

Le transfert analytique en industrie pharmaceutique : Exemple de l'Augmentin (Amoxicilline/Acide Clavulanique 500/62,5 mg) comprimé entre le site Mayenne (France) et le site Boudouaou (Algérie)- GSK

Analytical transfer in the pharmaceutical industry : Example of Augmentin (Amoxicillin/Clavulanic Acid 500/62.5 mg) tablet between the Mayenne (France) and Boudouaou (Algeria) sites - GSK

M. IOUTICHENE¹, C. KACIMI¹, H. BEN SI SAID¹, M. ASLI²

¹ , Laboratoire de chimie analytique - Département de pharmacie – Faculté de médecine – Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

² , Laboratoire pharmaceutique GSK BEN SI SAID Hassan¹ – < hassan.bensaisaid@ummto.dz >
IOUTICHENE Marina¹ – < marinaioutichene@gmail.com >
KACIMI Celia¹ – < kacimicelia17@gmail.com >
M. ASLI² – < moussa.x. asli@gsk.com >

Keywords	Abstract
- Sending -Receiving -Analytical transfer -Augmentin tablet - GSK Mayenne - GSK Boudouaou	<p>Introduction: national and foreign investors in Algeria are paying particular attention to the quality assurance process, which includes analytical transfer, in order to meet the requirements, set by the state for quality local production. In this context, a study is being carried out on the local production of Augmentin 500/62.5 mg film-coated tablet due to the discontinuation of the production licence at the GSK Mayenne site in France for the Algerian market. In order to resume production at the GSK Boudouaou site in Algeria, an analytical transfer of the dosing methods is necessary to guarantee their routine control.</p> <p>Material and methods: Our study describes the transfer of the method for the determination of Amoxicillin and Clavulanic Acid by Fast LC, as well as the method for the determination of Amoxicillin impurities by HPLC used for Augmentin 8/1 RC tablets. These methods have been transferred from the GSK Mayenne site to GSK Boudouaou.</p> <p>Results and Discussion. The results obtained at the receiving laboratory were interpreted using approved and described statistical approaches for analytical transfer and then compared with the acceptance limits previously established by the sending laboratory. The relative differences between the assay means for amoxicillin in the two laboratories were less than 2%, as were those for clavulanic acid. For the impurities assayed, the differences between the averages of the two laboratories also complied with the acceptance criteria.</p> <p>Conclusion: The conclusions drawn confirmed the mastery and expertise of the GSK Boudouaou receiving laboratory in producing and controlling Augmentin tablet 8/1 RC, which means that the transfer was successful.</p>
Mots clés	Résumé
-Emetteur -receveur -Transfert analytique -Augmentin comprimé - GSK Mayenne - GSK Boudouaou	<p>Introduction : les investisseurs nationaux et étrangers en Algérie accordent une attention particulière au processus d'assurance qualité dont est compris le transfert analytique afin de répondre aux exigences fixées par l'état concernant la production locale de qualité. Dans ce contexte, une étude est entreprise sur la production locale d'Augmentin comprimé pelliculé 500/62,5 mg en raison de la discontinuité de la licence de production sur le site de GSK Mayenne en France pour le marché algérien. Afin de reprendre la production sur le site de GSK Boudouaou en Algérie, un transfert analytique des méthodes de dosage est nécessaire pour garantir leur maîtrise en routine. Matériel et méthodes : Notre étude décrit le transfert de la méthode de dosage de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique par Fast LC, ainsi que la méthode de dosage des impuretés de l'Amoxicilline par HPLC utilisées pour les comprimés Augmentin 8/1 RC. Ces méthodes ont été transférées du site de GSK Mayenne vers GSK Boudouaou. Résultats et Discussion : Les résultats obtenus au laboratoire receveur ont été interprétés en utilisant des démarches statistiques approuvées et décrites pour le transfert analytique puis comparés aux limites d'acceptation préalablement établies par le laboratoire émetteur. Les différences relatives entre les moyennes de dosage de l'amoxicilline des deux laboratoires sont inférieures à 2%, de même que celles du dosage de l'acide clavulanique. Pour les impuretés dosées, les différences entre les moyennes des deux laboratoires sont également conformes aux critères d'acceptation Conclusion : Les conclusions tirées ont confirmé la maîtrise et l'expertise du laboratoire receveur GSK Boudouaou à produire et à contrôler Augmentin comprimé 8/1 RC, ce qui signifie la réussite du transfert analytique.</p>

I. Introduction :

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde [1].

L'Algérie, un pays en voie de développement présente une forte volonté politique, qui encourage ce secteur à aller de l'avant, pour avoir une industrie du médicament forte et puissante.

Le challenge est de taille, réduire la forte dépendance au marché extérieur et la facture des importations du médicament, qui pour la seule année 2019 est près de 2 milliards de dollars [2,3].

Dans le cadre de la mise en œuvre du plan d'action du ministère de l'industrie pharmaceutique, notamment dans son volet visant à garantir la sécurité, la qualité, et l'efficacité des produits pharmaceutiques, une industrie pharmaceutique de qualité est l'objectif majeur de ce secteur où la qualité doit être observée dans chaque maillon de production, à commencer par la matière première [4].

La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicite [5].

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication [6].

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit [6]. Pour se faire, les opérateurs nationaux et étrangers en Algérie investissent davantage dans les processus de l'assurance qualité dont est compris le **transfert analytique** pour répondre aux obligations qui ont été faites par l'état, dans le cadre de la promotion de la production locale de qualité.

Le transfert analytique est un processus complet qui consiste à transférer physiquement une méthode analytique préalablement validée, d'un laboratoire émetteur à un laboratoire receveur. En garantissant aux laboratoires ainsi qu'aux organismes de réglementation que la méthode qui sera utilisée en routine au sein du laboratoire receveur est maîtrisée [7,8]. Le transfert de méthode est la dernière étape avant l'utilisation en routine de la méthode dans le laboratoire destinataire. Suite à la demande croissante de l'industrie pour un protocole de transfert généralisé, la FDA, l'ISPE et la SFSTP, travaillent pour la formalisation des transferts de méthodes et l'édition des recommandations et de lignes directives pour bien conduire un transfert de méthode performant [9,10].

C'est dans cet intérêt qu'une étude de type est réalisée sur la production locale d'Augmentin comprimé pelliculé 500/62,5 mg (Princeps) par GlaxoSmithKline au site de Boudouaou, un opérateur étranger investi en Algérie, il produit une gamme d'antibiotique très recommandée par les cliniciens, elle comprend Clamoxyl Cp 1g, Clamoxyl PPSB 250 et 500mg, Augmentin PPSB 100/12,5mg (flacons de 30ml et de 60ml) et Augmentin Sachet 1g. Il importait de Mayenne Augmentin Cp 500/62,5mg.

Suite à la discontinuité de la licence permettant la production de comprimés Augmentin 500/62,5mg 8/1 RC Algérie sur le site Mayenne et l'arrêt de sa production depuis 2018, la production doit être reprise par le site Boudouaou. Notre objectif est de réaliser un transfert analytique de la méthode de dosage de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique par Fast LC et des impuretés de l'amoxicilline par HPLC à partir de GSK Mayenne (émetteur) vers GSK Boudouaou (receveur) conformément aux exigences.

II. Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude mettant en place le processus complet du transfert analytique de deux méthodes d'analyses d'Augmentin comprimé pelliculé 500/62,5mg, de GSK Mayenne vers GSK Boudouaou, suivant différentes étapes :

Une équipe responsable du transfert, comprenant les représentants des deux laboratoires, a été créée Pour un bon transfert de connaissances et de toute la documentation nécessaire.

Une évaluation du niveau de connaissance de site receveur pour supporter ce transfert analytique, et de la complexité des méthodes, a été faite par l'émetteur.

Le donneur a défini une stratégie de transfert suivant la *figure 1*. Au regard du classement des méthodes selon leur complexité et le niveau de risque du site receveur à générer des données différentes, le transfert a été déterminé de trois manières : transfert des connaissances papier, tests de confirmation, tests de comparaison.

