/g	00 cfu/g
Escherichia Coli	Absence dans 1g	Absence dans 1g

➤ Résultats conformes

2. Contrôle de la Metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité à T1

Contrôles effectués à T1 sur les 09 échantillons (1min/1passage, 1min/2 passages, 1min/3passages, 2min/1passage, 2min/2passages, 2min/3passages, 5min/1passage, 5min/2passages, 5min/3passages).

2.1. Aspect

Tous les comprimés des 09 échantillons (1min/1passage, 1min/2 passages, 1min/3passages, 2min/1passage, 2min/2passages, 2min/3passages, 5min/1passage, 5min/2passages, 5min/3passages) sont conformes selon les critères d'acceptation suivants : Comprimés pelliculés blanchâtres à jaunâtres, corps convexe, diamètre 13mm avec une cassure au milieu d'une face.

2.2. Perte à la dessiccation

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XVIII : Résultats du test perte à la dessiccation à T1

Lot X	% de la perte à la dessiccation
T1/1min/1passage	1.5
T1/1min/2passages	1.3
T1/1min/3passages	1.3
T1/2min/1passage	1.4
T1/2min/2passages	1.5
T1/2min/3passages	1.1
T1/5min/1passage	1.2
T1/5min/2passages	1.7
T1/5min/3passages	1.2

Interprétation

Les résultats obtenus sont à reporter.

2.3. Identification par HPLC

Les résultats des prises d'essais sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau XIX : les prises d'essai pour le test d'HPLC à T1

Lot X	Pesée échantillon (mg)	Pesée Mélamine (mg)	Pesée Dicyandiamid (mg)	Pesée Metformine HCl (mg)
T1/1min/1passage	545.02	10.03	20.11	500.12
T1/1min/2passages	545.04	10.03	20.11	500.12
T1/1min/3passages	545.07	10.03	20.11	500.12
T1/2min/1passage	545.06	10.03	20.11	500.12
T1/2min/2passages	545.16	10.03	20.11	500.12
T1/2min/3passages	545.27	10.03	20.11	500.12
T1/5min/1passage	545.06	10.03	20.11	500.12
T1/5min/2passages	545.17	10.03	20.11	500.12
T1/5min/3passages	545.07	10.03	20.11	500.12

➤ La résolution de la colonne est de 15.

Le tableau suivant résume les résultats du test d'identification par HPLC à T1.

Tableau XX : Résultats du tes d'identification par HPLC, contrôle à T1

Lot : X	TR STD	TR Sol 3	Surface STD	Surface Sol 3 (24min)	Surface Sol 3 (40min)	TR DCDA Sol 2 (24min)	TR DCDA Sol 2 (40min)	Surface DCDA Sol 2 (24min)	Surface DCDA Sol 2 (40min)	Surface DCDA Sol 1
T1/1min/1passage	19.316	19.325	391302	375471	380392	2.884	2.884	188167	187955	46173
T1/1min/2passages	19.330	19.334	389448	389950	388925	2.884	2.884	188167	188228	44311
T1/1min/3passages	19.298	19.303	395394	380851	383751	2.884	2.884	188167	187451	46189
T1/2min/1passage	19.297	19.302	387322	377222	386830	2.884	2.885	188167	187632	47253
T1/2min/2passages	19.285	19.288	384161	386014	373513	2.884	2.884	188167	183592	44991
T1/2min/3passages	19.272	19.279	385431	372274	378518	2.884	2.883	188167	185809	44294
T1/5min/1passage	19.269	19.275	383207	374760	379641	2.884	2.884	188167	184930	45787
T1/5min/2passages	19.261	19.263	380150	381324	389775	2.884	2.884	188167	185774	45223
T1/5min/3passages	19.248	19.248	387774	382633	385882	2.884	2.883	188167	187842	47144

Interprétation des résultats :

Après calculs du pourcentage de Dicyandiamid pour les 9 échantillons on obtient les résultats suivants :

T1/1min/1passage : %Dicyandiamid = 0.005%

T1/1min/2passages : %Dicyandiamid = 0.005%

T1/1min/3passages : %Dicyandiamid = 0.01%

T1/2min/1passage : %Dicyandiamid = 0.01%

T1/2min/2passages : %Dicyandiamid = 0.005%

T1/2min/3passage : %Dicyandiamid = 0.005%

T1/5min/1passage : %Dicyandiamid = 0.01%

T1/5min/2passages : %Dicyandiamid = 0.005%

T1/5min/3passages : %Dicyandiamid = 0.01%

➤ Tous les résultats sont conformes, test accepté.

2.4. Dosage par spectrophotométrie UV

Les prises d'essais sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau XXI: Les prises d'essais pour le test de dosage à T1

Lot X	Pesée STD en mg	Pesée échantillon 1 en mg	Pesée échantillon 2 en mg
T1/1min/1passage	100.33	110.58	110.49
T1/1min/2passages	100.33	110.70	110.74
T1/1min/3passages	100.33	110.52	110.65
T1/2min/1passage	100.33	110.58	110.62
T1/2min/2passages	100.33	110.25	110.36
T1/2min/3passages	100.28	110.18	110.33
T1/5min/1passage	100.00	110.08	110.05
T1/5min/2passages	100.28	110.66	110.34
T1/5min/3passages	100.00	110.19	110.05

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXII : Résultats du test de dosage à T1

Lot X	Absorbance STD (DO)	Absorbance échantillon 1	Absorbance échantillon 2	RSD STD%	RSD échantillon %	Teneur échantillon1 mg/comprimé	Teneur échantillon2 mg/comprimé	Moyenne de la teneur mg/comprimé
T1/1min/1passage	0.788	0.779	0.773	0.00	0.49	845.47	838.64	842.6
T1/1min/2passages	0.797	0.790	0.798	0.14	0.69	846.81	855.07	850.07
T1/1min/3passages	0.803	0.801	0.804	0.12	0.18	853.57	855.76	854.7
T1/2min/1passage	0.802	0.794	0.802	0.07	0.68	846.71	854.93	850.8
T1/2min/2passages	0.796	0.803	0.791	0.41	1.14	865.34	851.56	858.5
T1/2min/3passages	0.809	0.793	0.813	0.09	1.66	840.95	860.99	851.0
T1/5min/1passage	0.801	0.782	0.799	0.21	1.54	835.99	854.39	845.2
T1/5min/2passages	0.808	0.793	0.808	0.1	1.53	838.34	856.67	847.5
T1/5min/3passages	0.801	0.795	0.792	0.11	0.18	849.03	846.91	848.0

Interprétation :

Les teneurs de la Metformine HCl des 9 échantillons sont tous inclus dans l'intervalle [807.5-892.5mg /comprimé.]

Les % des RSD standard et RSD échantillon, sont tous < 2

- Conclusion le test de dosage sur les 9 échantillons est conforme.

2.5. Test de dissolution

Les résultats des prises d'essais

Tableau XXIII : Les prises d'essais pour le test de dissolution à T1

Lot X	STD (mg)	Comprimé 1 (mg)	Comprimé 2 (mg)	Comprimé 3 (mg)	Comprimé 4 (mg)	Comprimé 5 (mg)	Comprimé 6 (mg)
T1/1min/1Passage	850.06	971.59	947.84	956.16	951.72	951.55	966.00
T1/1min/2Passages	850.06	951.66	955.50	958.82	957.72	952.42	948.55
T1/1min/3Passages	850.15	960.19	957.51	947.23	964.58	954.86	960.24
T1/2min/1Passage	850.31	950.74	952.99	949.24	969.52	949.04	942.41
T1/2min/2Passages	850.31	953.00	956.86	953.70	952.21	961.01	940.02
T1/2min/3Passages	850.11	937.77	947.68	945.92	960.26	948.67	954.75
T1/5min/1Passage	850.11	945.67	948.25	943.39	953.06	947.72	950.29
T1/5min/2Passages	850.06	948.65	957.69	934.49	946.76	951.46	945.11
T1/5min/3Passages	850.10	940.12	946.06	958.60	953.91	949.06	932.55

Tableau XXIV : Résultats du test de dissolution à T1

Lot X	Absorbance Cp1 à 45min	Absorbance Cp2 à 45min	Absorbance Cp3 à 45min	Absorbance Cp4 à 45min	Absorbance Cp5 à 45min	Absorbance Cp6 à 45min	E11 Value	%RSD	% de Dissolution	Temps de dissolution à 85% de dissolution, (min)
T1/1min/1passage	2.50	2.50	2.50	2.49	2.51	2.50	28.985	0.9168	100	13
T1/1min/2passages	2.42	2.43	2.45	2.42	2.44	2.42	29.131	0.4498	97	14
T1/1min/3passages	2.42	2.42	2.42	2.42	2.44	2.42	29.308	0.7518	95	16
T1/1min/1passage	2.24	2.38	2.37	2.39	2.36	2.37	29.490	2.2667	93	17
T1/2min/2passages	2.46	2.50	2.50	2.49	2.53	2.47	28.834	0.6780	100	13
T1/2min/3passages	2.21	2.21	2.23	2.22	2.21	2.22	29.121	0.7266	89	18
T1/5min/1passage	2.22	2.23	2.23	2.23	2.26	2.23	28.837	0.6982	90	18
T1/5min/2passages	2.49	2.50	2.48	2.47	2.49	2.48	28.789	0.6872	101	13
T1/5min/3passages	2.29	2.88	2.27	2.29	2.28	2.26	26.391	0.9888	101	13

Interprétation

Le % de dissolution de la Metformine HCl contenu dans la Metformine 850mg, produit fini (pour les 9 échantillons) est supérieur à 85%, Au bout de 45 minutes.

