

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIERE : CHIMIE

MÉMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Validation de l'identification des matières premières et articles
de conditionnement primaire de la Novoformine® par
spectroscopie infrarouge**

Présenté par : **OULD TALEB THINHINANE et RAKED CYLIA**

Soutenu publiquement, le 20 / 10 / 2021, devant le Jury composé de :

<i>KHALDI</i>	<i>NASSIMA</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>KICHOU</i>	<i>NOURA</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>AIT HAMMI HAKIMA</i>	<i>PCQ</i>	<i>LMTO</i>	<i>Co-ENCADREUR</i>	
<i>OUAMROUCHE AMEL</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>	

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du site de production pharmaceutique de Novo Nordisk LMTO sous la direction de Mme KICHOU NOURA maitre de conférence au département de chimie faculté des sciences de l'UMMTO, et la co-direction de Mme AIT HAMMI HAKIMA professionnel en contrôle qualité au niveau du site LMTO.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude et notre profond respect à notre promotrice Mme KICHOU NOURA. Pour avoir dirigé ce travail, pour ces conseils, sa responsabilité, sa disponibilité ainsi que sa patience.

Nos vifs remerciements s'adressent également à notre Co-promotrice Mme AIT HAMMI HAKIMA pour sa bonté, sa disponibilité, ses encouragements, ses conseils et orientations grâce auxquelles on a pu trouver les ressources nécessaires pour mener à terme ce travail.

On souhaite remercier tout particulièrement Mme HASDANE NASSIMA pour sa modestie, ses conseils et sa gentillesse. Ainsi Mlle REGHAL Lynda qui a beaucoup collaborée avec nous et qui a fait preuve de patience, on la remercie profondément d'avoir été toujours disponible pour répondre à nos questions, et de nous avoir assisté durant notre travail et nous accorder son temps si précieux.

On adresse également notre profonde gratitude à tous les techniciens du laboratoire contrôle qualité qui ont été gentils, sympathiques, et serviable, merci Lydia, Mustapha...

Nos remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail et pour avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury.

On remercie vivement Mme KHALDI d'avoir accepté de présider le jury,

On remercie également Mme OUAMROUCHE d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos sincères remerciements et notre reconnaissance sont adressés aux responsables de LMTO qui ont accepté la réalisation de ce modeste travail au sein de leur usine,

Enfin, on voudrait remercier tous particulièrement nos familles, amis auprès de qui on a trouvé un soutien sans commune mesure.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction Générale..... 1

Partie Théorique

Chapitre I Présentation du site et du produit

1. Présentation du site	3
1.1. Les différents départements du site LMTO	4
1.1.1 Département qualité	4
1.1.2 Département technique	4
1.1.3 Département de la logistique	5
2. Description du produit.....	6
2.1 Novoformine®	6
2.2 Principe actif : Chlorhydrate de Metformine	6
2.3 Matières premières.....	7
2.4 Les articles de conditionnement	7
2.4.1 Conditionnement primaire	8
2.4.2 Conditionnement secondaire	8
2.4.3 Conditionnement tertiaire	9

Chapitre II Spectroscopie Infrarouge

1. La spectroscopie infrarouge.....	10
1.1 Le rayonnement infrarouge.....	10
1.2 Origine de l'interaction rayonnement-matière	11
1.3 Les modes de vibrations moléculaires.....	11
1.4 Le spectre infrarouge.....	13
2. Principe de la spectroscopie infrarouge.....	14
3. Appareillage	14
3.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)	14
3.2 Description d'un spectromètre IRTF.....	15
3.3 L'interféromètre	16
3.4 Réflexion totale atténuée (ATR)	18
Principe de l'ATR.....	18

4.	Avantages de la spectroscopie IRTF	19
	Domaines d'application de la spectroscopie IRTF	19
Chapitre III Validation analytique		
1.	Définition.....	20
2.	Pourquoi valider ?.....	20
3.	Critères de validation.....	21
3.1	Fidélité	22
3.2	Limite de détection.....	22
3.3	Limite de quantification	22
3.4	Linéarité	22
3.5	Intervalle de validité	22
3.6	Exactitude	23
3.7	Spécificité	23
3.8	Robustesse.....	23
4.	Validation des procédures analytiques	24
4.1	Procédure analytique	24
4.2	Types de procédures analytiques à valider	24
	Partie expérimentale.....	
Chapitre IV Matériel et méthodes		
1.	Matériel	25
1.1	Mode opératoire	25
1.2	Equipement de contrôle analytique.....	25
1.3	Spectromètre 100 FT-IR.....	25
1.4	UATR.....	26
1.5	Petit matériel du laboratoire.....	27
1.6	Produits étudiés (ADC & MP).....	27
2.	Protocole de validation de la méthode d'identification des matières premières et articles de conditionnement primaire de la Novoformine par Spectroscopie Infrarouge	27
2.1	Plan de validation.....	27
2.2	Test de suitabilité.....	28
2.3	Réalisation du Background (Balayage).....	28
2.4	Test de spécificité.....	28
2.4.1	Réponse positive.....	29
	Procédure	29
2.4.2	Réponse négative.....	29

Procédure	29
2.4.3 Critères d'acceptations	30
2.5 Test de robustesse	30
2.5.1 Variation de la force de jauge	31
2.5.2 Procédure	31
2.5.3 Critères d'acceptation	31
Chapitre V Résultats et discussion	
1. Test de suitability	32
2. Test Background	33
3. Spécificité	33
3.1 Positive réponse	33
3.2 Réponse négative	36
4. Robustesse	38
Critères d'acceptation	38
Conclusion générale	42
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des figures

<i>Figure 1 - Position géographique du site LMTO</i>	3
<i>Figure 2- Schéma du processus de production de la Novoformine</i>	5
<i>Figure 3- Illustration boîte Novoformine 850mg</i>	6
<i>Figure 4 - Structure chimique de chlorhydrate de Metformine</i>	7
<i>Figure 5 - Spectre électromagnétique qui s'étend des ondes radio aux rayons cosmiques</i>	10
<i>Figure 6 - Exemples de types de vibrations atomiques d'un groupement CH₂.</i>	12
<i>Figure 7 - Exemples de vibrations fondamentales des groupements fonctionnels et leurs gammes de fréquence</i>	13
<i>Figure 8 - Schéma représentant les principaux éléments d'un spectromètre IRTF</i>	16
<i>Figure 9 - Schéma d'un interféromètre de Michelson</i>	17
<i>Figure 10 - Principe de la réflexion totale atténuée (ATR) sur diamant</i>	18
<i>Figure 11 - Spectromètre 100 FT-IR Perkin Elmer connecté à l'ordinateur via le logiciel Spectrum ES</i>	26
<i>Figure 12 - Bras de pression en position de fonctionnement</i>	26
<i>Figure 13 - Indication de la force de jauge dans le spectre logiciel ES Spectrum</i>	26
<i>Figure 14 - Résultat du test de suitability générer par Spectrum ES</i>	32
<i>Figure 15 - Résultat du test du Background générer par Spectrum ES</i>	33

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 - Criteres de la validation en fonction du type d'analyse</i>	21
<i>Tableau 2- Equipements de contrôle analytique</i>	25
<i>Tableau 3 - Produits étudiés</i>	27
<i>Tableau 4 - Produits utilisés pour la réalisation de la réponse négative</i>	29
<i>Tableau 5 - Test de spécificité, réponse positive du pvc</i>	34
<i>Tableau 6 - Test de spécificité, réponse positive de la paraffine spéciale</i>	34
<i>Tableau 7 - Test de spécificité, réponse positive des sacs plastiques PEBD</i>	34
<i>Tableau 8 - Test de spécificité, réponse positive de l'aluminium 500mg face imprimée</i>	34
<i>Tableau 9 - Test de spécificité, réponse positive de l'aluminium 500mg face non imprimée</i>	35
<i>Tableau 10 - Test de spécificité, réponse positive de l'aluminium 850mg face imprimée et face non imprimée</i>	35
<i>Tableau 11 - Test de spécificité, réponse positive de l'aluminium 1000mg face imprimée et face non imprimée</i>	35
<i>Tableau 12 - Caractérisation de quelques liaisons du PVC</i>	36
<i>Tableau 13 - Caractérisation de quelques liaisons du PEBD sacs plastique</i>	36
<i>Tableau 14 - Test de spécificité, réponse négative du pvc utilisant le sac plastique PEBD</i>	37
<i>Tableau 15 - Test de spécificité, réponse négative de la paraffine spéciale utilisant le Pentacosane</i>	37
<i>Tableau 16 - Test de spécificité, réponse négative du sac plastique PEBD utilisant le pvc</i>	37
<i>Tableau 17 - Test de spécificité, réponse de l'aluminium Novoformine utilisant l'aluminium Novonorme</i>	38
<i>Tableau 18 - Résultats robustesse avec la force de jauge 90</i>	39
<i>Tableau 19 - Résultats robustesse avec la force de Jauge 100</i>	40
<i>Tableau 20 - Résultats robustesse avec la force de jauge 110</i>	41

Liste des abréviations

ADC	Article D e C onditionnement
AMM	Autorisation de M ise sur le M arché
ATR	A ttenuated T otal R eflection
BPF	B onnes P ratiques de F abrication
cm	centimètre
DTGS	D éterrâtes T ri-glycine S ulfate
FDA	F ood and D rug A dministration
ICH	I nternational C onference on H armonization.
IR	I nfrarouge
IRTF	I nfrarouge à T ransformée de F ourrier
ISO	I nternational O rganisation for S tandardisation
Km	K ilomètre
LMTO	L ocal M anufacturing T izi O uzou
MCT	M ercure C admium T ellure
MP	M atière P remière
mg	m illigramme
NF	N ovoformine®
nm	nanomètre
NN	N ovonorme®
PEBD	P olyéthylène à B asse D ensité
PVC	P olychlorure de V inyle
SFSTP	S ociété F rançaise des S ciences T echniques et P harmaceutique.
T°	T empérature

Introduction Générale

Dans un secteur où la rigueur et la précision sont demandées, il convient selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de mettre en place un système qualité pharmaceutique adéquat pour répondre aux exigences des autorités de santé et aux besoins des patients, c'est à ce moment que la validation intervient. Il s'agit d'un exercice réglementaire et l'un des principaux outils de l'assurance qualité en industrie pharmaceutique, qui est défini comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuve à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue.