Un technicien expérimenté de LCQ de Boudouaou, s'est déplacé au site de Mayenne et a été formé et familiarisé aux techniques d'analyses. À son retour au site de Boudouaou, il a formé deux autres

techniciens du LCQ ainsi qu'un binôme d'interne en pharmacie qui a participé à cette étude.

Des protocoles des tests de comparaison pour le dosage de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique par fast LC, et de dosage des impuretés de l'amoxicilline par HPLC ont été rédigés par les représentants de GSK Mayenne et envoyés aux représentants du site de Boudouaou pour une approbation par les deux sites.

Les méthodes d'analyses concernées par le transfert, ont été exécutés simultanément sur les deux sites, sur les mêmes lots, produits par l'émetteur.

Les résultats obtenus, ont été interprétés selon différentes approches statistiques et comparés à des critères d'acceptations préalablement établis et validés par l'émetteur [11].

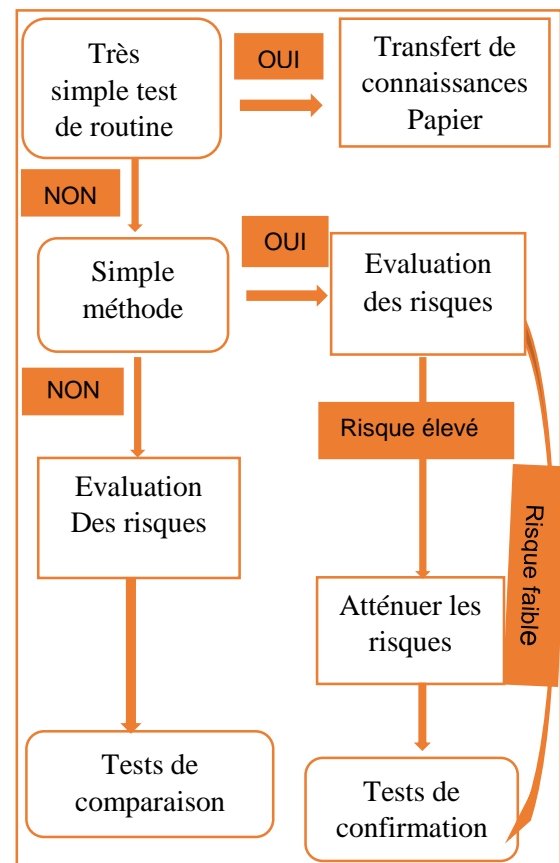


Figure 1 : Arbre de décision d'orientation pour la stratégie de transfert basée sur l'analyse des risques [11].

II.1. Equipements

Une chaîne HPLC (Agilent 1200 Infinity) pilotée par un système informatique (Empower 3 FR 4), pH-mètre (Mettler Toledo Seven Compact S220), Balance (Mettler Toledo XPE204). Consommable : filtre phase mobile (PALL Life sciences), filtre seringue (Millex LCR).

II.2. Réactifs et standards :

NaH₂PO₄.2H₂O (SPECILAB). NaH₂PO₄ (Sigma Aldrich). H₃PO₄ (Biochem). H₃PO₄ (Fisher). Méthanol (Honeywell). Amoxicilline Trihydraté (85,6%), Clavulanate Lithium (96,7%). 6-amino penicillanic acid. Penicilloïc acid β, Penicilloïc acid α. L (+) Amoxicilline Penicilloïc acid isomers. D (-) -p-hydroxyphenylglycine. N-hydroxyphenylglycyl Amox. N-pivaloyl-(4-hydroxyphenyl) -glycine. 2-hydroxy-3-(-4 hydroxyphenyl) -pyrazine. Amoxicilline dimer. Amox Diketopiperazine. Amoxicilline methyl penicilloate. Aldehydes adduct 1*. Aldehydes adduct 2*. (*Note : flacon en commun pour adduct 1 et adduct 2).

Les équipements et les consommables sont conformes aux exigences décrites dans les protocoles de transfert des méthodes établis par l'émetteur.

Les méthodes d'analyses ont été effectuées, simultanément dans les deux sites, pendant 3 jours, sur 3 lots, par 2 techniciens de chacun des LCQ (Tableau I).

Le dosage d'amoxicilline et de l'acide clavulanique par Fast LC a été fait pour 10 échantillons de chacun des lots : JU5M, JU5P, JU5S. Le dosage des impuretés et des produits de dégradations de l'amoxicilline par HPLC a été fait pour 6 échantillons de chacun des lots : JU5M (lot à libération), BL5J et BL5K (lots à expiration).

Tableau I : Stratégie d'application des méthodes transférées

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Technicien1	Lot 1	/	Lot3
Technicien2	/	Lot 2	/

II.3. La méthode de dosage de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique :

Le dosage de l'Amoxicilline et de l'Acide Clavulanique des comprimés Augmentin 8/1 RC est réalisée par Fast HPLC avec la comparaison à un standard d'étalonnage d'une teneur nominale connue. La détection est effectuée par un détecteur UV-Visible à 230 nm. Le calcul est fait par une courbe d'étalonnage polynomiale.

Pour cette méthode nous avons utilisé une chaîne HPLC Agilent dotée d'une colonne spécifique Symmetry Shield RP8 4,6×50mm 3,5µm, et une Pré-colonne HPLC Phenomenex type C8 AJO-4290 4×3.0mm, un débit de 3ml/min, un volume d'injection de 5 µl pour les échantillons et les standards, et de 1 à 38µl pour le standard de la courbe de calibration, $T_{colonne}=25^{\circ}\text{C}$ et $T_{échantillon}=4^{\circ}\text{C}$, $\lambda = 230 \text{ nm}$, avec un temps d'analyse de 2min [12].

II.3.1. Préparation des solutions :

II.3.1.1. La Phase mobile :

Nous préparons une solution de Di-hydrogéo-phosphate de sodium monohydraté (NaH₂PO₄, H₂O) à 0,05 mol/l. Nous ajustons le pH à 4.0 ± 0.1 avec quelques gouttes d'acide phosphorique à 85%.

Note : Nous laissons la colonne s'équilibrer avec la phase mobile minimum 15 minutes à 3ml/min [12].

II.3.1.2. Les Solutions standards :

Trois solutions étalons ont été préparées. À une concentration de 0,15 g/l de Lithium

Clavulanate et à 0,21 g/l d'Amoxicilline Trihydraté [12].

II.3.1.3. Les Solutions échantillons :

Nous pesons en portant des gants 10 comprimés séparément (PE). Nous transvasons chaque comprimé (PE) dans une fiole de 500.0 ml. Nous complétons à 500.0 ml avec de l'eau purifiée [12].

II.3.2. Séquence d'analyse :

La température de l'injecteur est réglée sur 4°C, nous laissons le temps à l'étalon et à l'échantillon de stabiliser la température avant l'injection. Nous Conditionnons la colonne et Nous vérifions que les paramètres d'analyse sont corrects et nous faisons passer :

La solution du blanc (1 fois), La solution test SST (l'une des solution étalon, 1 fois). Les solutions mères étalon 1, 2 et 3 puis encore une solution du blanc (1 fois). Nous sélectionnons la solution étalon avec le plus faible facteur de réponse pour tracer une courbe de calibration et nous l'injectons 7 fois avec des volumes croissants puis la solution du blanc et d'étalon 1, 5 échantillons, l'étalon 2, 5 autres échantillons, l'étalon 3, et en fin une solution test SST [12].

II.3.3. Formules de calculs : [12]

➤ *Masses corrigées des étalons :*

$$\text{Activité} = \text{Masse de Std(mg)} \times \frac{\text{Titre de l'étalon (\%)}}{100}$$

$$\text{Masse corrigée (x)} = \text{Activité} \times \frac{\text{Volume injecté}}{5}$$

➤ *Quantité d'Amoxicilline et de d'Acide clavulanique :*

Equation de la courbe d'étalonnage :

$$y = Cx^2 + Bx + A$$

x : La masse corrigée

y : Air de l'Amoxicilline ou Air de l'acide clavulanique

$$x = \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4C(A - Y)}}{2a}$$

$$\text{Résultats en (mg)} = \text{Résultats (HPLC)} \times \frac{MM}{PE}$$

MM : Masse moyenne du lot (mg)

PE : Masse du comprimé (mg)

II.3.4. Critères d'acceptation du système :

Le laboratoire émetteur et le laboratoire receveur ont défini clairement les critères d'acceptations intra-laboratoire et inter-laboratoires pour ce transfert, avant l'exécution des méthodes d'analyses concernées [12].