- Test de dissolution conforme pour les 9 échantillons.

3. Contrôle de la Metformine 850mg, produit fini, étude de stabilité à T3

Contrôle effectué à T3 sur les 09 échantillons (1min/1passage, 1min/2 passages, 1min/3passages, 2min/1passage, 2min/2passages, 2min/3passages, 5min/1passage, 5min/2passages, 5min/3passages).

3.1. Aspect

Tous les comprimés des 09 échantillons (1min/1passage, 1min/2 passages, 1min/3passages, 2min/1passage, 2min/2passages, 2min/3passages, 5min/1passage, 5min/2passages, 5min/3passages) sont conformes selon les critères d'acceptation suivants : Comprimés pelliculés blanchâtres à jaunâtres, corps convexe, diamètre 13mm avec une cassure au milieu d'une face.

3.2. Perte à la dessiccation

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXV : Résultats du test perte à la dessiccation à T3

Lot X	% de la perte à la dessiccation
T3/1min/1passage	1.5
T3/1min/2passages	1.9
T3/1min/3passages	2
T3/2min/1passage	1.5
T3/2min/2passages	2.1
T3/2min/3passages	1.8
T3/5min/1passage	1.8
T3/5min/2passages	1.9
T3/5min/3passages	1.6

Interprétation

Les résultats obtenus sont à reporter.

3.3. Identification par HPLC

Les résultats des prises de poids sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau XXVI : Les prises d'essais pour le test d'HPLC à T3

Lot X	Pesée échantillon (mg)	Pesée Mélamine (mg)	Pesée Dicyandiamid (mg)	Pesée Metformine HCl (mg)
T3/1min/1passage	545.06	10.00	20.00	500.01
T3/1min/2passages	545.07	10.00	20.00	500.01
T3/1min/3passages	545.05	10.00	20.00	500.01
T3/2min/1passage	545.26	10.32	20.16	500.83
T3/2min/2passages	545.00	10.00	20.00	500.01
T3/2min/3passages	545.19	10.00	20.00	500.01
T3/5min/1passage	545.03	10.00	20.00	500.01
T3/5min/2passages	545.13	10.00	20.00	500.01
T3/5min/3passages	545.06	10.00	20.00	500.01

➤ La résolution de la colonne est de 14.

Le tableau suivant résume les résultats du test d'identification par HPLC à T3

Tableau XXVII : Résultats du tes d'identification par HPLC, contrôle à T3

Lot : X	TR STD	TR Sol 3	Surface STD	Surface Sol 3 (24min)	Surface Sol 3 (40min)	TR DCDA Sol 2 (24min)	TR DCDA Sol 2 (40min)	Surface DCDA Sol 2 (24min)	Surface DCDA Sol 2 (40min)	Surface DCDA Sol 1
T3/1min/1passage	16.382	16.379	344678	340138	348604	2.854	2.852	177901	178915	52081
T3/1min/2passages	16.381	16.371	349306	349889	349986	2.854	2.854	177901	178371	50419
T3/1min/3passages	16.381	16.368	351144	352215	358392	2.854	2.854	177901	178233	51445
T3/2min/1passage	16.831	16.830	345364	342276	345067	2.856	2.855	184396	184791	50477
T3/2min/2passages	16.638	16.639	347757	304598	356941	2.854	2.856	177901	180080	56827
T3/2min/3passages	16.634	16.639	358464	375199	382971	2.854	2.855	177901	180946	59203
T3/5min/1passage	16.631	16.626	356338	357007	360893	2.854	2.854	177901	180762	57304
T3/5min/2passages	16.610	16.609	360013	353137	355189	2.854	2.852	177901	178838	57848
T3/5min/3passages	16.580	16.581	361539	370367	367802	2.854	2.852	177901	178812	58178

Interprétation des résultats :

Après calculs du pourcentage de Dicyandiamid pour les 9 échantillons on obtient les résultats suivants :

T3/1min/1passage : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/1min/2passages : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/1min/3passages : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/2min/1passage : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/2min/2passages : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/2min/3passage : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/5min/1passage : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/5min/2passages : %Dicyandiamid = 0.01%

T3/5min/3passages : %Dicyandiamid = 0.01%

➤ Tous les résultats sont conformes, Test accepté.

3.4. Dosage par spectrophotométrie UV

Les prises d'essais sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau XXVIII : Les prises d'essais pour le test de dosage à T3

Lot X	Pesée STD (mg)	Pesée échantillon 1 (mg)	Pesée échantillon 2 (mg)
T3/1min/1passage	100.12	110.05	110.13
T3/1min/2passages	100.13	110.11	110.00
T3/1min/3passages	100.12	110.17	110.38
T3/2min/1passage	100.12	110.37	110.11
T3/2min/2passages	100.12	110.21	110.11
T3/2min/3passages	100.20	110.19	110.22
T3/5min/1passage	100.20	110.07	110.18
T3/5min/2passages	100.20	110.25	110.27
T3/5min/3passages	100.20	110.30	110.36

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXIX : Résultats du test de dosage à T3

Lot X	Absorbance STD (DO)	Absorbance échantillon 1	Absorbance échantillon 2	RSD STD%	RSD échantillon %	Teneur échantillon1 (mg/comprimé)	Teneur échantillon2 (mg/comprimé)	Moyenne de la teneur (mg/comprimé)
T3/1min/1passage	0.803	0.800	0.802	0.12	0.13	854.36	855.87	855.1
T3/1min/2passages	0.782	0.789	0.773	0.07	1.38	864.85	848.16	856.5
T3/1min/3passages	0.803	0.803	0.806	0.11	0.13	856.62	858.19	857.4
T3/2min/1passage	0.801	0.779	0.783	0.12	0.53	831.59	837.83	834.7
T3/2min/2passages	0.803	0.786	0.784	0.17	0.12	838.19	836.81	837.5
T3/2min/3passages	0.792	0.782	0.785	0.14	0.25	846.33	849.35	847.8
T3/5min/1passage	0.797	0.778	0.784	0.16	0.47	837.63	843.25	840.4
T3/5min/2passages	0.794	0.776	0.782	0.14	0.53	837.27	843.59	840.4
T3/5min/3passages	0.795	0.789	0.785	0.00	0.40	849.84	854.07	847.5

Interprétation :

Les teneurs de la Metformine HCl des 9 échantillons sont tous inclus dans l'intervalle [807.5-892.5mg /comprimé.]

Les % des RSD standard et RSD échantillon, sont tous < 2

- Conclusion le test de dosage sur les 9 échantillons est conforme.

3.5. Test de dissolution

Les résultats des prises d'essais pour le test de dosage à T3 sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXX : Résultats des prises d'essais pour test de dissolution à T3

Lot X	STD (mg)	Comprimé 1 (mg)	Comprimé 2 (mg)	Comprimé 3 (mg)	Comprimé 4 (mg)	Comprimé 5 (mg)	Comprimé 6 (mg)
T3/1min/1Passage	850.21	969.55	969.77	956.49	963.62	976.36	958.81
T3/1min/2Passages	850.11	960.12	965.58	952.45	963.60	973.27	973.98
T3/1min/3Passages	850.11	973.75	956.29	951.17	965.32	971.27	966.69
T3/2min/1Passage	850.37	958.37	967.35	970.09	972.90	963.28	950.36
T3/2min/2Passages	850.26	961.40	957.60	961.16	962.81	960.75	975.74
T3/2min/3Passages	850.26	951.50	960.24	947.20	947.71	964.16	964.70
T3/5min/1Passage	850.26	959.10	954.96	959.86	961.97	971.59	966.44
T3/5min/2Passages	850.26	963.93	952.58	963.17	968.83	963.22	964.12
T3/5min/3Passages	850.34	968.87	952.59	947.39	960.04	946.30	958.98

Tableau XXXI : Résultats du test de dissolution à T3

Lot X	Absorbance Cp1 à 45min	Absorbance Cp2 à 45min	Absorbance Cp3 à 45min	Absorbance Cp4 à 45min	Absorbance Cp5 à 45min	Absorbance Cp6 à 45min	E11 Value	%RSD	% de Dissolution	Temps de dissolution à 85% de dissolution (min)
T3/1min/1passage	2.60	2.61	2.57	2.56	2.58	2.55	29.616	0.7049	100	13
T3/1min/2passages	2.58	2.58	2.57	2.61	2.63	2.64	29.399	0.5441	102	13
T3/1min/3passages	2.58	2.56	2.55	2.56	2.65	2.63	29.362	1.2463	101	13
T3/2min/1passage	2.53	2.55	2.54	2.57	2.54	2.54	29.309	0.6259	100	13
T3/2min/2passages	2.52	2.48	2.48	2.49	2.49	2.54	29.112	0.5465	100	14
T3/2min/3passages	2.51	2.51	2.51	2.50	2.52	2.53	28.256	0.6868	100	13
T3/5min/1passage	2.53	2.52	2.51	2.54	2.54	2.55	29.090	0.4769	100	13
T3/5min/2passages	2.53	2.49	2.53	2.52	2.52	2.53	29.199	0.4001	99	14
T3/5min/3passages	2.47	2.45	2.44	2.44	2.43	2.47	29.308	0.4866	97	13

Interprétation

Le % de dissolution de la Metformine HCl contenu da la Metformine 850mg, produit fini (pour les 9 échantillons) est supérieur à 85%, Au bout de 45 minutes.