Avec la mise en place des systèmes d'assurance qualité dans les laboratoires, la validation des méthodes d'analyse est aujourd'hui un objectif considérable.

En effet, si la validité d'une méthode analytique n'est pas confirmée, la décision de conformité ou non des produits basés sur les données obtenues par le contrôle qualité en utilisant cette procédure analytique devient contestable. C'est pourquoi elle doit être faite en toute confiance. Pour gagner cette confiance, les autorités de régulations exigent aux industriels de valider leurs méthodes.

Selon les BPF l'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon.

Dans le cadre de l'identification de matières premières et articles de conditionnement, la spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier est une méthode qualitative permettant de démontrer la qualité et l'identité des produits correspondant au spectre moyen du produit servant de référence afin de garantir un processus de production sans encombre ou une qualité de produits irréprochable.

De ce fait, plusieurs raisons font de cette technique un outil analytique puissant et efficace : il s'agit d'une technique non destructive qui nécessite une quantité minimale d'échantillons et qui donne l'accès à une base de données spectrale qui permet une identification rapide de l'échantillon analysé.

Actuellement la réduction du temps d'analyse par IR est un défi que les industriels se lancent pour des fins sociaux-économiques. C'est dans cette perspective que s'inscrit notre travail réalisé au sein de l'unité physicochimie du laboratoire de contrôle qualité du site de production LMTO. En effet, dans l'optique d'améliorer la qualité de la méthode

d'identification des ADC : Pvc, aluminium et sacs plastiques PEBD et matière première paraffine spéciale, et aussi réduire le temps d'analyse de ces derniers ; notre travail consiste à valider la méthode d'identification des MP et ADC par calcul par logiciel du coefficient de corrélation R^2 entre les deux spectres de l'échantillon à examiner de la substance de référence pour chaque article cité.

Ceci, afin de remplacer la méthode de routine d'identification IR par comparaison visuelle de la position et de l'intensité des bandes du spectre de la substance à examiner avec la position et l'intensité des bandes du spectre obtenu avec une substance chimique de référence, cette dernière jugée trop longue et source de nombreuses erreurs lors de la comparaison visuelle de plusieurs spectres de plusieurs échantillons.

L'objectif de notre étude se focalise sur la validation de l'identification de matières premières et articles de conditionnement primaire pour la Novoformine[®] par spectroscopie infrarouge, et cela en se référant aux conditions des ICH, et pharmacopée.

Ce manuscrit s'organise autour de cinq chapitres :

Chapitre I : Détaille les différents départements du site LMTO et les matières premières ainsi que les articles de conditionnement primaire pour la production et le conditionnement de la Novoformine[®].

Chapitre II : présente une synthèse bibliographique sur la spectroscopie Infrarouge.

Chapitre III : définit en générale les procédures de validation analytique.

Chapitre IV : pratique dans laquelle nous avons décrit le protocole expérimental et le matériel principal utilisé.

Chapitre V : Nous rassemblerons l'ensemble des résultats et interprétations.

Partie Théorique

Chapitre I

Présentation du site et du produit

1. Présentation du site

Le site de production pharmaceutique de NovoNordisk à Tizi-Ouzou, est la première usine que réalise NovoNordisk en Afrique. Elle est née dans le cadre des relations de coopération Algéro-Danoises que les deux pays tentent de renforcer sur plusieurs plans. Elle est localisée à 110km à l'Est d'Alger, au niveau de la zone industrielle d'Oued-Aïssi qui est à 10km de la sortie Est de Tizi-Ouzou [1].

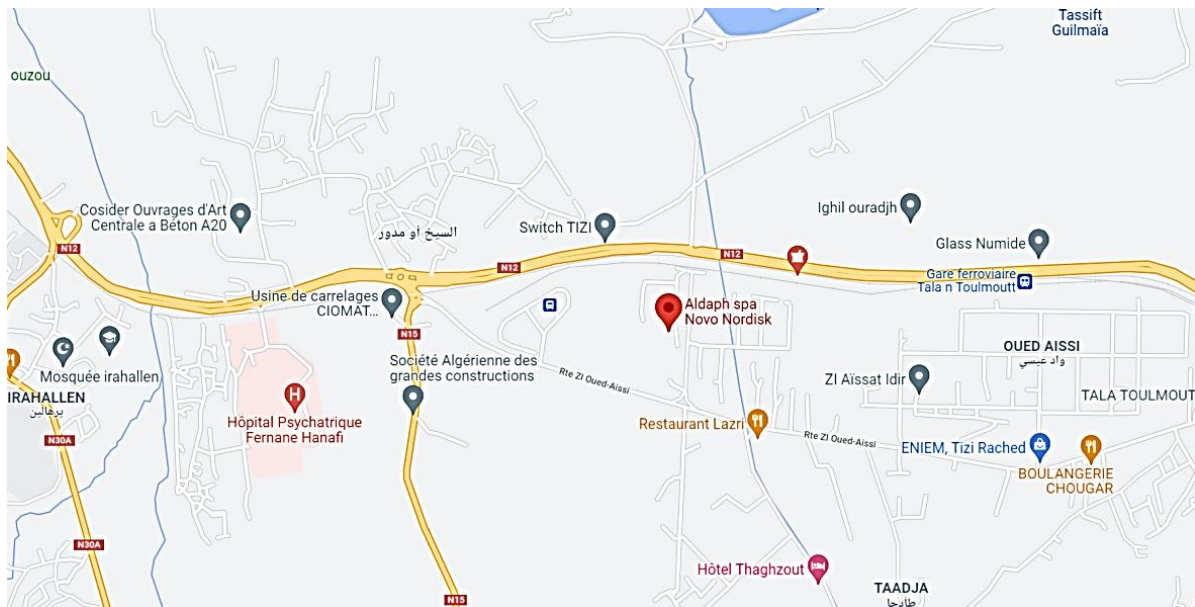


FIGURE.1 : POSITION GEOGRAPHIQUE DU SITE LMTO

L'ensemble du site occupe un terrain dont la superficie totale est de 10 hectares pour une surface utilisée (construite au sol) de 8054,5 m², incluant la zone de production, les utilités, le bloc administratif, le poste de garde et les hangars de stockage [2].

L'usine est conçue selon les exigences des bonnes pratiques de fabrication et les standards propres à NovoNordisk pour la production des antidiabétiques oraux Metformine comprimés à différents dosages 500mg, 850mg et 1000mg destinés au diabète de type II, appelé «diabète non insulino-dépendant» [2].

Elle est officiellement ouverte en mai 2006 avec un effectif initial de 30 employés et une capacité de production d'environ deux millions de boîtes par année. Le premier lot a été commercialisé en 2008. Aujourd'hui, le nombre d'employés est arrivé à 236 employés [2].

1.1. Les différents départements du site LMTO

Le site est composé essentiellement de 3 grands départements : département qualité, département technique et la logistique.

1.1.1 Département qualité

Le département qualité, veille d'une façon régulière et permanente au contrôle du respect des exigences au niveau du site, à travers deux structures : assurance qualité et contrôle qualité [2].

a) Contrôle qualité

Les tâches du laboratoire de contrôle qualité sont multiples et indispensables. En effet, ce dernier est équipé de tous les équipements et commodités pour la bonne marche des opérations de contrôle de la qualité des ADC, des matières premières, des produits semis finis et finis, l'eau prétraitée et traitée ainsi que l'environnement.

Le laboratoire comporte deux activités qui sont les analyses physicochimies et les analyses microbiologiques. Il est doté de plusieurs salles (une salle de pesée, une salle de physicochimie, salle de microbiologie, magasins réactifs, une échantillothèque et une laverie) [2].

b) Assurance qualité

Ce département est d'une importance majeure, il gère le travail des différents départements du site LMTO et garantit que les médicaments soient conçus et développés conformément aux exigences des pharmacopées et aux recommandations internationales et s'occupe de toute sorte de défaillance de la qualité (non-conformité) dans l'usine [2].

1.1.2 Département technique

a) La production

Appelé également zone blanche, qui n'est pas classée mais contrôlée, l'humidité est suivie et régulée au-dessous de 60%. La température est suivie et régulée entre 18°C et 24°C. Ce département est également doté d'un système de traitement d'air [2].

Chapitre I Présentation du site et du produit

Le département est conçu d'une façon à répondre aux exigences de la production de la Metformine qui se fait comme expliqué dans le schéma suivant afin de garantir le maintien d'un niveau de qualité uniforme au moment de la production dans le respect des BPF, dossier AMM de la Metformine et des procédures générales du site LMTO [3].