Tableau II : Critères d'acceptation pour les différentes vérifications

Facteur de réponse relative de chaque étalon	[99,25-100,75%] de la moyenne
CV du facteur de réponse (N≥6)	CV ≤ 1,5 %
Coefficient de Corrélation (R ²)	R ≥ 0,999

Tableau III : Critères d'acceptation du SST

Facteur de symétrie du pic de l'Amoxicilline ou du pic de l'Acide Clavulanique	0,8 ≤ T ≤ 1,5
Nombre de plateaux théoriques du pic de l'Amoxicilline ou du pic de l'Acide Clavulanique	N ≥ 500

Facteur de résolution (Amoxicilline/ Acide Clavulanique)	$\geq 5,0$
--	------------

II.4. La méthode de dosage des impuretés de l'Amoxicilline :

La détermination du dosage des impuretés et des produits de dégradation de l'Amoxicilline par HPLC dans les formules contenant l'Amoxicilline et l'Acide clavulanique est effectuée grâce à un gradient de phase mobile « tampon phosphate/méthanol » pour séparer les différentes impuretés et produits de dégradation, la quantification est faite par rapport à un standard d'Amoxicilline et l'identification des différents pics est effectuée par comparaison à une solution test qui contient les standards de références des impuretés, et les résultats sont reportés en pourcentage d'impureté en tenant compte de la teneur de l'Amoxicilline dans le produit.

Pour cette méthode nous avons utilisé une chaîne HPLC Agilent dotée d'une colonne Analysetechnik Spherisob ODS2/Spherecolone OD2 4.6×50 mm de 3 µm, et une Pré-colonne Phenomenex C8 4×3.0 mm de 3 µm, un débit de 1.4 ml/min, un volume d'injection de 10 µl qui se fait en gradient, $T_{colonne}=21^{\circ}\text{C}$ et $T_{échantillon}=4^{\circ}\text{C}$, $\lambda=230\text{ nm}$, avec un temps d'analyse de 25 min [13].

II.4.1. Préparation des solutions :

II.4.1.1. La phase mobile A :

Dans une fiole de 5000 ml, nous dissolvons une quantité de dihydrogénophosphate de sodium anhydre (NaH_2PO_4) dans l'eau purifiée, nous ajustons le pH à 4.17 à l'aide d'acide phosphorique dilué.

II.4.1.2. La phase mobile B : Méthanol.

II.4.1.3. Les Solutions standards d'Amoxicilline :

Nous préparons deux solutions standards en Amoxicilline (Standard 1 et Standard 2), à 50 mg/l.

II.4.1.4. Solution pour test LOQ :

À partir de la solution standard d'Amoxicilline nous préparons une solution LOQ à 0,15 mg/l.

II.4.1.5. Solutions mères d'impuretés :

Nous préparons les solutions mères d'impuretés séparément à 0,05 mg/ml.

II.4.1.6. Solution pour le calcul de la résolution et identification des pics :

Nous préparons 3 mélanges d'impuretés DKP/Pyrazine, DKP/Pivaloylglycine et α Pen/ β Pen, de chaque solution mère d'impureté dans une fiole de 100.0 ml selon les mélanges définis.

II.4.1.7. Solution test impuretés :

Nous réalisons un mélange d'impuretés à 0,0025 mg/l en prélevant de chaque solution mère d'impureté préalablement préparée.

II.4.1.8. Solution test Amox-impuretés :

Nous préparons un mélange de solution d'Amoxicilline à 0,05 mg/ml et d'impuretés à 0,0025 mg/ml.

II.4.1.9. Préparation des Solutions échantillons :

Nous préparons 6 échantillons. Pour chaque lot, nous introduisons 4 comprimés dans une fiole de 2000.0 ml, nous complétons au volume avec de l'eau purifiée [13].

II.4.2. Séquence d'injection :

Nous commençons par la solution blanc pour vérifier la stabilité de la ligne de base et l'absence de pics parasites ayant une interférence avec les pics d'impuretés (4 fois sur 2 Vials différentes) puis : la solution pour le test LOQ (1 fois), solution test impuretés pour identifier les différents pics

d'impuretés connues (1 fois), solution Amox-impuretés pour vérifier les tests de performance de la colonne (1 fois), le mélange α Pen/ β Pen si le calcul n'est pas possible à partir de la solution test impuretés (1 fois), le mélange DKP/HP-Pyrazine pour calculer la résolution (1 fois), solution standard d'Amoxicilline (6 fois), solutions essais 1 à 6 (1 fois) [13].

II.4.3. Formules de calculs :

La quantité d'impureté est exprimée en pourcentage massique de la quantité nominale d'Amoxicilline du Produit fini (%m/m) [13].

$$\% = \frac{A_u}{GMRF} \times \frac{V_u}{W_u} \times F_u \times \text{Relative response} \times 100$$

A_u : Air du pic d'impureté de l'échantillon

GMRF : Moyenne des facteurs de réponse des étalons E1 et E2

V_u : Volume de dilution de la solution échantillon (ml)

W_u : Prise d'essai de l'échantillon (mg)

F_u : Coefficient multiplicateur de l'échantillon

$$GMRF = \bar{m} * \left(\frac{A_t \times V_t \times 100}{W_t \times P} \right)$$

A_t : Surface du pic standard

\bar{m} : Moyenne des facteurs de réponse

V_t : Volume de dilution du standard (ml)

W_t : Prise d'essai du standard (mg)

P : Titre du standard en %

$$F_u = \frac{\text{Masse théorique du lot (g)}}{\text{Teneur théorique en amox de l'échantillon}}$$

II.4.4. Critères d'acceptation du système

Le laboratoire émetteur et le laboratoire receveur ont défini clairement les critères d'acceptations intra-laboratoire et inter-laboratoires pour ce transfert avant l'exécution des méthodes d'analyses concernées [13].

Tableau IV : Limites des temps de rétention en min

-Amoxicilline	2,6 - 3,2
- α -penicilloic acid	2,25 - 2,75
-Penicilloic-acid 1	5,4 - 6,6
-DKP Piperazine	7,5 - 9,2

Tableau V : Les critères d'acceptation pour la résolution des pics

-Résolution entre α -penicilloic acid et β -penicilloic acid	$R \geq 2.0$
-Résolution entre DKP et l'impureté connue la plus proche	$R \geq 1.5$

Tableau VI : Critères de performance de la colonne

-limite de quantification (LOQ)	$\geq 10 \mu g$
-Facteur du symétrie (pic d'Amoxicilline)	$0.8 \leq F \leq 1.5$
-Nombre de plateaux théorique (N)	$N \geq 4000$

Tableau VII : Les limites d'acceptation des RSD standard en %

-CV _{tr} Standard 1	$\leq 1 \%$
-Cv Facteur de réponse Standard 1	$\leq 1 \%$
-CV _{tr} Standard 2	$\leq 1 \%$
-Cv Facteur de réponse Standard 2	$\leq 1 \%$
-Taux de recouvrement Standard 1 et Standard 2	$\leq 1\%$
-Cv facteur de réponse (RF)	$\leq 1\%$

II.5. Outils statistiques :

L'évaluation des résultats est réalisée par les laboratoires GSK en comparant les différences des moyennes des deux sites à des critères d'acceptation préalablement établis, afin de démontrer la comparabilité des résultats tout en étudiant les risques associés au transfert des méthodes. Nous avons évalué les résultats du transfert de l'Augmentin comprimé par deux autres approches statistiques (autres que celle validée par l'émetteur) afin de confirmer la comparabilité et de comparer entre les démarches.