- Test de dissolution conforme pour les 9 échantillons.

4. Tendances des analyses de l'étude de stabilité accélérée (T0, T1, T3)

L'aspect, la perte à la dessiccation, le temps de dissolution, le dosage par spectrophotométrie UV et l'identification et calcul des impuretés par HPLC de la Metformine 850mg, comprimés en blister PVC après 03 mois de stockage à 75 ° C / 40% HR, seront évaluées en répondant aux trios questions suivantes:[29].

- ✚ Le dernier résultat est-il comparable avec les résultats précédemment observés pour le même lot dans l'étude?
- ✚ L'évolution du paramètre est-elle comparable à l'évolution du même paramètre dans les études historiques?
- ✚ Peut-on s'attendre à ce que la conformité des limites de spécification de stabilité soit maintenu jusqu'à la fin de l'étude?

4.1. Perte à la dessiccation

1. Le dernier résultat est-il comparable avec les résultats précédemment observés pour le même lot dans l'étude?

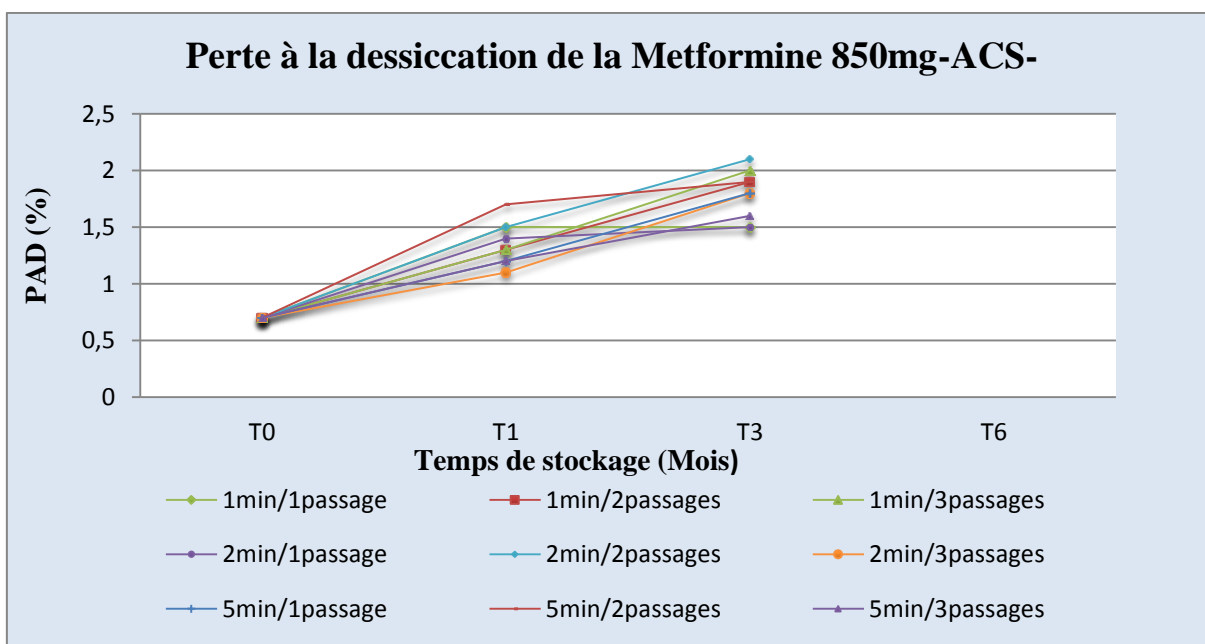


Figure N°24 : Tendance du test perte à la dessiccation, réponse 1.

Interprétation:

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.5. En prenant en compte le fait qu'un écart-

type de 0.4% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.7% ($1,5 + 0,4 \times 3 = 2,7\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,5% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.3. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.3% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.2% ($1,3 + 0,3 \times 3 = 2,2\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,9% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.3%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.3% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.2% ($1,3 + 0,3 \times 3 = 2,2\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 2% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.4%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.3% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.3% ($1,4 + 0,3 \times 3 = 2,3\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,5% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.5%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.4% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.7% ($1,5 + 0,4 \times 3 = 2,7\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 2.1% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.1%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.2% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 1.7% ($1,1 + 0,2 \times 3 = 1,7\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,8% est hors tendance, mais ce n'est pas critique.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.2%. En prenant en compte le fait qu'un écart-

type de 0.2% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 1,8% ($1,2 + 0,2 \times 3 = 1,8\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,8% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.7%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.5% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 3.2% ($1,7 + 0,5 \times 3 = 3,2\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,9% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : La perte à la dessiccation à T0 est de 0,7%. Après 1mois, la perte à la dessiccation est de 1.2%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.2% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 1,8% ($1,2 + 0,2 \times 3 = 1,8\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,6% est dans la tendance.

2. L'évolution du paramètre est-elle comparable à l'évolution du même paramètre dans les études historiques?

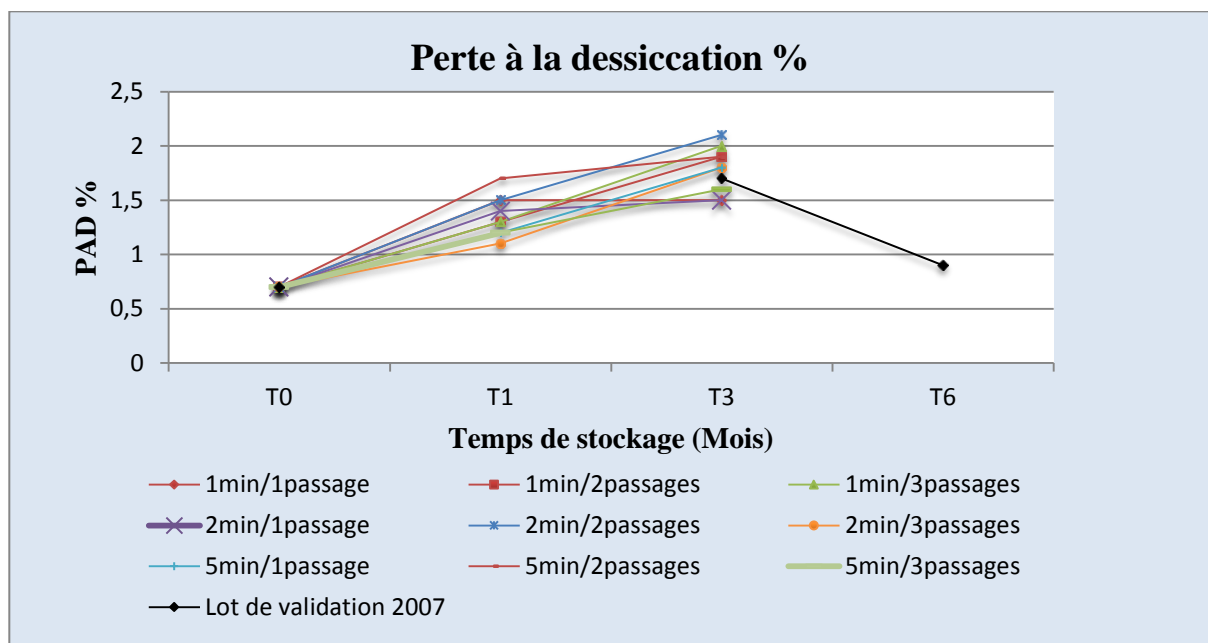


Figure N°25 : Tendance du test perte à la dessiccation, réponse 2.

Interprétation:

Pour le lot de validation de Metformine 850mg : (En 2007) La perte à la dessiccation à T0 est de 0.7%. Après 03et 06 mois, les pertes à la dessiccation sont respectivement : 1.7% et 0.9%. On observe ainsi un écart-type de 0.4%.

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.7% ($1,5 + 0.4 \times 3 = 2.7\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,5% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.5% ($1,3 + 0.4 \times 3 = 2.5\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,9% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.5% ($1,3 + 0.4 \times 3 = 2.5\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 2% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.6% ($1,4 + 0.4 \times 3 = 2.6\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1.5% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.7% ($1,5 + 0.4 \times 3 = 2.7\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 2.1% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.3% ($1,1 + 0.4 \times 3 = 2.3\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1.8% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.4% ($1,2 + 0.4 \times 3 = 2.4\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,8% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.9% ($1,7 + 0.4 \times 3 = 2.9\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1.9% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : (En 2012) On peut s'attendre à une perte à la dessiccation de 2.4% ($1,2 + 0.4 \times 3 = 2.4\%$) à T3.

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 1,6% est dans la tendance

3. Peut-on s'attendre à ce que la conformité des limites de spécification de stabilité soit maintenu jusqu'à la fin de l'étude?