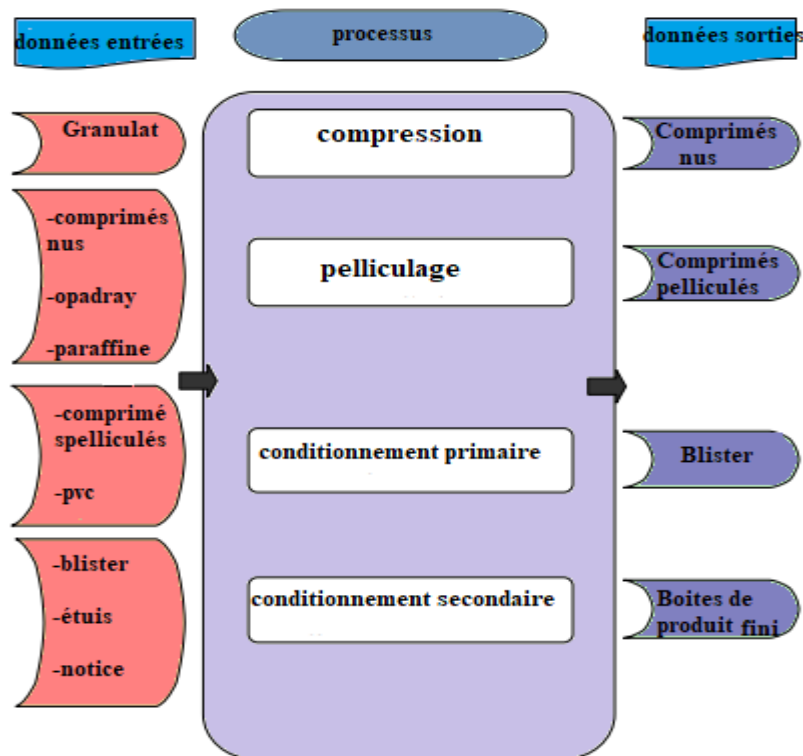


FIGURE 2- SCHEMA DU PROCESSUS DE PRODUCTION DE LA NOVOFORMINE®

b) La maintenance

La surveillance, l'entretien et l'exploitation quotidienne et périodique des installations et équipements de production et des utilités sont exécutés quotidiennement par le personnel de maintenance du site LMTO [2].

1.1.3 La logistique

C'est le département chargé des approvisionnements en matières premières et ADC ainsi que l'expédition des produits finis. La logistique est dotée d'un magasin dont le rôle se résume à :

a) Achat

Concerne les matières premières (granulat et excipients) et les articles de conditionnement (PVC, Aluminium, Etuis, Notices et Caisses).

Chapitre I Présentation du site et du produit

b) Réception

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

c) Stockage

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

2. Description du produit

2.1. Novoformine®

Médicament appartenant à la classe des biguanides, présenté sous forme de comprimés pelliculés utilisé pour le traitement du diabète de type 2 appelé « diabète non insulino dépendant », autrement dit antidiabétique oral, contenant comme principe actif la Metformine chlorhydrique. Il existe en trois dosages, 500mg, 850mg et 1000mg [3].



FIGURE.3 : ILLUSTRATION BOITE NOVOFORMINE® 850MG

2.2. Principe actif : Chlorhydrate de Metformine

La Metformine est une molécule qui fait partie de la famille des biguanides dotée d'une activité hypoglycémiant incontestable. Metformine a été citée dans le traitement du diabète sucré non insulino dépendant grâce aux essais cliniques de Sterne [4].

Cette molécule réduit l'hyper glycémie en diminuant la production de glucose par le foie et en améliorant la sensibilité des tissus à l'insuline. Elle constitue le principe actif des comprimés Novoformine® (500, 850 et 1000mg) fabriqués au niveau du site LMTO.

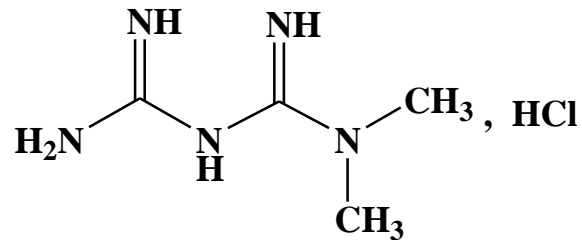


FIGURE 4 - STRUCTURE CHIMIQUE DE CHLORHYDRATE DE METFORMINE

2.3. Matières premières

Une Matière première est toute substance de qualité définie utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion des articles de conditionnement [5].

Parmi les matières premières utilisées dans la fabrication de la Novoformine[®], on cite : l'opadry, Metformine Hcl, l'eau purifiée pour préparation de suspension de pelliculage et aussi la Paraffine. Cette dernière est utilisée pour donner un aspect lisse aux comprimés Novoformine[®].

2.4. Les articles de conditionnement

D'après le guide des BPF, est appelé article de conditionnement, tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition [5].

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles dans la mise au point d'un médicament. Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera en contact direct du médicament, c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire [6].

Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés (ou non) à être en contact direct avec le médicament.

Tous les articles de conditionnement, préalablement acceptés par le laboratoire de contrôle, sont introduits en quantité vérifiée et parfaitement identifiée [6].

2.4.1. Conditionnement primaire

Il est en contact direct avec le médicament, contient les informations nécessaires à l'identification et l'utilisation du médicament à savoir le nom du médicament, le dosage ainsi que la forme pharmaceutique. On trouve aussi le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament; le numéro du lot de fabrication et la date de péremption. Le conditionnement primaire représente donc la source d'information la plus restreinte et les informations qui y figurent sont une sélection d'informations déjà présentées sur la notice et le conditionnement secondaire [6].

Comme la plupart des formes sèches orales, les Matériaux utilisés pour le conditionnement primaire de la Novoformine[®] sont le PVC, l'aluminium et les sacs plastiques PEBD.

a) Polychlorure de vinyle (PVC) : Matériau inerte, transparent, qui possède une bonne « étirabilité » ainsi qu'une bonne « machinabilité »

Pour ces bonnes caractéristiques, c'est le Matériau le plus utilisé. Il est obtenu par polymérisation de chlorure de vinyle $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ par la chaleur en présence de catalyseur [6].

b) Aluminium : Matériau particulièrement intéressant pour sa légèreté, sa malléabilité et sa résistance chimique du fait qu'il se forme rapidement en surface une couche protectrice d'alumine [6].

Il possède le plus souvent une couche imprimée et sur l'autre face un produit d'étanchéité, par exemple une laque thermo soudable.

c) Sacs plastiques PEBD : Polyéthylène à basse densité est un polymère thermoplastique semi-cristallin de formule chimique $(\text{C}_2\text{H}_4)_n$ utilisé dans le conditionnement des médicaments en raison de son inertie chimique, sa souplesse et son brillant naturel.

2.4.2 Conditionnement secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnements n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice.

Chapitre I Présentation du site et du produit

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing [7].

2.4.3 Conditionnement tertiaire

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes/répartiteurs, officines). Il comprend :

- Une mise en fardeau éventuelle des conditionnements secondaires (regroupement de plusieurs conditionnements secondaires).
- Un regroupement en caisse pour le transport.

Les caisses sont ensuite regroupées en palettes [7].

Chapitre II

Spectroscopie Infrarouge

La spectroscopie a joué un rôle essentiel dans le développement de la théorie atomique moderne. Les méthodes spectroscopiques ont fourni les outils qui sont les plus utilisés pour l'élucidation de la structure d'espèces moléculaires ainsi que pour l'analyse qualitative et quantitative de composés inorganiques et organiques. La spectroscopie est basée sur l'interaction rayonnement-matière. La figure 5 représente le spectre électromagnétique qui s'étend des ondes radio aux rayons cosmiques [8].