On distingue deux groupes de statistiques, le premier comporte les approches conventionnelles (approche descriptive, approche par la différence et **l'approche par équivalence**) qui évalue le critère de Justesse (Biais) et de fidélité de manière distincte, et le deuxième, le plus récent, comporte **l'approche par erreur totale**, qui se base sur le critère d'exactitude (biais et fidélité simultanément) [9,10].

Une analyse de variance (ANOVA) est préalablement réalisée pour chaque approche choisie suivant ce modèle :

$$x_{ijk} = \mu_i + \alpha_{j(i)} + \varepsilon_{jk(i)}$$

L'intérêt de l'analyse de la variance est de pouvoir calculer le biais relatif, la variance de fidélité intermédiaire, et le coefficient de variation de fidélité intermédiaire.

- Formule du calcul du biais relatif :

$$BR (\%) = 100 \times \frac{\mu_R - \mu_E}{\mu_E}$$

- Formule du calcul de la variance de fidélité intermédiaire :

$$\sigma_{FI}^2 = \sigma_{Wi}^2 + \sigma_{Bi}^2$$

σ_{Wi}^2 = variance intra-série

σ_{Bi}^2 = variance inter-série

- Formule du calcul du coefficient de variation de fidélité intermédiaire :

$$CV_{FI,i} = 100 \times \frac{\sigma_{FI,i}}{\mu_i}$$

Ces trois paramètres mesurés, servent dans l'estimation de la fidélité, de la justesse et de l'exactitude pour les différentes approches statistiques précédemment citées.

II.5.1. L'approche descriptive :

Cette approche permet d'estimer la fidélité et la justesse respectivement par une comparaison du CV et du biais relatif des résultats du laboratoire receveur à des limites d'acceptations préalablement établies par l'émetteur.

II.5.2. L'approche par la différence :

Cette approche, évalue le critère de justesse des méthodes d'analyses par la comparaison de la différence entre les moyennes des résultats obtenus dans les deux laboratoires à un intervalle de confiance, dans lequel la vraie valeur de la différence doit être incluse. Si l'intervalle de confiance de la différence entre les moyennes calculées contient 0, la justesse est alors satisfaisante [9,14].

II.5.3. Approche par équivalence :

Cette approche permettra d'évaluer un transfert, en l'acceptant ou en le rejetant selon les variances et la différence des moyennes obtenues au niveau des deux LCQ qui ont exécuté la méthode. C'est la seule approche statistique conventionnelle qui contrôle strictement le risque consommateur [9,14].

II.5.3.1. La fidélité :

Estimée par la comparaison de la borne supérieure L_S de l'intervalle de confiance unilatéral à $(1-\alpha)$ du coefficient de variation de fidélité intermédiaire du receveur à une

limite d'acceptation λ fixée à priori, selon l'équation suivante :

$$L_{S_{CV;FI}} = 100 \times \frac{\sqrt{L_S \sigma_{FI,R}^2}}{\mu_R}$$

Si $L_S < \lambda$: le transfert est accepté pour le critère de fidélité

II.5.3.2. La justesse :

Les limites de l'intervalle $[\lambda_1, \lambda_2]$ qui correspondent aux différences maximales tolérées entre les moyennes de l'émetteur et du receveur, sont prédéfinies par le laboratoire émetteur. En pratique on calcule un intervalle de confiance à $(1-\alpha)$ pour la différence entre les deux moyennes que l'on compare aux limites λ_1 (négatif) et λ_2 (positif). Cet intervalle est déterminé comme suit :

$IC_{Biais} 95\% =$

$$\left[\begin{array}{l} (\mu_R - \mu_E) - Q_i(1 - \alpha; \vartheta) \sigma_{\mu_R - \mu_E}; \\ (\mu_R - \mu_E) + Q_i(1 - \alpha; \vartheta) \sigma_{\mu_R - \mu_E} \end{array} \right]$$

Si l'intervalle de confiance à $(1-\alpha)$ pour la différence entre les moyennes calculées sous H_0 est inclus dans l'intervalle $[\lambda_1, \lambda_2]$: le transfert est accepté pour le critère de justesse.

II.5.4. Approche par erreur totale :

Afin d'éviter les limitations observées avec les approches conventionnelles précédemment citées, Dewé et al ont proposé une nouvelle approche appelée **l'approche par erreur totale**. Elle est définie comme étant la somme des erreurs systématiques et aléatoires, elle évalue le profil d'exactitude des méthodes d'analyses. L'objectif de cette approche est de s'assurer que la probabilité d'avoir un écart entre les résultats obtenus par le laboratoire receveur et la vraie valeur inférieur à λ est supérieur à un niveau β : [15,16,17]

$$\Pr (|X - \mu| < \lambda) > \beta$$

D'après la première approche par erreur totale et les données d'analyse de la variance, il est possible de construire :

- ✓ L'intervalle de confiance de la moyenne du laboratoire émetteur :

$$\left[\begin{array}{l} \mu_E - Q_i \left(1 - \frac{\alpha}{2}; n_E - 1 \right) \frac{\sigma_{FI,E}}{\sqrt{n_E}}; \\ \mu_E + Q_i \left(1 - \frac{\alpha}{2}; n_E - 1 \right) \frac{\sigma_{FI,E}}{\sqrt{n_E}} \end{array} \right]$$

- ✓ L'Intervalle de tolérance du laboratoire receveur, des mesures attendues au niveau β (en anglais β -expectation tolerance limits) :

$$\left[\begin{array}{l} \mu_R - Q_i \left(\frac{1+\beta}{2}; \vartheta \right) \sqrt{\left(1 + \frac{1}{J_R \times K_R \times B_R^2} \right) \sigma_{FI,R}}; \\ \mu_R + Q_i \left(\frac{1+\beta}{2}; \vartheta \right) \sqrt{\left(1 + \frac{1}{J_R \times K_R \times B_R^2} \right) \sigma_{FI,R}} \end{array} \right]$$

Soient L_E (borne inférieure) et U_E (borne supérieure) de l'intervalle de confiance de la moyenne du laboratoire émetteur et L_R (borne inférieure) et U_R (borne supérieure) de l'intervalle de tolérance des mesures attendues au niveau β pour le laboratoire receveur, en effet, ça nous permet de calculer un intervalle de décision à partir de l' IC_E , sur lequel se base le critère de validité du transfert.

$$ID = [U_E (1 - \lambda), L_E (1 + \lambda)]$$

Si l'intervalle de tolérance du receveur est intégré dans l'intervalle de décision : le transfert est accepté.

Cette approche évalue le risque d'avoir des résultats chez le receveur hors des limites d'acceptation. Il est donc possible de calculer cette probabilité comme suit [7,10-11] :

$$P[X_R < U_E (1 - \lambda)] + P[X_R > L_E (1 + \lambda)]$$

Si $P < (1 - \beta)$: le transfert est accepté.

Dans le cadre de ce transfert en cours, une comparaison des résultats entre les deux laboratoires a été réalisée principalement en utilisant l'approche descriptive et l'approche par la différence validée par l'émetteur. Le choix de ces approches est justifié par les mesures prises par le laboratoire émetteur suite aux évaluations effectuées pour la méthode de dosage de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique par Fast LC, jugée complexe à faible risque, et la méthode de dosage des impuretés par HPLC, évaluée comme complexe présentant un risque élevé.

Nous avons proposé d'utiliser deux autres approches pour les comprimés pour confirmer les résultats précédents.

III. Résultats :

Après la sélection de l'étalon avec le plus faible facteur de réponse, nous avons pu tracer les courbes d'étalonnage pour chaque lot.