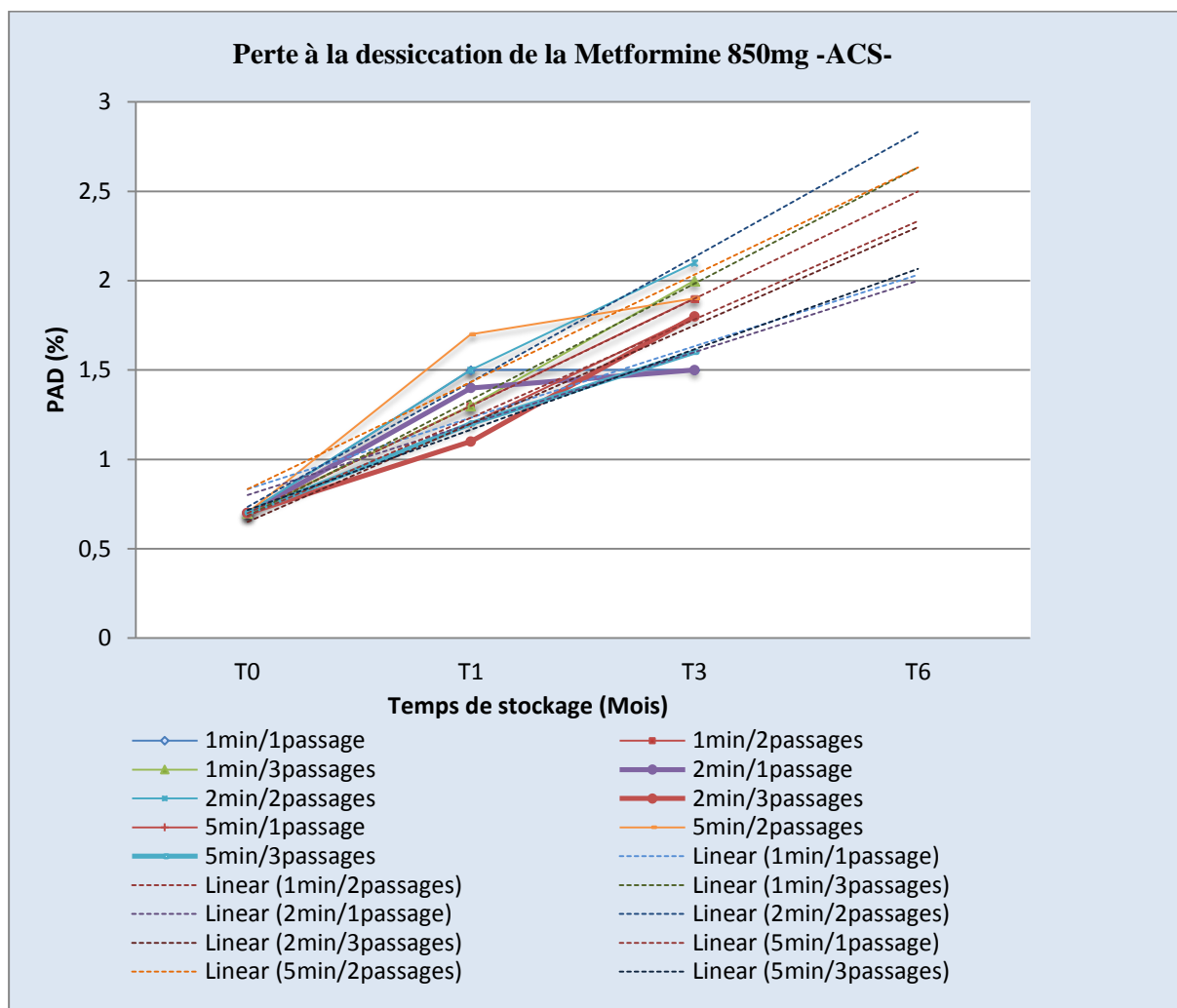


Figure N°26 : Tendence du test perte à la dessiccation, réponse 3.

Interprétation :

Pour la Metformine 850mg, il n'y a pas de limites de spécification.

4.2. Identification par HPLC

1. Le dernier résultat est-il comparable avec les résultats précédemment observés pour le même lot dans l'étude?

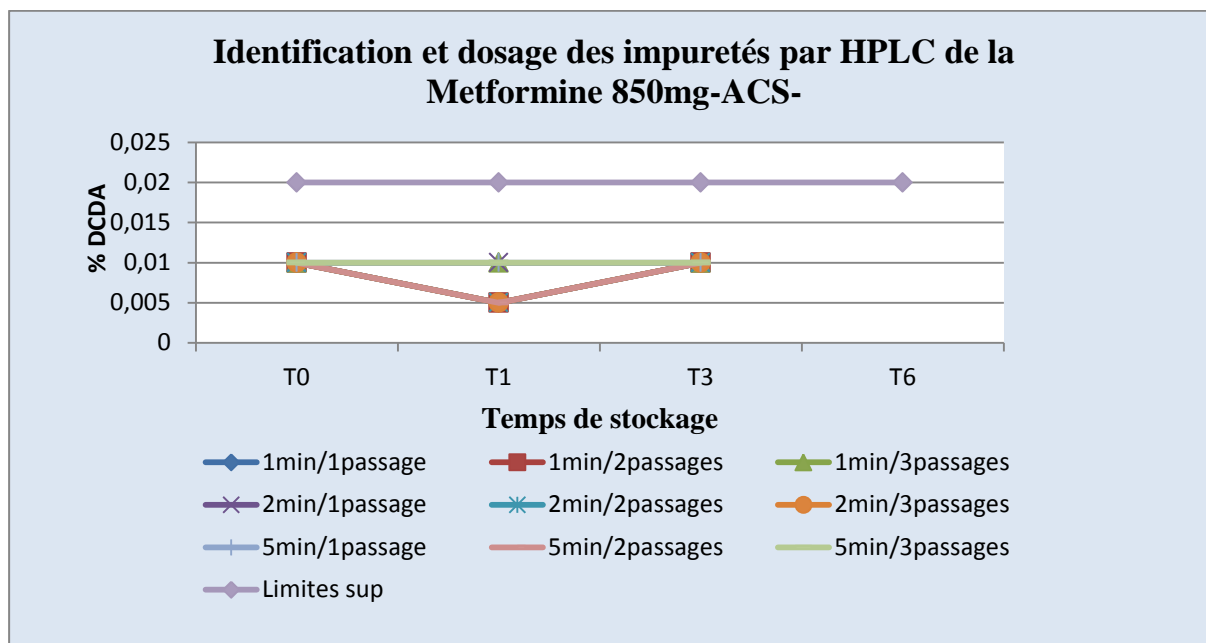


Figure N° 27 : Tendance du test d'HPLC, réponse 1.

Interprétation:

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.005%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.002% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.005 + 3 \times 0.002 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.005%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.002% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.005 + 3 \times 0.002 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.01%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.01%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.005%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.002% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.005 + 3 \times 0.002 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.005%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.002% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.005 + 3 \times 0.002 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.01%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.005%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.002% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.005 + 3 \times 0.002 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : Le pourcentage de DCDA à T0 est de 0,01%. Après 1mois, le % de DCDA est de 0.01%. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

2. L'évolution du paramètre est-elle comparable à l'évolution du même paramètre dans les études historiques?

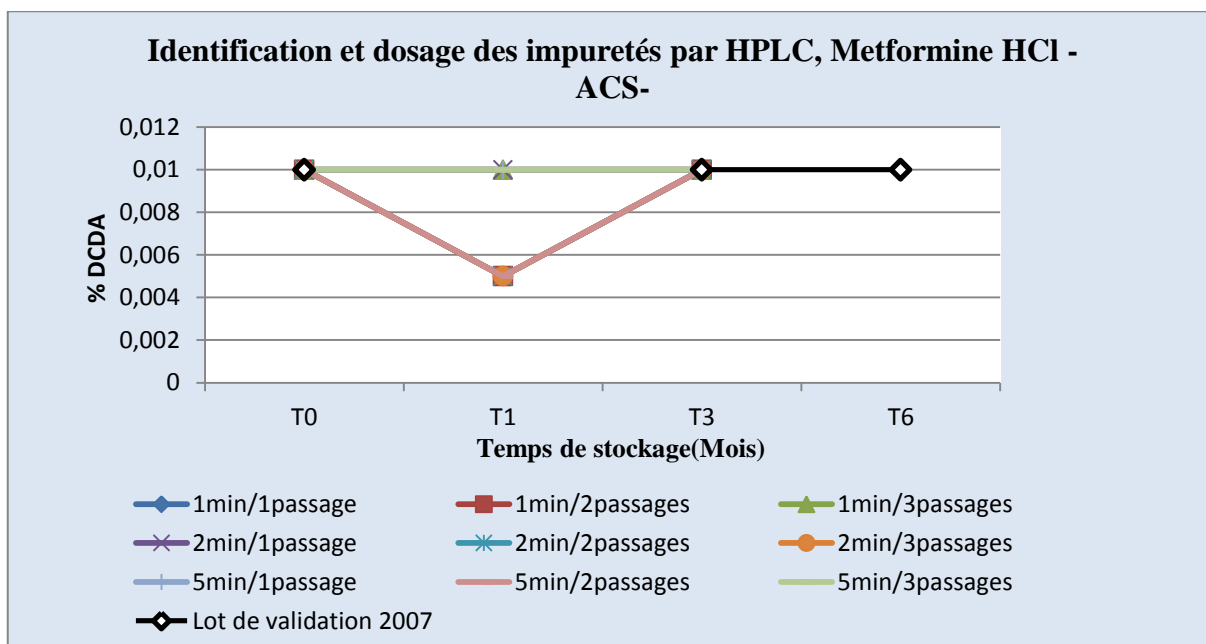


Figure N° 28 : Tendance du test d'HPLC, réponse 2.