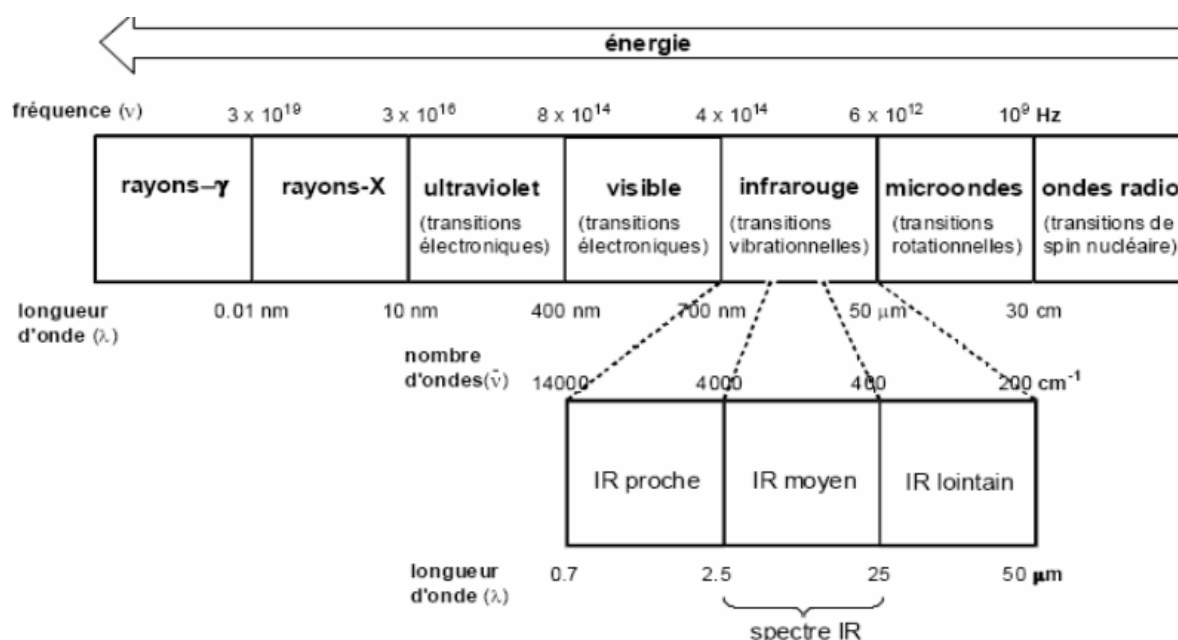


FIGURE 5 - SPECTRE ELECTROMAGNETIQUE QUI S'ETEND DES ONDES RADIO AUX RAYONS COSMIQUES

1. La spectroscopie infrarouge

1.1 Le rayonnement infrarouge

Le rayonnement infrarouge (IR) fut découvert en 1800 par Frédéric Wilhelm Hershel. Ces radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, sont situées entre la région du spectre visible (400 à 900 nm) et des ondes hertziennes (10^{10} à 10^{11} nm). Le domaine infrarouge s'étend de 0,7 μm à 50 μm. Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,7 à 2,5 μm), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm) et le lointain infrarouge (25 à 50 μm) (Figure 5). Dès 1924, on s'est aperçu que l'énergie du rayonnement moyen infrarouge coïncidait avec celle des mouvements internes de la molécule. Ainsi, la relation entre l'absorption d'un rayonnement moyen-IR par une molécule et sa structure moléculaire sont mises en évidence. Même si les régions du proche IR et de l'IR lointain ont suscité un certain intérêt, l'utilisation de la spectroscopie

moyen-IR reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé [8].

1.2 Origine de l'interaction rayonnement-matière

Dans le moyen infrarouge l'absorption de la lumière par la matière a pour origine l'interaction entre les radiations de la source lumineuse et les liaisons chimiques. Ceci peut avoir lieu seulement dans le cas où la molécule forme un dipôle, c'est-à-dire la présence au niveau de la molécule des liaisons chimiques entre différents atomes de charges opposées. Dans ce cas on parle d'un dipôle permanent et d'une liaison chimique polaire [8, 9].

1.3 Les modes de vibrations moléculaires

Dans une molécule, les atomes sont liés entre eux par l'intermédiaire des liaisons (covalente, ionique, Van der Waals...). Si la molécule est dans son état fondamental (état de stabilité maximale), les atomes sont quasiment figés dans leur position d'équilibre. En revanche, si un facteur extérieur vient perturber la molécule, un photon par exemple, les atomes ont la possibilité de vibrer autour de leur position d'équilibre si ce photon peut être absorbé. Il est également possible d'observer des mouvements de rotation des atomes autour du centre de masse de la molécule. Les vibrations moléculaires dépendent de la géométrie de la molécule, des atomes qui la composent et de la nature des liaisons entre les atomes. En étudiant ces vibrations, on est par conséquent capable d'extraire des informations sur la structure de la molécule. Ceci forme la base de la spectroscopie vibrationnelle [10].

La majorité des vibrations fondamentales des molécules organiques se trouve dans le moyen IR et les deux principaux types de vibrations sont l'élongation (stretching) symétrique et asymétrique, et la déformation angulaire (bending) (figure 6).

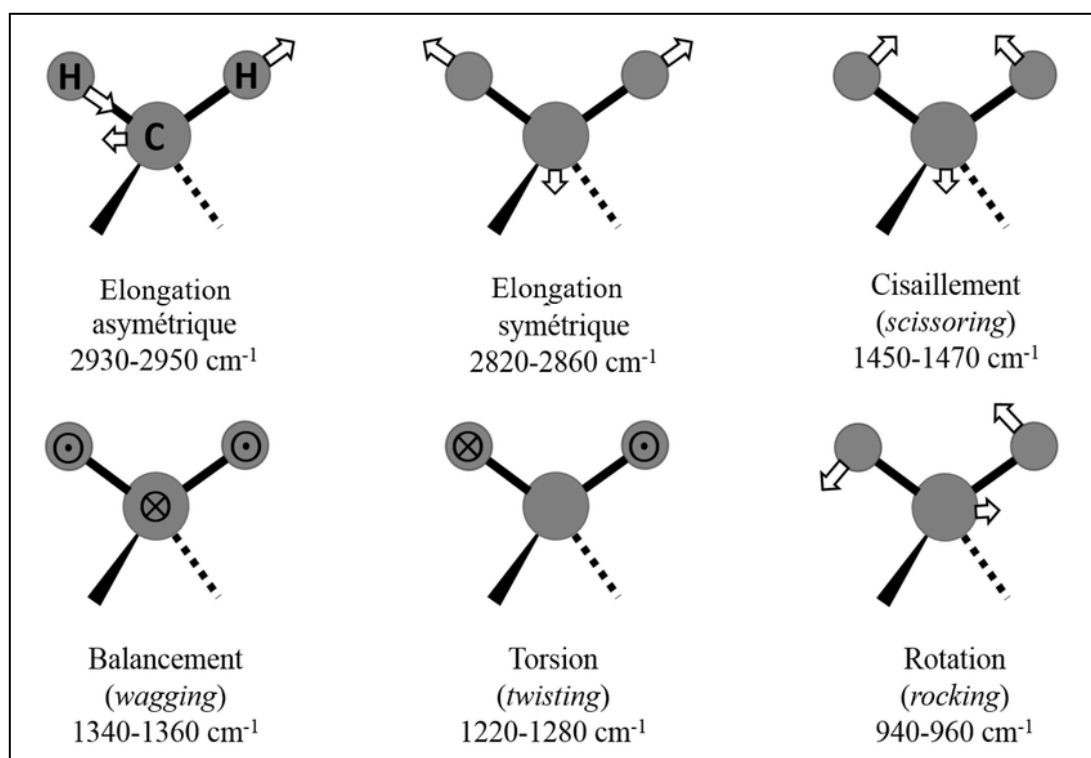


FIGURE 6 - EXEMPLES DE TYPES DE VIBRATIONS ATOMIQUES D'UN GROUPEMENT CH_2 .

Majoritairement, les élongations sont situées dans une gamme de nombres d'onde supérieure à celle des déformations. La figure 6 présente des exemples de vibrations fondamentales des groupements fonctionnels [8].

Généralement le domaine infrarouge (moyen infrarouge) situé entre 2,5 – 25 μm (4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1}) correspond au domaine d'énergie de vibration de la majorité des molécules organiques et inorganiques [8].

Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption. Cela va dépendre de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie (figure 7). Pour une géométrie donnée on peut déterminer seulement les modes de vibration actifs en infrarouge. La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse [8].

Par conséquent, un Matériau de composition chimique et de structure donnée, va correspondre à un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques (spectre infrarouge) permettant d'identifier et de caractériser le Matériau [8].

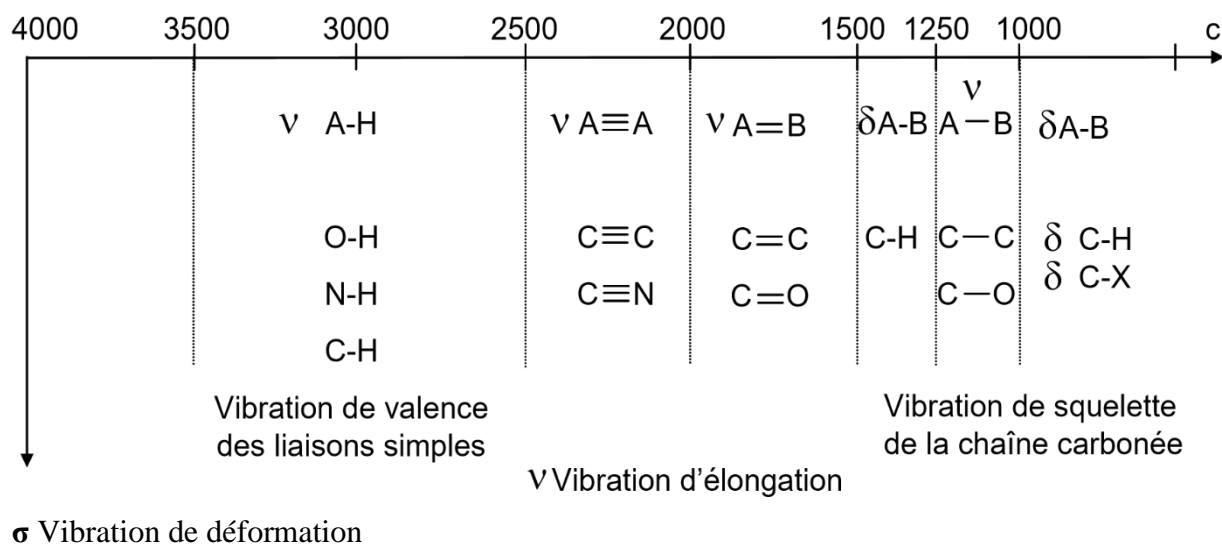


FIGURE 7 - EXEMPLES DE VIBRATIONS FONDAMENTALES DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS ET LEURS GAMMES DE FREQUENCE

1.4 Le spectre infrarouge

Un spectre infrarouge peut être défini comme étant la mesure de l'absorption lumineuse en fonction de la longueur d'onde, de la fréquence ou de l'énergie de la lumière incidente. Les spectres sont par principe continus mais ils ne peuvent être enregistrés et stockés que sous la forme d'une succession de mesures effectuées en un nombre limité de points [8, 11].