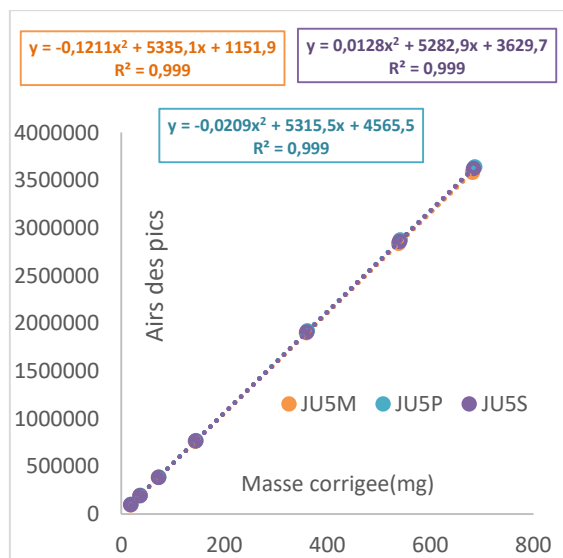


Figure 2 : courbe d'étalonnage de l'Amoxicilline

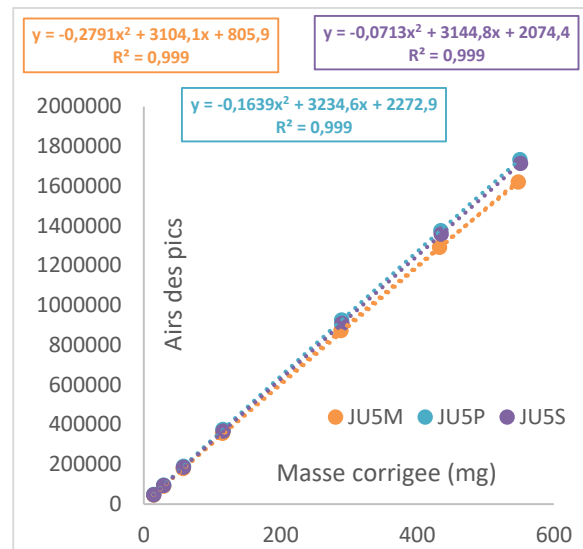


Figure 3 : courbe d'étalonnage de l'Acide clavulanique

III.1. Acceptabilité du système pour le site receveur :

Tableau VIII : Résultats obtenus pour l'acceptabilité du système dans le dosage de l'Amoxicilline

	Tech 1		Tech2
	JU5M	JU5P	JU5S
Standard T1 (%)	100,01	100,01	100,30
Standard T2 (%)	100,04	100,22	100,02
Standard T3 (%)	99,95	99,77	99,68
CV facteur de réponse (%)	0,35	1,41	1,36
Coefficient de détermination (R²)	1,000	1,000	1,000
Facteur de symétrie	1,1	1,1	1,1
Nombre de plateaux théoriques	1422	1195	1205

Tableau IX : Résultats obtenus pour l'acceptabilité du système dans le dosage de L'acide clavulanique

	Tech 1		Tech2
	JU5M	JU5P	JU5S
Standard T1%	100,31	99,67	100,20
Standard T2%	100,13	99,84	99,63
Standard T3%	99,56	100,49	100,17
CV facteur de réponse %	0,71	0,85	0,33
Coefficient de détermination R ²	1,000	1,000	1,000
Facteur de symétrie	1,2	1,2	1,2
Nombre de plateaux théoriques	1372	1285	1306
Résolution entre l'Amoxicilline et l'Acide Clavulanique	6,24	5,80	5,9

Tableau X : Les temps de rétention pour l'acceptabilité du système dans le dosage des impuretés de l'Amoxicilline

	Tech 1		Tech2
	JU5M	BL5J	BL5K
Amoxicilline	2,8	2,7	2,7
α -Penicilloïc acid	2,47	2,38	2,40
Penicilloïc acid 1	6,3	6,2	6,2
DKP Pipérazine	9,0	8,6	8,6

Tableau XI : Résultats de vérification de la résolution des pics dans le dosage des impuretés de l'Amoxicilline

	Tech 1		Tech2
	JU5M	BL5J	BL5K
Résolution entre α -Penicilloïc acid et β -Penicilloïc acid	2,4	2,5	2,7

Résolution entre DKP et l'impureté connue la plus proche	1,7	2,8	3,1
--	-----	-----	-----

Tableau XII : Résultats de performance de la colonne dans le dosage des impuretés De l'Amoxicilline

	Tech 1		Tech2
	JU5M	BL5J	BL5K
-Vérification de la limite de quantification (LOQ)	54	97	105
-Facteur de symétrie (pic d'Amoxicilline)	1,1	1,1	1,1
-Nombre de plateaux théoriques	5806	6591	6490

Tableau XIII : Les RSD standard en % obtenus dans le dosage des impuretés de l'Amoxicilline

	Tech 1		Tech2
	JU5M	BL5J	BL5K
CV t _R STD 1	1	1	1
CV facteur de réponse STD 1	0,16	0,09	0,30
CV t _R STD 2	1	1	1
CV facteur de réponse STD 2	0,32	0,03	0,63
Taux de recouvrement RF (standard range) STD 1 et STD 2	0,45	0,64	0,36
CV Facteur de réponse	0,34	0,34	0,50

III.2. Dosage de l'Amoxicilline :

Des moyennes et des coefficients de variations ont été calculés pour les données des deux laboratoires.

Tableau XIV : Les données du receveur et de l'émetteur

Les données du receveur			
Lot	JU5M	JU5P	JU5S
μ_j	498,9	499,08	499,83
μ_i	499,27		
CV %	1,34	0,69	0,41
Les données de l'émetteur			
Lot	JU5M	JU5P	JU5S
μ_j	494,48	492,56	494,88
μ_i	493,97		
CV %	0,96	0,35	0,48

Une vérification des critères inter-laboratoires a été faite pour chaque lot, par une comparaison des moyennes des résultats obtenus à GSK Mayenne et celles obtenus à GSK Boudouaou. La différence relative pour le transfert de la méthode de dosage par Fast LC des comprimés Augmentin 8/1 RC entre les deux sites est calculée suivant la formule ci-dessous :

$$\frac{|\mu_{j,Amox,E}(mg) - \mu_{j,Amox,R}(mg)| \times 100}{\mu_{j,Amox,E}(mg) + \mu_{j,Amox,R}(mg)}$$

Tableau XV : Les différences relatives en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence relative entre la moyenne des deux sites
JU5M	0%
JU5S	1%
JU5P	0%

III.3. Dosage de l'Acide clavulanique :

Tableau XVI : Les données du receveur et de l'émetteur

Les données du receveur			
Lot	JU5M	JU5P	JU5S
μ_j	62,12	62,44	62,08
μ_i	62,21		
CV %	2,81	1,48	2,22
Les données du donneur			
Lot	JU5M	JU5P	JU5S
μ_j	62,00	61,79	61,19
μ_i	61,66		
CV %	3,89	2,97	2,35

La différence relative entre les moyennes des deux laboratoires pour le dosage de l'acide clavulanique a été calculée suivant la formule précédemment citée.

Tableau XVII : Les différences relatives en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence relative entre la moyenne des deux sites
JU5M	0%
JU5S	1%
JU5P	1%

III.4. Dosage des impuretés de l'Amoxicilline :

Les moyennes et les coefficients de variation, ainsi que les différences entre ces moyennes, ont été calculés pour les données provenant des deux laboratoires.

III.4.1. Impuretés totales :

Tableau XVIII : Analyse du site receveur et du site émetteur

Analyse du site receveur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	1,47	2,05	2,08
CV %	3,12	1,81	1,13
Analyse du site donneur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	1,14	1,93	2,09
CV %	3,28	3,86	4,05

Tableau XIX : Les différences relatives en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence relative Mayenne/ moyenne (%)	Différence relative Boudouaou/ moyenne (%)
JU5M	-12,57	+12,57
BL5J	-2,95	+2,95
BL5K	+0,16	-0,16

III.4.1.1. Impureté Dimer (Impureté J)

Tableau XX : Analyse du site receveur et du site émetteur

Analyse du site receveur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	0,74	0,95	0,92
CV %	3,24	1,12	2,16
Analyse du site donneur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	0,67	0,92	0,94
CV %	2,01	3,40	3,06

Tableau XXI : Les différences absolues en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence absolue Mayenne/moyenne (%)	Différence absolue Boudouaou/moyenne (%)
JU5M	-0,04	+0,04
BL5J	-0,02	+0,02
BL5K	+0,01	-0,01

III.4.1.2. Maximum de toute autre impureté connue :

Tableau XXII : Analyse du site receveur et du site émetteur

Analyse du site receveur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	0,34	0,39	0,38
CV %	3,17	1,62	1,14
Analyse du site donneur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	0,21	0,31	0,35
CV %	1,73	3,08	3,55