Interprétation:

Pour le lot de validation de Metformine 850mg : (En 2007) Le pourcentage de Dicyandiamid à T0 est de 0.01%. Après 03 et 06 mois, les pourcentages de Dicyandiamid sont respectivement : 0.01% et 0.01%. On observe ainsi un écart-type de 0%.

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.005% ($0.005 + 3 \times 0 = 0.005\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est hors tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.005% ($0.005 + 3 \times 0 = 0.005\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est hors tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.005% ($0.005 + 3 \times 0 = 0.005\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est hors tendance, mais ce n'est pas critique.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.005% ($0.005 + 3 \times 0 = 0.005\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est hors tendance, mais ce n'est pas critique.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.01% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.005% ($0.005 + 3 \times 0 = 0.005\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est hors tendance, mais ce n'est pas critique.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0% est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un % DCDA de 0.1% ($0.01 + 3 \times 0 = 0.01\%$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 0.01% est dans la tendance.

3. Peut-on s'attendre à ce que la conformité des limites de spécification de stabilité soit maintenu jusqu'à la fin de l'étude?

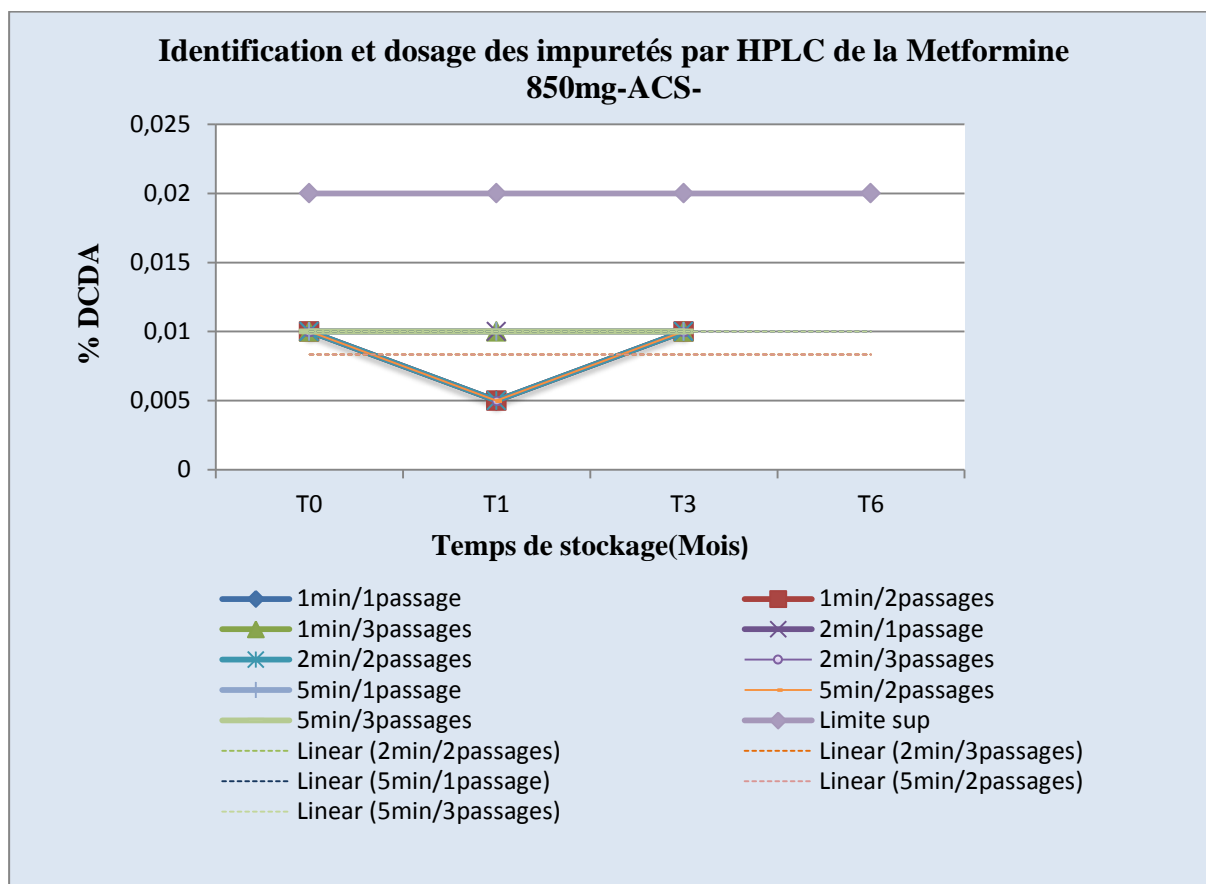


Figure N° 29 : Tendance du test d'HPLC, réponse 3.

La limite de spécification pour le test d'identification et dosage des impuretés par HPLC est : le pourcentage de Dicyandiamid est \leq à 0.02%.

Selon l'extrapolation des lignes de tendance pour les 9 échantillons, on remarque qu'à T6 le % de DCDA est toujours dans la limite de spécification.

4.3. Dosage de la Metformine HCl

1. Le dernier résultat est-il comparable avec les résultats précédemment observés pour le même lot dans l'étude?

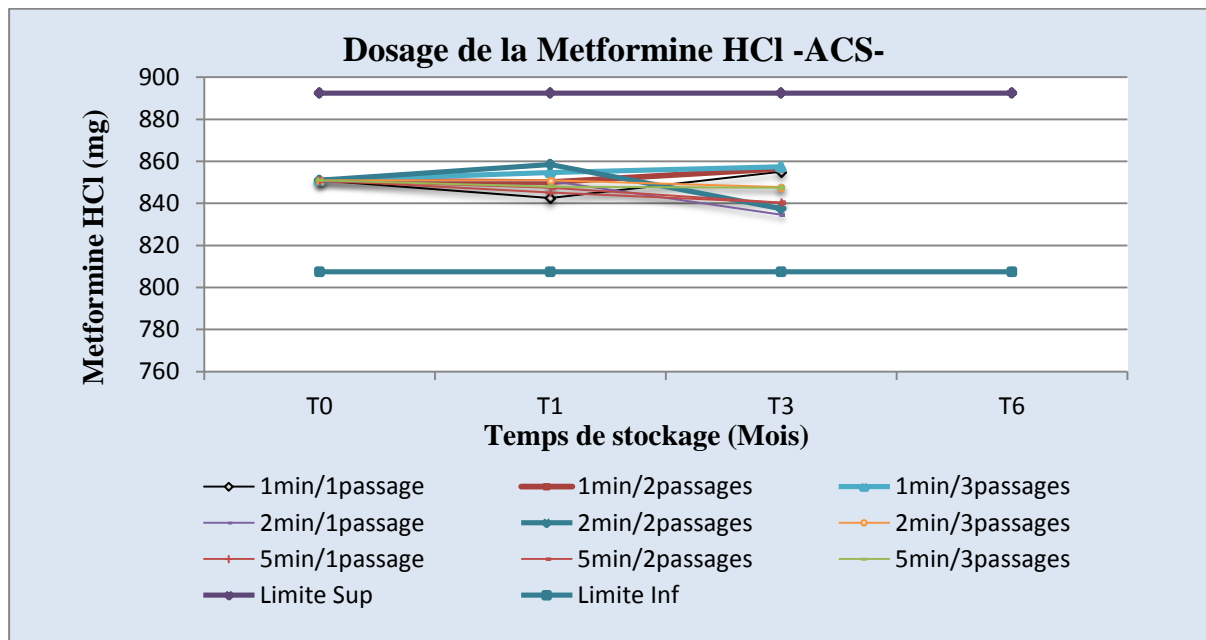


Figure N°30 : Tendence du test de dosage, réponse 1.

Interprétation:

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg. Après 1 mois, la teneur de la Metformine HCl est de 842.6mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 4.2mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 855.2mg ($842.6 + 4.2 \times 3 = 855.2\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 855.1mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg. Après 1 mois, la teneur de la Metformine HCl est de 850.07mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.56 mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 851.46 mg ($850.07 + 0.46 \times 3 = 851.46\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 856.5mg est hors tendance, mais cette valeur n'est pas critique car elle se situe à l'intérieure de l'intervalle (807.5mg-892.5mg).