Le spectre infrarouge présente l'absorbance A (ou la transmittance T) en fonction du nombre d'onde σ sous la formule suivante :

$$\sigma = \frac{1}{\lambda(cm)} \text{ en cm}^{-1}$$

2. Principe de la spectroscopie infrarouge

La spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge repose sur l'interaction entre rayonnement infrarouge et matière. Du fait de l'interaction entre molécule et rayonnement infrarouge, des fréquences spécifiques à la molécule peuvent être absorbées et certaines vibrations intermoléculaires peuvent être excitées à des niveaux vibratoires encore plus élevés. Il en résulte un spectre d'absorption présentant des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels en présence [11].

La spectroscopie infrarouge est basée donc sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le Matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau [8,10].

Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau infrarouge est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise. Le rayonnement infrarouge fournit des *quanta* d'énergie pouvant provoquer la transition des électrons entre les niveaux de rotation et de vibration des liaisons atomiques [8].

3. Appareillage

Les spectres IR sont acquis à l'aide d'un spectromètre qui est composé d'une source, d'un interféromètre et d'un détecteur. On éclaire l'échantillon avec un rayonnement infrarouge et on mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe et les intensités d'absorption correspondantes [10].

3.1 La spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)

La spectroscopie dans le moyen infrarouge est beaucoup utilisée pour l'élucidation de structure des molécules pour des applications chimiques. La technique était limitée essentiellement par la lenteur d'acquisition des spectres car la séparation des longueurs d'onde était réalisée séquentiellement par un monochromateur dispersif (prisme ou réseau). Grâce à l'utilisation de l'interférométrie et la transformée de Fourier (TF), l'application de la spectroscopie IR s'est généralisée dans tous les domaines d'investigation. Les spectromètres IR à transformée de Fourier (IRTF) peuvent de nos jours concurrencer les techniques utilisées en routine dans les laboratoires.

Les spectromètres IRTF ne contiennent aucun élément dispersif, toutes les longueurs d'onde sont détectées et mesurées simultanément grâce à l'intégration de l'interféromètre. Cet instrument de haute sensibilité génère des interférences constructives et destructives dans le rayonnement IR polychromatique, ce qui permet de recalculer précisément l'intensité de chacune des longueurs d'onde du rayonnement total.

Pour séparer les longueurs d'onde, le signal de la source est modulé de manière à ce qu'il puisse ensuite être décodé par une transformée de Fourier. L'intégration de l'interférométrie à la spectroscopie IR a été rendue possible par le développement de la transformée de Fourier rapide qui a permis la résolution en temps réel de l'interférogramme, par le perfectionnement des lasers améliorant la précision en fréquence de la mesure et par le couplage spectromètre microordinateur.

Les spectromètres IRTF ont comme avantages une meilleure sensibilité, une résolution et une vitesse d'acquisition des données particulièrement élevées (un spectre complet peut être relevé en quelques secondes). Ces avantages sont dus essentiellement à l'application de la transformée de Fourier et la génération des interférences qui sont dévolues à l'interféromètre dont le modèle initial est l'interféromètre de Michelson (1891) [12].

3.2 Description d'un spectromètre IRTF

- Un spectromètre IRTF comporte essentiellement cinq parties (figure 8) (Griffiths 1986; Bellon-Maurel 1992) :
- Une source lumineuse : pour notre cas, le Globar est utilisé pour le moyen IR. Il est constitué d'un bâtonnet en carbure de silicium (SiC) et fonctionne à des températures de l'ordre de 1500°C. Il rayonne un spectre continu entre 10000 et 250 cm^{-1} .
- Un interféromètre qui est un dispositif permettant de moduler le signal et de générer les interférences (Voir description ci-après).
- Un compartiment échantillon qui permet d'accueillir plusieurs types d'accessoires (porte-échantillon) dépendant de la technique spectroscopique employée et le mode de mesures utilisé (réflexion ou transmission).
- Un détecteur ou capteur photosensible : le spectromètre IRTF peut comporter un ou plusieurs détecteurs, qui peut être du type pyroélectrique (générant un courant

proportionnel au différentiel de température entre les 2 faces du détecteur) comme les détecteurs DTGS (Détecteurs Tri-glycine Sulfate) ou photoélectrique (générant une différence de potentiel par l'absorption de photons) comme les détecteurs MCT (Mercure Cadmium Tellure).

- Enfin, le convertisseur analogique numérique qui interroge le détecteur à des intervalles réguliers et transforme le signal analogique en un signal numérique manipulable par le système informatique [8,12].

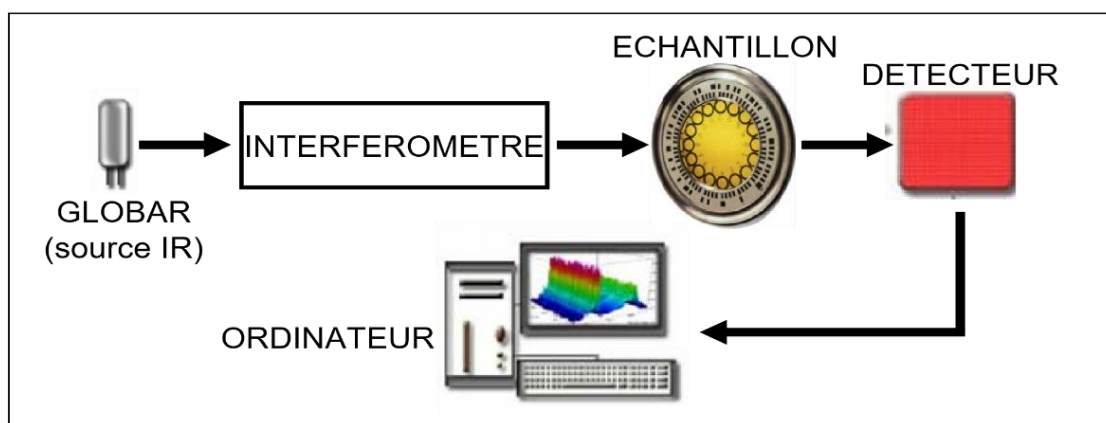


FIGURE 8 - SCHEMA REPRESENTANT LES PRINCIPAUX ELEMENTS D'UN SPECTROMETRE IRTF

3.3 L'interféromètre

L'interféromètre est l'élément essentiel d'un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier. Il permet de mesurer toutes les fréquences simultanément. L'interféromètre le plus connu est l'interféromètre de Michelson qui se compose de deux plans perpendiculaires à l'axe optique (Figure 9). Ce dispositif est composé d'un miroir fixe et d'un miroir mobile qui peut se déplacer le long de l'axe optique.

Une source émet un faisceau de lumière infrarouge qui est divisée en deux parties grâce à une lame séparatrice comportant une face semi-réfléchissante. La moitié du faisceau est réfléchi et l'autre moitié est transmise. Chacun de ces deux faisceaux est ensuite réfléchi par les miroirs puis retombe sur la séparatrice où les deux faisceaux se recombinaient, mais les différences de chemin optique créent des interférences constructives et destructives formant l'interférogramme. Le faisceau recombinaient traverse l'échantillon qui absorbe à différentes longueurs d'onde, caractéristiques de son spectre et qui sont soustraites de l'interférogramme. Le faisceau est recueilli par un détecteur qui voit une variation de l'énergie en fonction du temps pour toutes les longueurs d'onde simultanément. Un faisceau laser (He:Ne) y est

superposé et sert de référence pour le fonctionnement de l'appareil, c'est-à-dire pour la conversion analogique-digitale. L'interférogramme, qui représente l'intensité en fonction du temps (ou distance), est ensuite converti en un spectre infrarouge, représenté par l'intensité en fonction de la fréquence, par une transformation mathématique appelée transformée de Fourier (TF), d'où la dénomination « Infrarouge à transformée de Fourier » [10].

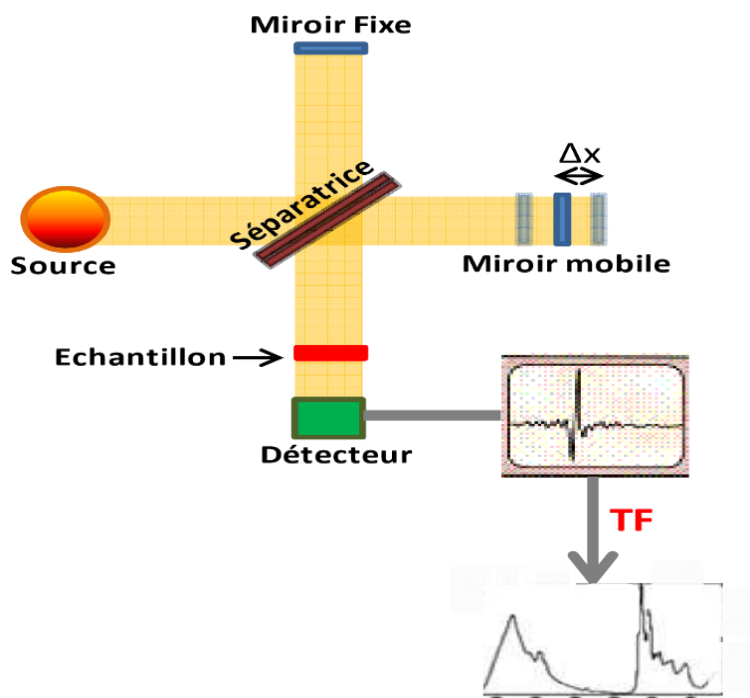


FIGURE 9 - SCHEMA D'UN INTERFEROMETRE DE MICHELSON

Deux modes de mesure sont généralement possibles en spectroscopie IR : la transmission et la réflexion.