Tableau XXIII : Les différences relatives en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence relative Mayenne/moyenne (%)	Différence relative Boudouaou/moyenne (%)
JU5M	-23,17	+23,17
BL5J	-11,19	+11,19
BL5K	-5,01	+5,01

Suite à la déviation observée dans le lot JU5M dans le calcul de toute autre impureté connue, une fiche de déviation a été effectuée par le laboratoire émetteur, tout en calculant une deuxième valeur la plus importante, et le résultat obtenu pour cette impureté qui est l'impureté C (DKP) est présenté dans le tableau suivant

Tableau XXIV : Analyse du site receveur et du site donneur pour le lot JU5M

	Analyse du site émetteur	Analyse du site receveur
Lot	JU5M	JU5M
$\mu_j\%$	0,07	0,10
CV %	3,03	3,21

Tableau XXV : Les différences relatives en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence relative Mayenne/moyenne (%)	Différence relative Boudouaou/moyenne (%)
JU5M	-12,90	+12,90

III.4.1.3. Maximum de toute impureté inconnue :

Tableau XXVI : Analyse du site receveur et du site donneur

Analyse du site receveur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	0,06	0,09	0,09
CV %	7,86	7,96	1,78
Analyse du site émetteur			
Lot	JU5M	BL5J	BL5K
$\mu_j\%$	0,05	0,05	0,06
CV %	0,47	2,93	6,91

Tableau XXVII : Les différences relatives en % entre les moyennes des deux sites

Lot	Différence relative Mayenne/moyenne (%)	Différence relative Boudouaou/moyenne (%)
JU5M	-6,02	+6,02
BL5J	-27,81	+27,81
BL5K	-17,98	+17,98

III.5. Application des autres approches statistiques :

Pour une meilleure interprétation des résultats, nous avons effectué une analyse de la variance (ANOVA) pour les deux laboratoires. L'objectif était d'obtenir les données nécessaires pour une évaluation statistique en utilisant l'approche par équivalence et l'approche par erreur totale.

III.5.1. Dosage de l'Amoxicilline :

III.5.1.1. Approche par équivalence :

III.5.1.1.a. La fidélité

Tableau XXVIII : Détermination des valeurs des paramètres de l'approche par fidélité pour le dosage de l'Amoxicilline

Evaluation de la fidélité			
α	5%	λ	2%
ddl	29	X^2	17,71
j	3	k	10
MSM	2,41065	MSE	20,36880
σ^2_{Wi}	6,17930	σ^2_{Bi}	0,00000
σ^2_{FI}	6,17930	σ_{FI}	2,48582
CV σ^2_{FI}	0,497%		
$LS_{\sigma^2_{FI}}$	10,12		
$LS_{CV;FI}$	0,64%		

III.5.1.1.b. La justesse :

Tableau XXIX : Détermination des valeurs des paramètres de l'approche par justesse pour le dosage de l'Amoxicilline

Evaluation de la justesse	
β	95 %
λ_1	-2 %
λ_2	2 %
ddl	16,6737865
$\mu_R - \mu_E$	5,2970
$Q_t(1 - \alpha; ddl)$ à 95%	1,7247
$\sigma^2(\mu_R - \mu_E)$	0,239914918
$\sigma(\mu_R - \mu_E)$	0,489811105
Biais absolu	5,2970
Limite inférieure du biais absolu	4,452222787
Limite supérieure du biais absolu	6,141777213
Biais relatif	1,07232871

Limite inférieure du biais relatif (%)	0,901311368
Limite supérieure du biais relatif (%)	1,243346051

III.5.1.2. Approche par l'erreur totale :

Tableau XXX : Détermination des valeurs de l'erreur totale pour le dosage de l'Amoxicilline

$\alpha = 0,05$	$\beta = 0,95$	$\lambda = 0,05$
Intervalle de confiance IC de la moyenne du laboratoire émetteur		
Moyenne de l'émetteur μ_E	493,971667	
n_E	30	
ddl	29	
$Q_t(1 - \alpha/2; ddl)$	2,045	
σ^2_{Wi}	10,3277900	
σ^2_{Bi}	0,16950844	
σ_{FI}	3,239953	
Marge de l'IC μ_E	1,209682492	
Limite inférieure de l'IC L_E	492,76198	
Limite supérieure de l'IC U_E	495,18134	
Intervalle de tolérance de la moyenne du Laboratoire receveur		
n_R	30	
k_R	10	
j_R	3	
Moyenne du receveur μ_R	499,268667	
σ^2_{Wi}	6,1792993	
σ^2_{Bi}	0,0000000	
σ_{FI}	2,485820	
R_R	0,0000	
B_R^2	1,0000	
ϑ	28,5714	
$Q_t((1+\beta)/2; \vartheta)$	2,0450	
Marge de l'IT μ_R	5,167537	
Intervalle de décision ID	Intervalle de tolérance IT	
Limites émetteur		Limites receveur
$U_E(1-\lambda)$	468,12388	L_R 494,10113
$L_E(1+\lambda)$	519,94042	U_R 504,43620
La probabilité d'avoir des résultats hors limites d'acceptation chez le receveur		
Qt inférieur	-12,32524206	
Qt supérieur	8,180642438	
$P[Qt < U_E(1-\lambda)]$	0,0001	
$P[Qt > L_E(1+\lambda)]$	0,0001	

III.5.2. Dosage de l'Acide clavulanique :**III.5.2.1. Approche par équivalence :****III.5.2.1.a. La fidélité :**

Tableau XXXI : Détermination des valeurs des paramètres de l'approche par fidélité pour le dosage de l'Acide Clavulanique

Evaluation de la fidélité			
α	5%	λ	2%
ddl	29	X^2	17,71
j	3	k	10
MSM	0,39312	MSE	1,93660
σ^2_{Wi}	0,58751	σ^2_{Bi}	0,00000
σ^2_{FI}	0,5875	σ_{FI}	0,76649
CV σ^2_{FI}	1,232%		
$LS_{\sigma^2_{FI}}$	0,96		
$LS_{CV;FI}$	1,58%		

III.5.2.1.b. La justesse :

Tableau XXXII : Détermination des valeurs des paramètres de l'approche par justesse pour le dosage de l'Acide Clavulanique

Evaluation de la justesse	
β	95 %
λ_1	-2 %
λ_2	2 %
ddl	27,23229948
$\mu_R - \mu_E$	0,5547
$Q_t(1 - \alpha; ddl)$ à 95%	1,7033
$\sigma^2(\mu_R - \mu_E)$	0,019165803
$\sigma(\mu_R - \mu_E)$	0,138440611
Biais absolu	0,5547
Limite inférieure du biais absolu	0,318860774
Limite supérieure du biais absolu	0,790472559
Biais relatif	0,112287142
Limite inférieure du biais relatif (%)	0,064550418
Limite supérieure du biais relatif (%)	0,160023866

III.5.2.2. Approche par l'erreur totale :

Tableau XXXIII : Détermination des valeurs de l'erreur totale pour le dosage de l'Acide Clavulanique

$\alpha = 0,05$	$\beta = 0,95$	$\lambda = 0,05$	
Intervalle de confiance IC de la moyenne du laboratoire émetteur			
Moyenne de l'émetteur μ_E	61,660333		
n_E	30		
ddl	29		
$Q_t(1 - \alpha/2; ddl)$	2,045		
σ^2_{Wi}	6,17929933		
σ^2_{Bi}	0,00000000		
σ_{FI}	2,485820		
Marge de l'IC μ_E	0,92811622		
Limite inférieure de l'IC L_E	60,73221378		
Limite supérieure de l'IC U_E	62,58844922		
Intervalle de tolérance de la moyenne du Laboratoire receveur			
n_R	30		
k_R	10		
j_R	3		
Moyenne du receveur μ_R	62,215000		
σ^2_{Wi}	0,5875091		
σ^2_{Bi}	0,00000000		
σ_{FI}	0,766491		
R_R	0,0000		
B_R^2	1,0000		
ϑ	28,5714		
$Q_t((1+\beta)/2; \vartheta)$	2,0450		
Marge de l'IT μ_R	1,593384513		
Intervalle de décision ID	Intervalle de tolérance IT		
Limites émetteur	Limites receveur		
$U_E(1-\lambda)$	57,69561	L_R	60,62161
$L_E(1+\lambda)$	65,71787	U_R	63,80839
La probabilité d'avoir des résultats hors limites d'acceptation chez le receveur			
Q_t inférieur	-5,8003293		
Q_t supérieur	4,49569392		
$P[Q_t < U_E(1-\lambda)]$	0,0001		
$P[Q_t > L_E(1+\lambda)]$	0,0001		

IV. Discussion :

IV.1. Acceptabilité du système :

Tous les paramètres du teste SST (facteur de symétrie, nombre de plateaux théoriques et résolution etc.) sont conformes en les comparant aux spécifications ce qui a permet le lancement des séquences d'analyse.