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg. Après 1 mois, la teneur de la Metformine HCl est de 854.7mg. En prenant en compte le

fait qu'un écart-type de 1.8mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de mg 860.1 ($854.7 + 1.8 \times 3 = 860.1$ mg).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 857.4mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg Après 1mois, la teneur de la Metformine HCl est de 850.8mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0.1mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de mg 851.1 ($850.8 + 0.1 \times 3 = 851.1$ mg).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 834.7mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg Après 1mois, la teneur de la Metformine HCl est de 858.5mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 3.7mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 869.6 mg ($858.5 + 3.7 \times 3 = 869.6$ mg).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 837.5 mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg Après 1mois, la teneur de la Metformine HCl est de 851mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 0 mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 851mg ($851 + 0 \times 3 = 851$ mg).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 847.8mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg Après 1mois, la teneur de la Metformine HCl est de 845.2mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 2.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 853.9mg ($845.2 + 2.9 \times 3 = 853.9$ mg).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 840.4mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg Après 1mois, la teneur de la Metformine HCl est de 847.5mg. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 1.7mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 852.6 mg ($847.5 + 1.7 \times 3 = 852.6$ mg).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 840.4mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : La teneur de la Metformine HCl à T0 est de 851mg Après 1mois, la teneur de la Metformine HCl est de 848mg. En prenant en compte le

fait qu'un écart-type de 1.5mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 852.5mg ($848+1.5 \times 3= 852.5\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 847.5mg est dans la tendance.

2. L'évolution du paramètre est-elle comparable à l'évolution du même paramètre dans les études historiques?

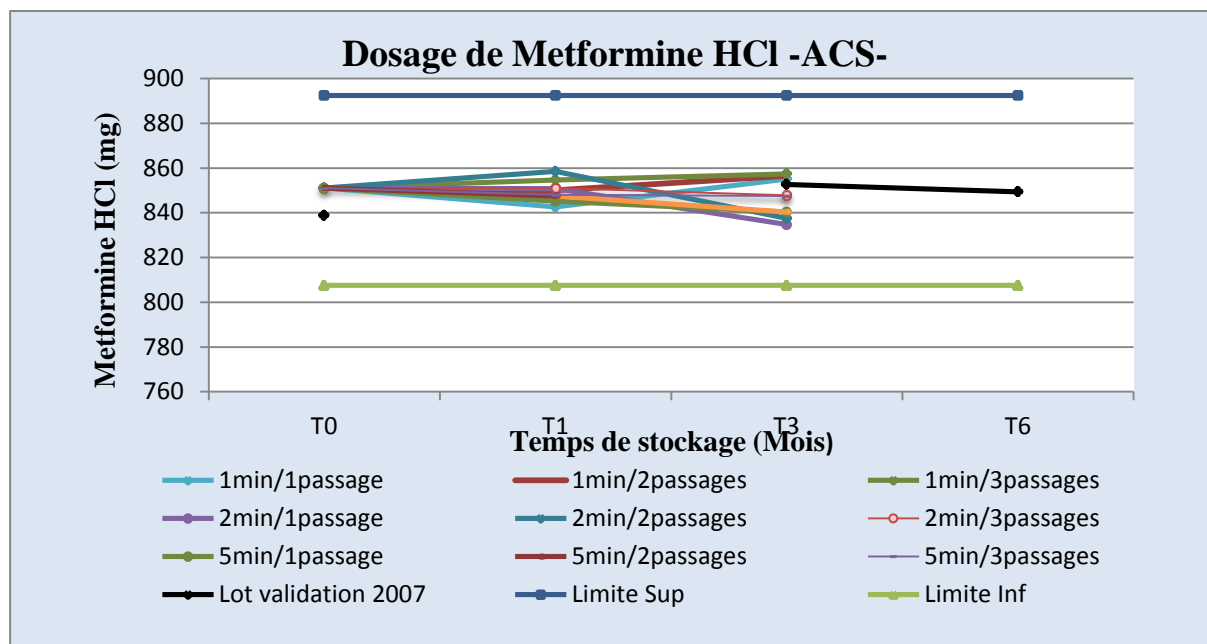


Figure N°31 : Tendance du test de dosage, réponse 2.

Pour le lot de validation de Metformine 850mg : (En 2007) La teneur de Metformine HCl à T0 est de 838.8mg. Après 03 et 06 mois, les teneurs de la Metformine sont respectivement : 852.7mg et 849.4mg. On observe ainsi un écart-type de 5.9mg.

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 860.3mg ($842.6+ 3 \times 5.9 = 860.3\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 855.1mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 867.7mg ($850.07+ 3 \times 5.9 = 867.7\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 856.5mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 872.4 mg ($854.7 + 3 \times 5.9 = 872.4\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 857.4mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 868.5mg ($850.8 + 3 \times 5.9 = 868.5\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 834.7mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 876.2mg ($858.5 + 3 \times 5.9 = 876.2\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 837.5mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 868.7mg ($851 + 3 \times 5.9 = 868.7\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 847.8mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 862.9mg ($845.2 + 3 \times 5.9 = 862.9\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 840.4mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 865.2mg ($847.5 + 3 \times 5.9 = 865.2\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 840.4mg est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5.9mg est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl est de 865.7mg ($848 + 3 \times 5.9 = 865.7\text{mg}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 847.5mg est dans la tendance.

3. Peut-on s'attendre à ce que la conformité des limites de spécification de stabilité soit maintenu jusqu'à la fin de l'étude?

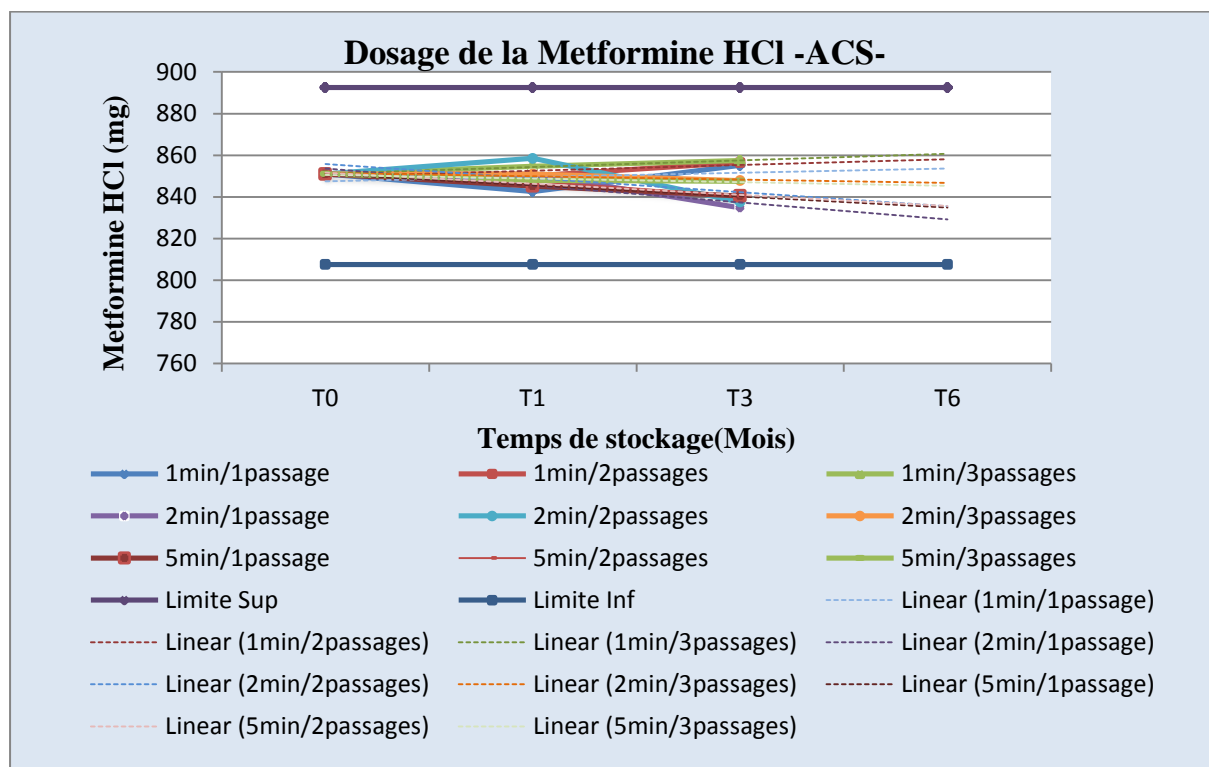


Figure N°32 : Tendance du test de dosage, réponse 3.

Interprétation :

La limite de spécification pour le test de dosage de la Metformine HCl est de (807.5-892.5 mg/comprimé).

Selon l'extrapolation des lignes de tendance pour les 9 échantillons, on remarque qu'à T6 la teneur en Metformine HCl est toujours dans la limite de spécification.