- o En mode « transmission », le faisceau infrarouge passe à travers l'échantillon et l'énergie provenant de ce dernier est mesurée. Le signal est recueilli et envoyé au détecteur. En effet, avant l'échantillon, l'intensité de la lumière est I_0 . Elle est égale à I après avoir traversé l'échantillon. On obtient alors une transmission $T = I/I_0$.

L'absorbance est donc :

$$A = -\log T = \log (I_0/I)$$

Ce mode de mesure nécessite l'utilisation de supports transparents dans le moyen infrarouge et peu absorbant [10].

- o Le deuxième mode de mesure en spectroscopie IRTF est la réflexion totale atténuée, communément appelée ATR (Attenuated Total Reflection) (figure 10).

3.4 Réflexion totale atténuée (ATR)

a) Principe de l'ATR

L'échantillon est placé sur un cristal (ZnSe, diamant, germanium) transparent en infrarouge mais d'indice de réfraction élevé appelé élément à réflexion interne. $I_{source}(x)$ est l'intensité globale émise par la source en fonction du retard et $I(x)$ est l'intensité après réflexion sur l'échantillon. En première approximation, d'après la loi de Descartes, le faisceau IR initial traverse le cristal (diamant dans l'exemple) et subit une réflexion totale à l'interface cristal-échantillon puis est dirigé vers le détecteur. En effet, la particularité du cristal, outre sa haute résistance, est qu'il possède un indice de réfraction généralement élevé ($n_2=2,43$ pour le diamant par exemple) et dans la plupart des cas supérieur à celui de l'échantillon (n_1). En réalité, le phénomène peut être perturbé par l'existence d'une onde progressive appelée évanescente. Celle-ci pénètre de quelques micromètres dans l'échantillon se trouvant en contact direct avec le cristal. De ce fait, une partie de l'énergie lumineuse est retenue et la réflexion totale est dite atténuée [8].

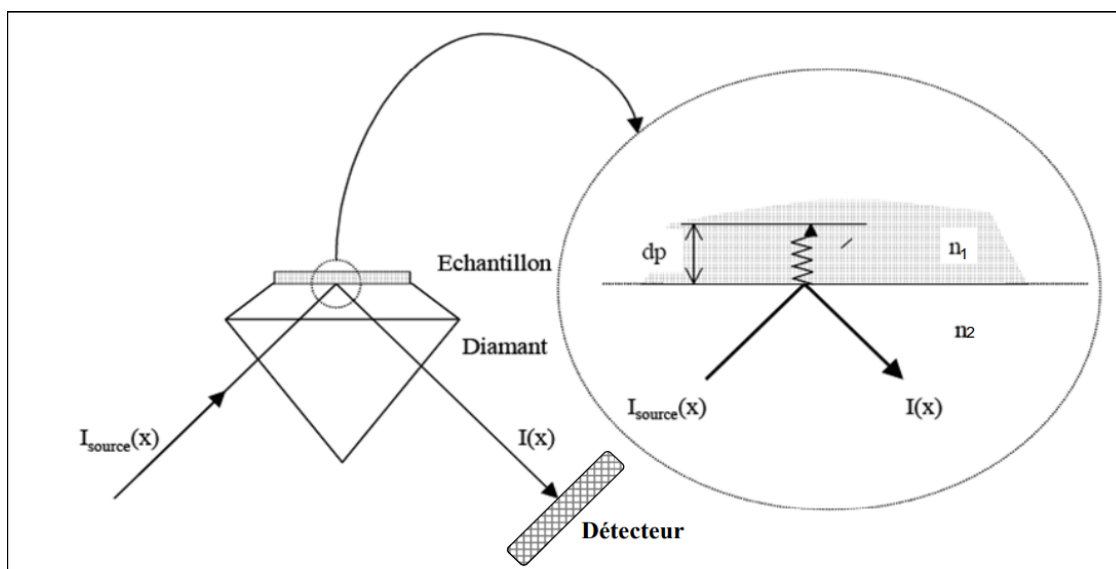


FIGURE 10 - PRINCIPE DE LA REFLEXION TOTALE ATTENUÉE (ATR) SUR DIAMANT

4. Avantages de la spectroscopie IRTF

La spectroscopie infrarouge offre plusieurs avantages d'analyse en comparaison avec les méthodes dispersives :

- Avantage de Jacquinot : Cela résulte du fait que, dans un instrument dispersif, le monochromateur dispose des fentes d'entrée et de sortie qui limitent la quantité de lumière qui passe à travers elles. La quantité de lumière entrant dans ou sortant de l'interféromètre est déterminée par le diamètre du faisceau issu de la source, il en résulte un très bon rapport signal/bruit.
- Avantage de Fellgett (ou multiplexe): Ceci provient du fait que l'information de toutes les longueurs d'onde sont collectées simultanément. Il en résulte un rapport signal bruit élevé pour un temps d'acquisition équivalent.
- Avantage de Connes : donné par la grande précision de l'échelle des fréquences ; ce qui facilite les opérations mathématiques simples comme la correction de ligne de base, la somme et la différence des spectres, ou encore le calcul des moyennes.
- Rapide et à haut débit : l'utilisation d'une plaque multi puits permet d'analyser plusieurs échantillons en même temps.
- Auto-calibration interne automatique.
- Bonne résolution spectrale [10].

4.1 Domaines d'application de la spectroscopie IRTF

La spectroscopie infrarouge est très répandue dans la recherche académique et dans l'industrie en tant que technique simple et sûre, de contrôle de qualité et de mesure dynamique. Elle est, par exemple, utilisée en :

- Médecine légale : identification des composés.
- Industrie de la micro-électronique : pour la caractérisation des Matériaux et/ou quantification du stress subi lors de leur fonctionnement.
- Environnement : pour la caractérisation de polluants ou de contaminants.
- Pharmacie : pour la caractérisation des composés et notamment la répartition du principe actif.
- Géologie : pour l'analyse de minéraux par micro-spectrométrie infrarouge.
- Agroalimentaire : pour l'identification de contaminants (champignons, bactéries...)
[10].

Chapitre III

Validation analytique

Le contexte industriel impose à de nombreuses entreprises de démontrer que, l'ensemble des procédés et des méthodes utilisés pour l'élaboration d'un produit manufacturé, conduit effectivement au résultat attendu. L'industrie pharmaceutique n'échappe à cette règle et les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de prouver que les méthodes d'analyses employées sont parfaitement valides et fiables. Si la qualité d'une méthode analytique n'est pas confirmée, la décision de conformité ou non des produits finis basée sur les données obtenues par le Contrôle Qualité en utilisant cette procédure analytique devient contestable. C'est pourquoi l'assurance de la fiabilité de la méthode garantie par la validation est non seulement une exigence réglementaire, mais également un critère essentiel de l'assurance de la Qualité.

En effet la validation est une étape obligatoire du cycle de vie d'une procédure analytique comme il a été défini et publié dans les différents principaux référentiels, documents et guides (ISO, ICH, SFSTP, FDA, etc.)

1. Définition

La validation est définie par les BPF comme étant l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonne pratique de fabrication ; que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, ou produit ; activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés [13].

C'est aussi l'ensemble des opérations effectuées en vue de prouver qu'une procédure est suffisamment exacte et fiable, pour avoir confiance dans les résultats fournis pour l'usage prévu et comme une composante essentielle des mesures qu'un laboratoire devrait mettre en œuvre pour lui permettre de produire des données analytiques fiables.

2. Pourquoi valider ?

- Selon les ICH, l'objectif principal de la validation est de démontrer l'aptitude et la fiabilité d'une méthode vis-à-vis des exigences réglementaires et normatives en vigueur [14].
- Garantir que chaque mesure qui doit être réalisée en routine est comprise dans une limite d'acceptation appropriée au type de procédure analytique et au produit concerné [14].
- Obtenir une estimation de la justesse, du biais ou de la fidélité de la méthode,

- Evaluer le risque statistique lié à son utilisation, qui peut être exprimé par l'incertitude de mesure associée au résultat [14].
- démontrer que tout procédé ou procédures utilisées, pour l'analyse d'un produit conduisent effectivement au bon résultat (contrôle de la matière première, article de conditionnement et les produits finis).
- pour avoir confiance dans les résultats fournis et ceci pour un usage déterminé ; normaliser la méthode pour en faire une méthode alternative, ou de référence.
- Par la maîtrise du procédé qu'elle apporte, la validation réduit la variabilité inter lots et minimise les effets liés au hasard. Cela assure l'obtention de produits de la même qualité, sûrs et efficaces comme elle réduit les risques de rappels de lots ou de réclamations clients.
- Bien que coûteuse au départ, la validation permet aux entreprises d'optimiser les dépenses en limitant les non-conformités lors des contrôles et donc en diminuant les coûts liés aux rejets, retraitements, resettes ou investigations [14].

3. Critères de validation

Les principaux critères de validation sont ceux couramment utilisés dans les laboratoires d'analyse et dont la nécessité de l'étude a fait l'objet d'un large consensus.