L'injection des solutions standards et du blanc au cours du passage des échantillons à permet l'évaluation de la stabilité du système qui a été conforme jusqu'à la fin des injections (CV des facteurs de réponse inférieurs au spécifications) (*Tableaux IV-XIII*)

IV.2. Dosage de l'Amoxicilline :

IV.2.1. Approche interne des laboratoires GSK :

Les différences relatives des moyennes de dosage de l'Amoxicilline entre le site émetteur et le site receveur pour les lots suivants : JU5M, JU5S et JU5P sont respectivement égales à 0%, 1%, 0% (*Tableau XV*). Ces différences sont inférieures à la limite d'acceptation qui est de 2%. **Donc le transfert de la méthode de dosage de l'Amoxicilline est conforme.**

IV.2.2. Approche par équivalence :

Le CV de fidélité intermédiaire du receveur est de 0,497% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 0,640%. Donc cette borne est inférieure à la limite d'acceptation λ qui est de 2% (*Tableau XXVIII*). $L_s < \lambda \rightarrow$ **Critère de fidélité est accepté.**

Un intervalle de confiance à 95% de la différence des moyennes des résultats des laboratoires a été calculé après estimation du biais relatif $BR\% = 1,07$, la valeur de cet intervalle étant de $[0,90 ; 1,24]$ est comparé aux limites d'acceptation $[-2\% ; +2\%]$

(*Tableau XXIX*). Etant donné que cet intervalle est inclus dans ces limites d'acceptation le **Critère de justesse est accepté.**

IV.2.3. Approche par erreur totale :

L'intervalle de tolérance à 95% calculé pour le receveur est de $[494,10 ; 504,44]$ est inclus dans l'intervalle de décision précédemment calculé $[468,12 ; 519,94]$.

On peut donc conclure qu'au moins 95% des futurs résultats du laboratoire receveur seront à moins de 5% de la vraie valeur (*Tableau XXX*), **le transfert est donc accepté.**

La probabilité d'avoir des futurs résultats chez le receveur hors limites d'acceptation est de :

$$\sum P = 0,00002, \text{ donc } \sum P < (1-\beta) \rightarrow \sum P < 0,05$$

Le risque est donc **négligeable.**

IV.3. Dosage de l'Acide clavulanique :

IV.3.1. Approche interne des laboratoires GSK :

Les différences relatives des moyennes de dosage de l'Acide clavulanique entre le site émetteur et le site receveur pour les lots suivants : JU5M, JU5S et JU5P sont respectivement égales à 0%, 1%, 1% (*Tableau XVII*). Ces différences sont inférieures à la limite d'acceptation qui est de 2%. **Donc le transfert de la méthode de dosage de l'Acide clavulanique est accepté.**

IV.3.1. Approche par équivalence :

Le CV de fidélité intermédiaire du receveur est de 1,23% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,58%. Donc cette borne est inférieure à la limite d'acceptation λ qui est de 2% (*Tableau XXXI*). $L_s < \lambda \rightarrow$ **Critère de fidélité est accepté.**

Un intervalle de confiance à 95% de la différence des moyennes des résultats des laboratoires a été calculé après estimation du biais relatif $BR\% = 0,11$, la valeur de cet intervalle étant de $[0,06 ; 0,16]$ est comparé aux limites d'acceptation $[-2\% ; +2\%]$. Etant donné que cet intervalle est inclus dans ces limites d'acceptation (*Tableau XXXII*), **le critère de justesse est accepté.**

IV.3.1. Approche par erreur totale :

L'intervalle de tolérance à 95% calculé pour le receveur est de $[60,62 ; 63,81]$ est inclus dans l'intervalle de décision précédemment calculé $[57,70 ; 65,72]$.

On peut donc conclure qu'au moins 95% des futurs résultats du laboratoire receveur seront à moins de 5% de la vraie valeur (*Tableau XXXIII*), **le transfert accepté.**

La probabilité d'avoir des futurs résultats chez le receveur hors limites d'acceptation est de

$\sum P = 0,00002$, donc $\sum P < (1-\beta) \rightarrow \sum P < 0,05$
Le risque est donc **négligeable.**

Toutes les approches ont démontré la conformité du transfert analytique, les deux démarches statistiques d'évaluation ajoutées confirment les résultats de l'approche interne validé par les laboratoires de GSK et aussi permettent d'évaluer statistiquement tous les risques associés à l'application des méthodes de dosage transférées (risque consommateur, risque producteur et probabilité des futurs résultats).

IV.4. Dosage des impuretés de l'Amoxicilline :

IV.4.1. Impuretés totales

Les différences relatives des moyennes de dosage des impuretés totales entre le site émetteur et le site receveur pour les lots

suivants : JU5M, BL5J et BL5K sont respectivement égales à $\pm 12,57\%$, $\pm 2,95\%$, $\pm 0,16\%$ (*Tableau XIX*). Ces différences sont inférieures à la limite d'acceptation qui est $\pm 20\%$. **Donc le transfert de la méthode de dosage des impuretés totales est conforme.**

IV.4.2. Impureté Dimer (Impureté J)

Les différences absolues des moyennes de dosage de l'impureté Dimer entre le site émetteur et le site receveur pour les lots suivants : JU5M, BL5J et BL5K sont respectivement égales à $\pm 0,04\%$, $\pm 0,02\%$, $\pm 0,01\%$ (*Tableau XXI*). Ces différences sont inférieures à la limite d'acceptation qui est de $\pm 0,1\%$. **Donc le transfert de la méthode de dosage de l'impureté Dimer est conforme.**

IV.4.3. Maximum de toute autre impureté connue

Les différences relatives des moyennes de dosage de toute autre impureté connue entre le site émetteur et le site receveur pour les lots suivants : BL5J et BL5K sont respectivement égales à $\pm 11,19\%$ et $\pm 5,01\%$. Ces différences sont inférieures à la limite d'acceptation qui est $\pm 20\%$. Pour le lot JU5M la différence relative est supérieure à cette limite ce qui signifie une non-conformité qui a été générée suite à un décalage entre les dates d'analyse à GSK Mayenne et à GSK Boudouaou période pendant laquelle le produit s'est légèrement dégradé (*Tableau XXIII*).

La différence relative des moyennes pour l'impureté la plus importante (DKP) est égale à $\pm 12,90\%$. Cette différence est inférieure à la limite d'acceptation qui est $\pm 50\%$ donc le résultat est bien conforme (*Tableau XXV*).

Le transfert de la méthode dosage de toute autre impureté connue est conforme.

IV.4.4. Maximum de toute impureté inconnue

Les différences relatives des moyennes de dosage de toute impureté inconnue entre le site émetteur et le site receveur pour les lots suivants : JU5M, BL5J et BL5K sont respectivement égales à $\pm 9,09\%$, $\pm 28,57\%$, $\pm 20\%$. Ces différences sont inférieures à la limite d'acceptation qui est $\pm 50\%$ (*Tableau XXVII*). ***Donc le transfert de la méthode de dosage de toute impureté inconnue est conforme.***

V. Conclusion :

Les méthodes analytiques utilisées pour le contrôle de la qualité des médicaments doivent être robustes et soigneusement évaluées et surveillées lorsqu'elles sont transférées d'un site de recherche et développement vers un ou plusieurs sites de production. Cela vise à garantir la disponibilité continue de ces médicaments à travers le monde tout en maintenant leur qualité.