4.4. Dissolution

1. Le dernier résultat est-il comparable avec les résultats précédemment observés pour le même lot dans l'étude?

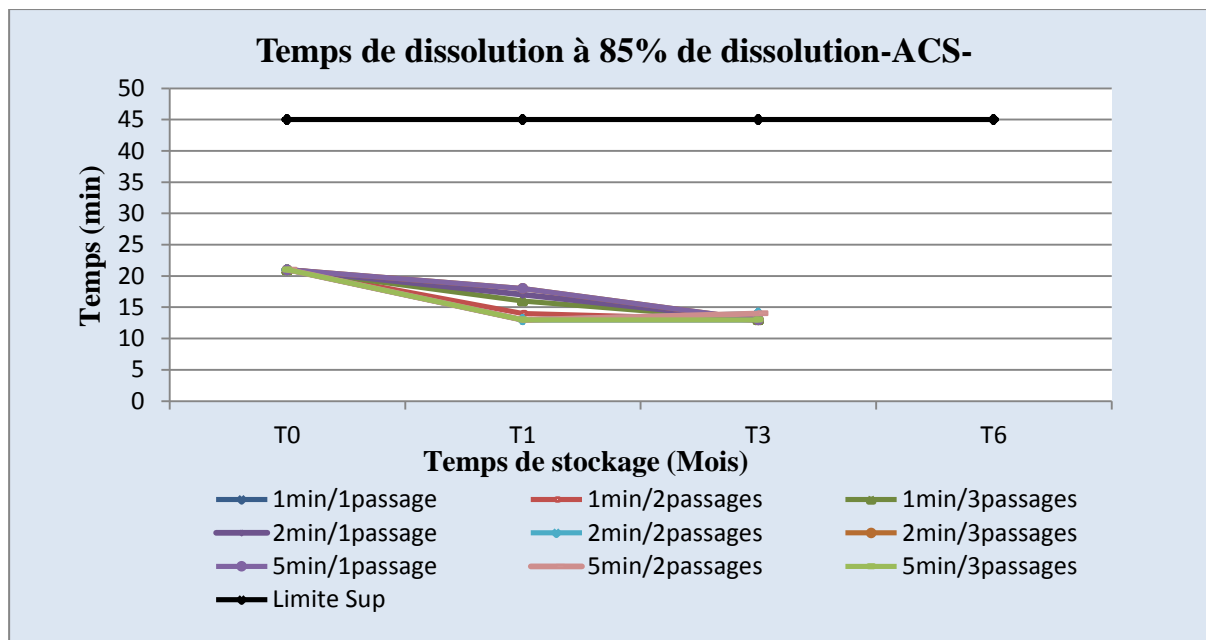


Figure N°33 : Tendence du test de dissolution, réponse 1.

Interprétation:

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 13min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 3min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 22min ($13 + 3 \times 3 = 22\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 14min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 3min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 23min ($14 + 3 \times 3 = 23\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 16min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 2min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 22min ($16 + 3 \times 3 = 22\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 17min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 2min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 23min ($17 + 2 \times 3 = 23\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 13min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 3min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 22min ($13 + 3 \times 3 = 22\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 14min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 18min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 2min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 24min ($18 + 2 \times 3 = 24\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 18min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 2min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 24min ($18 + 2 \times 3 = 24\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 13min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 3min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 22min ($13 + 3 \times 3 = 22\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 14min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 21min. Après 1mois, le temps de dissolution à 85% de dissolution est de 13min. En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 3min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à une teneur de Metformine HCl de 22min ($13 + 3 \times 3 = 22\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

2. L'évolution du paramètre est-elle comparable à l'évolution du même paramètre dans les études historiques?

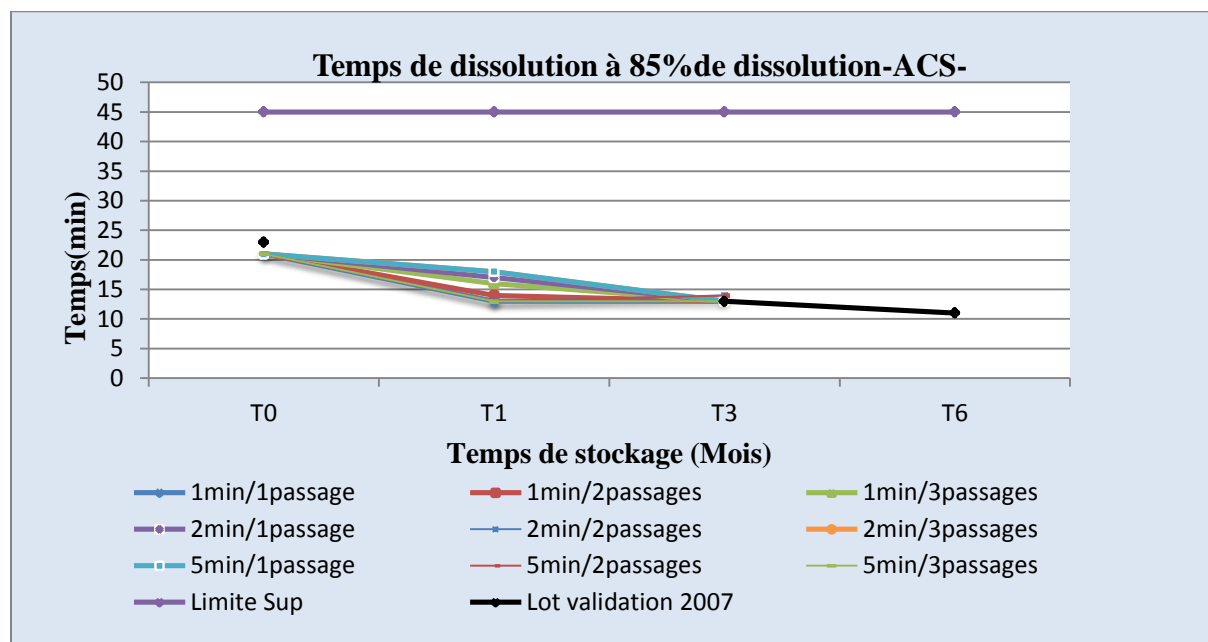


Figure N°34 : Tendence du test de dissolution, réponse 2.

Interprétation :

Pour le lot de validation de Metformine 850mg : (En 2007) Le temps de dissolution à 85% de dissolution à T0 est de 23min. Après 03 et 06 mois, les temps de dissolution à 85% sont respectivement : 13min et 11min. On observe ainsi un écart-type de 5min.

Pour la Metformine 850mg, 1min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85% de dissolution de 28min ($13 + 3 \times 5 = 28$ min).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85% de dissolution de 29min ($14 + 3 \times 5 = 29$ min).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 1min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85% de dissolution de 31min ($16 + 3 \times 5 = 31$ min).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85%de dissolution de 32min ($17+ 3 \times 5 = 32\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85%de dissolution de 28min ($13+ 3 \times 5 = 28\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 14min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 2min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85%de dissolution de 33min ($18+ 3 \times 5 = 33\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/1passage : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85%de dissolution de 33min ($18+ 3 \times 5 = 33\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/2passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85%de dissolution de 28min ($13+ 3 \times 5 = 28\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 14min est dans la tendance.

Pour la Metformine 850mg, 5min/3passages : En prenant en compte le fait qu'un écart-type de 5min est observé, donc à 03 mois, on peut s'attendre à un temps de dissolution à 85%de dissolution de 28min ($13+ 3 \times 5 = 28\text{min}$).

Le résultat obtenu à 03 mois, qui est de 13min est dans la tendance.

3. Peut-on s'attendre à ce que la conformité des limites de spécification de stabilité soit maintenu jusqu'à la fin de l'étude?

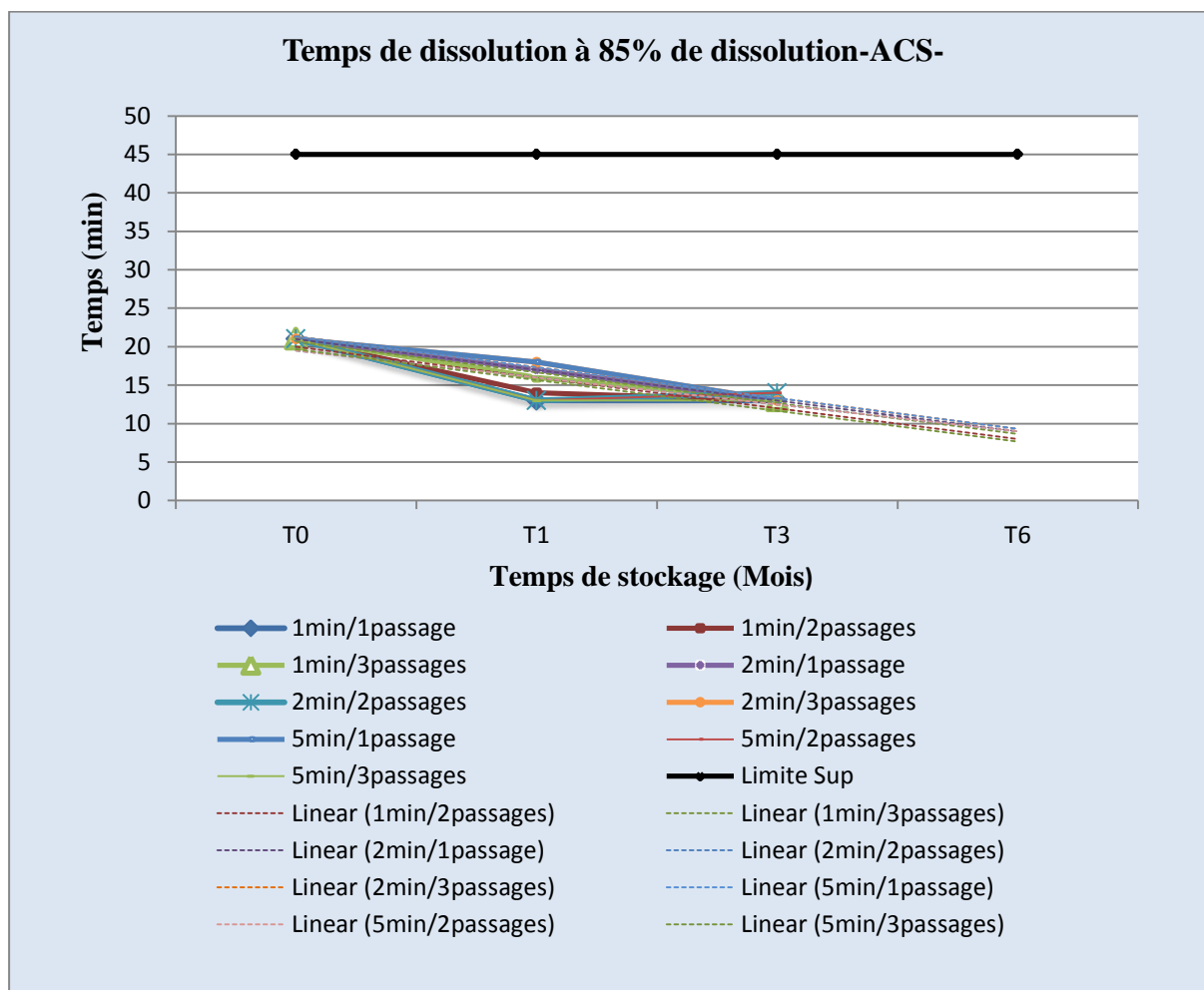


Figure N°35 : Tendance du test de dissolution, réponse 3.