Ces critères s'articulent comme suit :

TABLEAU 1 - CRITERES DE LA VALIDATION EN FONCTION DU TYPE D'ANALYSE

Type de tests caractéristiques	Dosage	Impuretés		Identification	Dosage bio analyse
		Qualitatif	Essais limites		
Justesse	✓	✓			✓
Fidélité répétabilité	✓	✓			✓
Fidélité fidélité intermédiaire	✓	✓			✓
Spécificité Sélectivité	✓	✓	✓	✓	✓
Limite de détection		✓	✓		✓
Limite de quantification		✓			✓
Linéarité	✓	✓			Fonction de réponse
Robustesse	✓	✓	✓		✓

3.1 Fidélité

La fidélité d'une procédure d'analyse exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures obtenue à partir de multiples prises d'essais d'un même échantillon homogènes dans des conditions définies. Elle s'exprime à trois niveaux différents : répétabilité, fidélité intermédiaire et reproductibilité [15].

- Répétabilité: dans un cours temps d'analyse une série de mesure est effectuée, les conditions opératoires sont rigoureusement identiques (équipement, analyste...)
- Fidélité intermédiaire : le coefficient de répétabilité intermédiaire traduit les variations inter jours des résultats obtenus dans des conditions opératoires chaque jour différentes au sein d'un même laboratoire
- Reproductibilité : le terme de reproductibilité est désormais réservé à des études de fidélité inter laboratoires.

3.2 Limite de détection

La limite de détection correspond à la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon pouvant être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur vraie [16].

3.3 Limite quantification

La limite de quantification correspond à la plus petite quantité de produit pouvant être quantifiée avec une exactitude et une fidélité (en termes de répétabilité) connues.

3.4 Linéarité

La linéarité d'une procédure analytique est sa capacité à l'intérieur d'une certaine gamme de concentration à fournir des résultats directement proportionnels à la quantité d'analyte présent dans l'échantillon [17].

3.5 Intervalle de validité

Intervalle compris entre la plus petite et la plus grande concentration en analyte pour laquelle il a été démontré que la procédure d'analyse a un niveau acceptable en termes de fidélité, d'exactitude et de linéarité [17].

3.6 Exactitude

L'exactitude d'un procédé analytique exprime l'étroitesse de l'accord entre une valeur de référence acceptée et la valeur obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais. Ceci se nomme parfois justesse [17].

3.7 Spécificité

La spécificité d'une procédure analytique est sa capacité à permettre l'évaluation univoque de la substance à analyser, en présence des composés susceptibles de l'accompagner.

Une procédure analytique spécifique permet de mesurer quantitativement un paramètre physico-chimique ou un groupement fonctionnel d'une ou plusieurs substances dans l'échantillon.

La spécificité est une mesure du degré d'interférence d'autres composants (excipients, produits de dégradation ; impuretés..) contenus dans l'échantillon assurant que le signal mesuré provient exclusivement de la substance à analyser.

Si une méthode d'analyse est insuffisamment spécifique, cette déficience peut être compensée par la spécificité de l'une ou de plusieurs des autres analyses complémentaires.

Cette définition renvoie à plusieurs aspects :

- Identification : Il s'agit de vérifier l'identité de la substance analysée.
- Pureté : Il s'agit de vérifier si les analyses permettent de déterminer avec exactitude la teneur en impuretés de la substance analysée (recherche des substances apparentées, métaux lourds, résidus de solvants, etc.)
- Dosage (teneur ou activité) : Il s'agit d'obtenir un résultat indiquant exactement la concentration ou l'activité de la substance analysée dans l'échantillon.

3.8 Robustesse

La robustesse d'un procédé analytique est une mesure de sa capacité de rester inchangée par des petites variations apportées délibérément aux paramètres de la méthode. Elle fournit une indication de la fiabilité de la méthode aux conditions normales d'utilisation.

4. Validation des procédures analytiques

4.1 Procédure analytique

Le procédé analytique dans le domaine pharmaceutique se rapporte à la manière d'exécuter l'analyse. Il devrait décrire en détail les étapes nécessaires pour réaliser chaque essai analytique. Il faut décrire notamment, mais non exclusivement, la préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, l'utilisation des appareils, l'application des formules de calcul, etc..

4.2 Types de procédures analytiques à valider

La validation analytique dans l'industrie pharmaceutique est orientée vers quatre types de procédures analytiques.

- ✓ Tests d'identification
 - ✓ Tests quantitatifs pour la teneur en impuretés
 - ✓ Tests limites pour le contrôle des impuretés
 - ✓ Tests quantitatifs du principe actif dans des échantillons de substance médicamenteuse ou produit pharmaceutique ou d'autres composant(s) choisi(s) dans le produit pharmaceutique.
-
- Les tests d'identification sont prévus pour assurer l'identité d'un analyte dans un échantillon. Elles consistent normalement à vérifier une caractéristique de l'échantillon par exemple ses propriétés spectrales, ses caractères chromatographiques, sa réactivité chimique, etc. avec celle d'un étalon de référence.
 - L'analyse des impuretés peut être un dosage quantitatif ou la vérification d'une teneur limite. Dans les deux cas, il s'agit d'évaluer avec exactitude la pureté de l'échantillon. Les caractéristiques à évaluer diffèrent selon qu'on valide une méthode de dosage ou une méthode de vérification d'une teneur limite.
 - Les analyses de teneur servent à mesurer un ingrédient dans un échantillon donné.

Partie pratique

Chapitre IV

Matériel et méthodes

Ce présent chapitre a pour objectif l'étude de la validation analytique de la méthode d'identification de La matière première " Paraffine " et les articles de conditionnement primaire (PVC, Aluminium, PEBD sacs plastiques) par spectroscopie Infrarouge IRTF, qui représente les ADC et MP utilisé dans la production des comprimés de la Novoformine® 500, 850 et 1000 mg au niveau du site LMTO.

1. Matériel

Le matériel principal utilisé dans notre travail consiste en un spectrophotomètre IR « FT-IR » avec son accessoires (ATR). Afin de réaliser nos tests, nous avons utilisé un équipement de contrôle, et le petit matériel relatif à l'outillage du laboratoire.

1.1 Mode opératoire

Les échantillons PVC, Aluminium, PEBD et Paraffine spéciale sont directement déposés sur le cristal de réflexion de l'accessoire ATR. Les spectres sont enregistrés entre 4000 et 650 cm^{-1} au moins avec une accumulation de 32 spectres.

1.2 Equipement de contrôle analytique

TABLEAU 2- EQUIPEMENTS DE CONTROLE ANALYTIQUE

Equipement	Modèle	Logiciel
Spectromètre FT-IR	Spectrum 100N / Perkin Elmer	Spectrum ES V6.0.1
Accessoire UATR	UATR Perkin Elmer	Spectrum ES V6.0.1

1.3 Spectromètre 100 FT-IR

Le spectromètre 100 FT-IR dispose d'un système optique qui permet de recueillir les données d'analyse sur un éventail total de 7800 à 370 cm^{-1} avec une résolution idéale de 0,5 cm^{-1} , d'un détecteur infrarouge centrale et d'un système électronique pour le traitement du signal. L'équipement est connecté à un ordinateur qui permet le pilotage de l'instrument et le traitement des résultats d'analyses via utilisation du logiciel **Spectrum ES Perkin Elmer**. L'équipement est doté de plusieurs accessoires à savoir l'UATR utilisé dans les méthodes d'identification sur lequel nous avons effectué notre analyse [18-20].

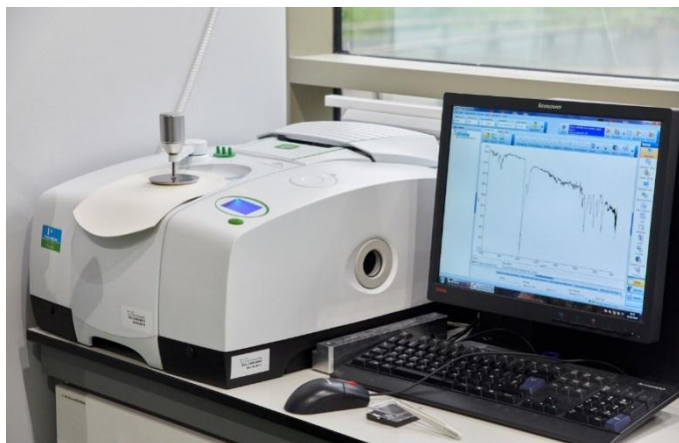


FIGURE 11 - SPECTROMETRE 100 FT-IR PERKIN ELMER CONNECTE A L'ORDINATEUR VIA LE LOGICIEL SPECTRUM ES

1.4 UATR

UATR est un accessoire de réflexion interne, utilisé avec Spectrum 100 pour le contrôle des produits solides, poudres, pâtes, gels et liquides. Pour notre étude, nous nous sommes intéressées à l'analyse des échantillons solides et poudre ou nous avons utilisé une plaque plutôt plate pour nos échantillons. L'application d'une force est nécessaire pour assurer un bon contact entre l'échantillon et la surface du cristal dans le but d'empêcher la perte de la pénétration du faisceau infrarouge. Pour ce faire, nous avons utilisé le bras de pression en appliquant à l'échantillon la force minimale nécessaire, ainsi pour assuré l'obtention d'un bon spectre [18-20].