En mettant en pratique les principes de transfert analytique mentionnés précédemment, le laboratoire receveur GSK site Boudouaou a démontré sa capacité à maîtriser et contrôler avec succès la méthode de dosage de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, ainsi que la méthode de dosage des impuretés et les produits de dégradation de l'amoxicilline, à travers les résultats obtenus qui sont conformes aux spécifications ce qui confirme son aptitude à produire et à contrôler l'Augmentin comprimé pelliculé 500/62,5 mg.

La réussite de ce transfert permettra d'enrichir la gamme des antibiotiques produite localement en Algérie en introduisant une nouvelle forme

d'administration plus pratique du principe, qui a souvent prouvé son efficacité contre diverses infections bactériennes.

Glossaire et abréviations :

Glossaire/Abréviation			
Généralité			
FDA	Food and Drug Administration	Fast LC	Chromatographie liquide rapide et ultra rapide
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques	PPSB	Poudre pour suspension buvable
GSK	GlaxoSmithKline	LCQ	Laboratoire de contrôle qualité
Méthodes pharmaceutiques			
*	Flacon en commun pour adduct 1 et adduct 2	MM	Masse moyenne
PE	Masse du comprimé (mg)	LOQ	Limit of quantification
SST	System Suitability Test	tR	temps de rétention
x	La masse corrigée	RSD	Relative Standard Déviation
y	Aire de l'Amoxicilline ou Aire de l'Acide Clavulanique	STD	Standard
Cv %	Coefficient de variation	Tech	Technicien
Les approches conventionnelles			
ANOVA	Analyse de la variance	α	Niveau de signification
		λ	Valeur limite
x_{ijk}	k-ième répétition de la série j du laboratoire i (receveur)	μ_i	Moyenne générale des résultats du laboratoire i receveur
$\alpha_{j(i)}$	Ecart-type entre la moyenne de la série j du laboratoire i et μ_i	$\epsilon_{jk(i)}$	Erreur expérimentale qui correspond à la différence entre l'observation x_{ijk} et la moyenne de la série j du laboratoire i
BR %	Biais relatif	μ_R	Moyenne des résultats du laboratoire receveur
μ_E	Moyenne des résultats du laboratoire émetteur	L_s	Limite supérieure
σ^2_{FI}	Variance de fidélité intermédiaire	$\sigma_{FI,i}$	Ecart-type de fidélité intermédiaire
σ^2_{Wi}	Variance intra série du laboratoire receveur	σ^2_{Bi}	Variance inter série du laboratoire receveur
μ_j	Moyenne par série	μ_i	Moyenne des séries
σ^2_j	Variance de la moyenne par série	σ_j	Ecart-type de la moyenne par série
j_R	Nombre de série	k_R	Nombre e répétition par série
X^2	Quantile de la loi khi 2	FI	Fidélité intermédiaire
MSM	Carré moyen du modèle ANOVA pour le laboratoire receveur	MSE	Carré moyen de l'erreur résiduelle du laboratoire receveur
$LS_{\sigma^2_{FI}}$	Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la variance de la FI	$LS_{CV;FI}$	Limite supérieure de l'intervalle de confiance CV, FI.
$Q_i(1 - 2\alpha; \vartheta)$	Quantile supérieur (1-2 α) de la loi t de student à ν degrés de liberté	ϑ	Degrés de liberté

<i>ddl</i>	Degrés de liberté des carrés moyens	<i>IC_{Biais}</i>	Intervalle de confiance du biais
$\sigma^2(\mu_E)$	Variance de l'émetteur	$\sigma^2(\mu_R)$	Variance du receveur
$\sigma_{\mu_R-\mu_E}$	Racine carrée de la variance du biais	$\sigma^2_{(\mu_R-\mu_E)}$	Variance de la différence entre les moyennes des deux laboratoires
Approche par erreur totale			
<i>IC_E</i>	Intervalle de confiance de l'émetteur	<i>ID</i>	Intervalle de décision
<i>L_E</i>	La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la moyenne du laboratoire émetteur	<i>U_E</i>	La borne supérieure de l'intervalle de confiance de la moyenne du laboratoire émetteur
<i>L_R</i>	La borne supérieure de l'intervalle de tolérance	<i>U_R</i>	La borne supérieure de l'intervalle de tolérance
$Q_i\left(1 - \frac{\alpha}{2}; n_E - 1\right)$	Quantile $(1-\alpha/2)$ de la distribution t de student à $n_E - 1$ degrés de liberté	$Q_i\left(\frac{1 + \beta}{2}; \vartheta\right)$	Quantile β de la distribution t de student à ϑ degrés de liberté
$\frac{\sigma_{FI,E}}{\sqrt{n_E}}$	Erreur standard sur la moyenne de l'émetteur	$\sigma_{FI,E}$	Ecart-type de fidélité intermédiaire des observations
<i>n_E</i>	Nombre totale des observations	β	Proportion attendue des futurs résultats dans l'intervalle de décision
$P[X_R < U_E(\lambda)]$	La probabilité d'avoir des résultats supérieurs au laboratoire émetteur	$P[X_R > L_E(1 + \lambda)]$	La probabilité d'avoir des résultats inférieurs au laboratoire émetteur
<i>IT</i>	Intervalle de tolérance		

Références

- [1] "Industrie pharmaceutique – Définition." [En ligne]. Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition>. [Consulté le 19 juillet 2023].
- [2] APS. Industrie pharmaceutique : répondre à la demande locale et accéder aux marchés internationaux. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/143232>. Consulté le 27 Juin 2023.
- [3] APS. Industrie Pharmaceutique : la facture d'importation réduite de 40% en 2022. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/150442>. Consulté le 27 Juin 2023.
- [4] APS. Ali Aoun insiste sur la relance d'une industrie pharmaceutique de qualité. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/147362>. Consulté le 27 Juin 2023.
- [5] ISO 8402 :1986. Quality management and quality assurance - Vocabulary. 1st ed. Geneva: International Organization for Standardization; 1986.
- [6] Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2022 [27/06/2023]. Disponible sur: <https://www.miph.gov.dz/>.
- [7] Pharmacopée américaine. General information, 1224 Transfert of analytical procedures.
- [8] Engineering pharmaceutical innovation ISPE. Technology Transfert. 2003:128
- [9] Rozet E, Hubert P. Transfert des méthodes analytiques. 2010.
- [10] Rozet E, Dewé W, Ziemons E, Bouklouze A, Boulanger B, Hubert P. Methodologies for the transfer of analytical methods: A review. J Chromatogr B. 2009;877(23):2214-2223.
- [11] Master plan validation VQD-FRM-009541. Transfert des méthodes analytiques des comprimés Augmentin 8/1 RC entre Mayenne et Boudouaou. MPV 109 – 15p. [
- [12] Transfert de la méthode de dosage par fast LC des comprimés Augmentin 8/1 RC. VQD-FRM-029865- M3545 p/1.
- [13] Transfert de la méthode de dosage des impuretés de l'Amoxicilline par HPLC pour les comprimés Augmentin 8/1 RC. VQD-FRM-029865-M3546 p/1.
- [14] ANSES. Guide sur le transfert de méthodes d'analyse. ANSES/PR3/07/03 version a. 04 avril 2018. [pdf]. Disponible sur : <https://www.anses.fr>.
- [15] Dewé W, Govaerts B, Boulanger B, Rozet E, Chiap P, Hubert P. Using total error as decision criterion in analytical method transfer. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 2007;85(2):262-268.
- [16] Hubert P N-HJ, Laurentie M, Mercier N, Muzard G, Nivet C, et al. Validation des procédures analytiques quantitatives harmonisation des démarches Partie I. STP pharma prat. 2003 ;13 :101-38.
- [17] Hubert P N-HJ-J, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon P-A, et al. Validation des procédures analytiques quantitatives : harmonisation des démarches-Partie II. Statistiques. STP pharma prat. 2006 ;16 :87-121.