Interprétation :

La limite de spécification pour le test de dissolution est qu'un minimum de 85% Metformine HCl est dissout au bout de 45 minutes.

Selon l'extrapolation des lignes de tendance pour les 9 échantillons, on remarque qu'à T6 le temps de dissolution sera toujours dans la limite de spécification.

Remarque :

Nous nous sommes arrêtés dans l'étude de stabilité accélérée aux résultats obtenus à T3 (après trois mois), par faute de temps nous n'avons pas pu achever cette étude jusqu'à la fin (6 mois), avant la soutenance, mais bien entendu les tests de T6 seront réalisés ultérieurement, cela ne va pas affecter la valeur de notre travail, car pour l'ACS, l'industriel a le droit de mettre son produit sur le marché sous réserve de communiquer ultérieurement les résultats de T6, d'autre part l'analyse des tendances sur tous les paramètres étudiés nous donne une idée sur les résultats qu'on peut s'attendre à obtenir après 6 mois, et ils sont tous acceptables.

Les industries pharmaceutiques ont pour priorité de veiller sur la santé des patients et pour cela ils mettent au point des systèmes qualités de vigueurs et tentent toujours à améliorer la qualité de leurs produits. Notre travail au sein du site NNAPP, nous a permis d'étudier un aspect qualité en réalisant une étude d'impact de chaleur sur la qualité du produit fini durant son conditionnement primaire.

Les résultats obtenus dans la partie expérimentale, que ce soit par l'étude de gestion des risques qualités, l'étude de stabilité accélérée, les différents contrôles par les tests physicochimiques, ainsi que l'analyse de leurs tendances, s'avèrent conformes et dans les limites de spécifications . Ainsi on peut conclure en estimant que le risque qualité (Température de scellage) qu'on a évalué durant cette étude est éliminé vue que tous les résultats obtenus sont tous conformes, mais cela reste insuffisant pour affirmer qu'un risque qui était présent dé le départ de l'étude est éliminé à 100%, donc ce qui serai plus approprié est de considéré le risque accepté et surtout contrôlé à un niveau donner car au-delà on ne pourra pas ce prononcer.

Pour conclure, nous pouvons dire que le travail réalisé au sein de NNAPP, et assez satisfaisant, vu que nous avons réussi à valider sur la ligne de conditionnement plus d'un «reprocessing» (trois), et la Blistéreuse sera programmé de sort à éjecter les blistères surchauffés au bout de cinq min d'exposition à la température au lieu d'une minute qui était validé au départ, tous ces changements sont documentés. Cela bien entendu nous fait gagner en temps en argent et en aspect environnementale, tout en assurant la qualité et l'intégrité du produit fini.

- [1] Fiche Media cnhf@novonordisk.com.
- [2] Document interne NNAPP, Instruction : *Production de Metformine 850mg*
- [3] Dr Joel Keravec MSH/RPM Plus- Bresil et présentation Janvier 2006,
[www.who.int/entity/hiv/amds/5\)JoelKaravec.ppt](http://www.who.int/entity/hiv/amds/5)JoelKaravec.ppt).
- [4] Module 3 du dossier d'AMM de la Metformine HCl.
- [5] Module 2 du dossier d'AMM de la Metformine HCl.
- [6] Monographie de la méthode sur la pharmacopée Européenne.
- [7] Monographie de la méthode sur la pharmacopée Britannique.
- [8] Volume 4 Good Manufacturing Practice, The Rules Governing Medicinal Products, Pharmaceutical, Legislation, European Commission.
- [9] Document interne NNAPP, Instruction : * Maîtrise des changements*09-Septembre-2012.
- [10] Tiphane Segeon, Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple de comprimés et gélules, 2005. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Henri Poincaré-Nancy.
- [11] CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
<http://www.legifrance.gouv.fr>, article R. 5121-1, le 10-septembre-2005.
- [7] Pharmacopée européenne édition 7.5, 2012.
- [12] Document interne NNAPP, Instruction : *Spécifications techniques du film PVC, Metformine 500, 850mg, produit fini* 21-Novembre-2010.
- [13] Document interne NNAPP, Instruction : *Spécifications techniques du film Aluminium, Metformine 500, 850mg, produit fini* 21-Novembre-2010.
- [14] Manuel d'utilisation de la Termoformeuse Uhlmann.
- [15] ROSSETO, Yves, Pharmacotechnie Industrielle, 1ère édition Vendôme: IMT édition, 1998.- 523p.
- [16] ICH Q9 Risk Quality Management, 31-Janvier-2011

- [17] Document interne NNAPP, Instruction : *Risk Quality Management of drug substance and drug product* 10-Septembre-2012.
- [18] Présentation Sur la gestion des risques qualité au niveau de NNAPP, par Mohamed Ouaguenouni (Manager qualité Algérie et personne qualifié) le 27-Juin-2012.
- [19] ICH Q1A (R2) :* Stability testing of new drug substances and product* 2003.
- [20] Document interne NNAPP, instruction :* Gestion des échantillons et données de stabilité* 10-Juin-2009.
- [21] Document interne NNAPP, instruction NNAPP :*Etude de stabilité des produit commercialisés* 16-Octobre-2009.
- [22] Document interne NNAPP, instruction NNAPP :*Investigation of out of specification (OOS) tests results* 15-Juin-2012.
- [23] Document interne NNAPP, instruction NNAPP :*stability study protocols and reports*01-Mai-2012
- [24] Pharmacopée Européenne édition 7.0, chapitre 2.2.32. Perte à la dessiccation.
- [25] Pharmacopée Britannique.
- [26] Pharmacopée Européenne édition 7.0, chapitre 2.9.5. Uniformité de masse.
- [27] Pharmacopée Européenne édition 7.0, chapitre 2.9.3. Essai de dissolution des formes solides.
- [28] Pharmacopée Européenne édition 7.0, chapitre 2.6.12 et 2.6.13. sur les tests microbiologiques.
- [29] Document interne au site NNAPP :* Analyse de tendance sur les stabilités des produits commercialisés*19-Avril-2011.

Annexe N° 01 : Spécifications technique du Film PVC du produit fini Metformine 850 mg

Paramètres à contrôler	Effectif échantillon à contrôler	Acceptabilité	Limites
Diamètre du rouleau	ISO 2859-1	0 défauts	Le diamètre doit être compris entre 150 et 400 mm
Diamètre du noyau (mandrin)			Le diamètre doit être compris entre 70 et 80mm
Largeur du film			La largeur doit être comprise entre 135 et 139 mm
Epaisseur du film			L'épaisseur doit être comprise entre 0.2375 et 0.2625mm.
Qualité du film		1%	Présence ou absence de perforations, coupures, déchirures, rayures... etc.
Identification par IR ou par le NIR		0 défauts	Le spectre de l'échantillon de notre PVC est comparable à celui du standard de référence du PVC

Annexe N°02 : Spécifications techniques de l'Aluminium imprimé de la Metformine 850 mg

Paramètres à contrôler	Effectif échantillon à contrôler	Acceptabilité	Limites
Diamètre du rouleau	ISO 2859-1	0 défaut	Inférieur à 240 mm
Diamètre du noyau			Compris entre 70 et 80 mm
Largeur du film			Comprise entre 125 et 129 mm
Identification de toute impression			Le texte et le graphisme doivent être complets et lisible
Altération d'impression mais lisibilité conservée	N/A	0 défaut	Présence ou absence par apport au film de référence
Altération d'impression avec illisibilité			Présence ou absence par apport au film de référence
Orientation du texte et du graphisme			Présence ou absence d'un défaut d'impression
Décalage du texte et du graphisme	ISO 2859-1	0 défaut	Présence ou absence par apport au film de référence
Qualité du film			Présence de perforations, coupures, déchirures, rayures...etc.
	N/A	0 défaut	Les teintures doivent être conforme aux couleurs (PMS 280C et PMS 185C) ± 1 PMS
Identification IR	ISO 2859-1		Le spectre de l'échantillon doit être comparable à celui du spectre de référence