FIGURE 12 - BRAS DE PRESSION EN POSITION DE FONCTIONNEMENT

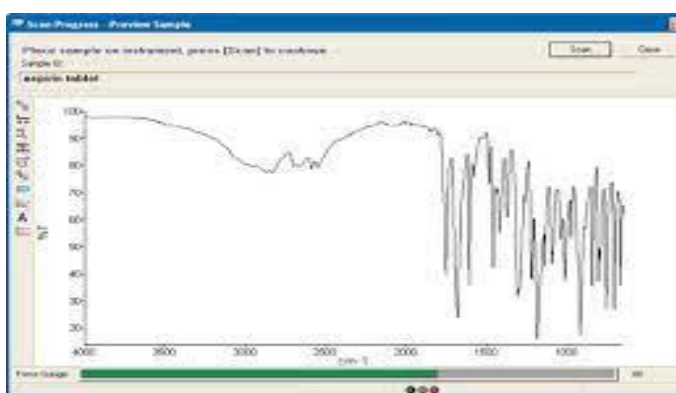


FIGURE 13 - INDICATION DE LA FORCE DE JAUGE DANS LE SPECTRE LOGICIEL ES SPECTRUM

1.5 Petit matériel du laboratoire

Boîtes portes échantillon, spatules, gants, papier absorbant, sacs pharmaceutiques.

1.6 Produits étudiés (ADC & MP)

Afin de procéder à la validation de la méthode de comparaison en utilisant les spectres infrarouge généré par le spectromètre 100N via le logiciel ES Spectrum aux spectres de références conformément aux MP et ADC, nous avons travaillé sur des échantillons de film de PVC, d'aluminium correspondant aux différents dosages de la Novoformine® 500, 850 et 1000 mg, sacs plastiques PEBD et paraffine spécial pour le test de spécificité et de robustesse. Ainsi que pour la méthode d'identification employée, nous avons utilisé l'aluminium Novonorme® et du Pentacosane pour le test de spécificité lors de la réponse négative.

TABLEAU 3 - PRODUITS ETUDIÉS

Produit	But d'utilisation
Aluminium	Article de conditionnement primaire
PVC	Article de conditionnement primaire
Paraffine	Matière première utilisé pour l'enrobage
Sacs plastiques PEBD	Article de conditionnement primaire

2. Protocole de validation de la méthode d'identification des matières premières et articles de conditionnement primaire de la Novoformine® par Spectroscopie Infrarouge

Ce protocole est réalisé en se référant aux ICH qui recommandent d'évaluer les deux critères « spécificité et robustesse » pour la validation des méthodes d'identification, contrairement aux autres tests quantitatifs qui nécessitent l'évaluation des autres critères tels que la précision, la linéarité, l'exactitude...etc [21].

2.1 Plan de validation

La validation d'une méthode d'identification doit inclure la création d'un spectre **IR** de référence qui détaille les principales bandes de vibration d'un produit, puis un test de spécificité et un test de robustesse. Comme le test d'identification du PVC, Aluminium, Sacs

plastiques PEBD, et paraffine spéciale a déjà été créé et validé dans la bibliothèque de l'équipement d'où il n'est pas nécessaire de créer un spectre de référence [21].

2.2 Test de suitabilité

Le test de suitabilité est réalisé pour démontrer que l'équipement, y compris l'accessoire ATR fonctionne correctement afin d'assurer des résultats fiables.

Le test est réalisé en utilisant l'APV qui est intégré dans l'instrument ou par l'utilisation d'un standard de référence externe raccordé et placé manuellement dans l'accessoire installé sur l'équipement [21]. Pour dire que ce test est valide, il faut avoir comme résultat : un écran PASS pour tout ce qui concerne : Background (balayage), le contrôle des abscisses, du bruit, débit, et le taux de contaminations.

2.3 Réalisation du Background (Balayage)

Lors de la collecte de données pour générer des spectres échantillons, une première étape consiste à recueillir un spectre Background de l'instrument sans la présence de l'échantillon. Le spectre du background est un spectre de fond du compartiment vide de l'échantillon permettant de compenser les interférences dans l'instrument au quel elles seront automatiquement soustraites du spectre de l'échantillon, il est collecté et sauvegardé, il est nécessaire de le refaire pour les séquences d'analyse longues et lors du changement de l'accessoire [21].

Pour dire que ce test est valide, il faut avoir comme résultat : PASS qui correspond à un spectre dépourvu d'interférences et une surface de cristal non contaminée.

2.4 Test de spécificité

La spécificité est la capacité d'évaluer sans équivoque l'analyte en présence de composants dont on peut s'attendre à ce qu'ils soient présents, elle doit être confirmée par l'obtention de résultats positifs à partir de l'échantillon qui contient l'analyte, et de résultats négatifs à partir d'échantillon qui ne contient pas l'analyte mais qui est structurellement proche de l'analyte. Trois lots libérés de chaque échantillon seront utilisés pour effectuer une réponse négative et positive ou chaque lot sera scanné une fois.

2.4.1 Réponse positive

Procédure

Pour effectuer une réponse positive nous avons procédé tout d'abord par réaliser 01 scannes pour chaque échantillon de 03 lots libérés de chaque produit en utilisant une force de jauge égale à 100 (la force optimale).

Puis, comparer les 03 spectres collectés correspondant aux 03 échantillons de chaque lot aux spectres de référence existant dans la bibliothèque de l'équipement.

En ce qui concerne les feuilles d'aluminium de la Novoformine® qui sont constitué de deux faces, une face imprimée qui est destiné à former le blister et protégé le produit et la face non imprimé qui elle est en contacte directe avec le médicament, dans ce cas chaque faces de la feuille d'aluminium doivent être comparer aux mêmes faces des spectres de référence correspondant [21].

2.4.2 Réponse négative

Procédure

Pour effectuer une réponse négative nous avons procédé par réaliser 01 scanne avec une force de jauge de 100 sur un échantillon qui a une structure proche et similaire avec l'échantillon identifié. Puis comparer les scannes obtenus à partir des 03 scannes de l'échantillon similaire avec les spectres de référence [21].

TABEAU 4 - PRODUITS UTILISES POUR LA REALISATION DE LA REPOSE NEGATIVE

Produit	Produit similaire utilisé		Spectre de référence	Nombres de scannes
PVC	PEBD sacs plastiques		Spectre de référence du PVC	03 scannes pour chaque lot
Aluminium 500mg	Aluminium Novonorm		Spectre de référence de l'aluminium NF non imprimé	
Aluminium 850mg				
Aluminium 1000mg			Aluminium NF imprimé et non imprimé	
PEBD sacs plastique	PVC NF		Spectre de référencedu PEBD	
Paraffine Spéciale	Pentacosane		Spectre de référence de la paraffine spéciale	

- Pour effectuer la réponse négative du PVC, nous avons utilisé le PEBD qui est un polymère tout comme le PVC avec une chaîne carbonée.
- Pour effectuer la réponse négative de l'aluminium Novoformine®, nous avons choisi l'aluminium Novonorm® en raison de leur structure similaire.
- Pentacosane est un composant de la paraffine spéciale, nous l'avons choisi pour sa structure chimique qui ressemble à celle de la paraffine.

2.4.3 Critères d'acceptations

- Lors de l'exécution de la réponse positive, le jugement est basé sur des procédures de comparaison utilisant des calculs mathématiques à partir du logiciel par le calcul du coefficient de corrélation entre les spectres de référence et le spectre de l'échantillon, le seuil de corrélation entre les spectres obtenus à partir des trois balayages de l'échantillon examiné et les spectres de référence doit être $\geq 0,95$ atteint, le résultat du rapport doit être **PASS**.
- La corrélation entre les spectres obtenus par 03 scans lors de l'exécution de la réponse négative de l'échantillon similaire et les spectres de référence doit être $< 0,95$ et le résultat du rapport est **FAIL** [21].

2.5 Test de robustesse

Lorsque les mesures sont susceptibles à des variations des conditions opératoires, la robustesse de la méthode analytique doit être évaluée, et vérifiée malgré que les variations apportées à la méthode ; cette dernière reste toujours fiable [22]. Sachant que la robustesse d'une méthode d'analyse est une mesure de sa capacité à ne pas être affectée par des variations faibles mais délibérées des paramètres de la méthode et fournit une indication de sa fiabilité dans des conditions normales d'utilisation.

Dans cette méthode les conditions d'analyse sont les mêmes car l'échantillon ne nécessite aucune préparation, et nous n'utilisons qu'un seul équipement qui est placé dans le laboratoire où la température et l'humidité sont stables, le seul paramètre attendu qui peut influencer la performance de la méthode est la variation de la force de jauge appliquée [21].

2.5.1 Variation de la force de jauge

Lors de l'identification par IR en utilisant l'accessoire UATR, nous avons ajusté la force de jauge à 100 unités car cette dernière correspond à la force optimale, en démontrant que lorsqu'on ajuste la force de jauge à une autre valeur, celle-ci ne doit pas affecter le résultat.

2.5.2 Procédure

Nous avons réalisé un scan de chaque lot du (PVC, Aluminium NF, PEBD sacs plastique, et Paraffine spéciale) avec différentes valeurs de force de jauge : 03 scannes avec une force de jauge à 90, 03 scannes avec une force de jauge a 100, 03 scannes avec une force de jauge à 110 et ensuite les comparer aux spectres de référence correspondants [21].

2.5.3 Critères d'acceptation

La corrélation entre chaque spectre avec une variation de forces de jauge différentes comparé à leur spectre de référence doit être $\geq 0,95$ et doit afficher PASS comme résultat [21].

Chapitre V

Résultats et discussion

Dans ce chapitre, nous concevons l'évaluation du protocole et concluons sur l'exposition et discussion des résultats obtenus lors de la validation de la méthode d'identification accordée au protocole basé sur les directives de l'ICH Q2 R1.

1. Test de suitability

Avant de commencer la validation nous avons procédé au test de suitability afin de vérifier automatiquement si les paramètres suivants sont valides :

Background (absence d'interférences), le contrôle des abscisses, du bruit (en vue de la sensibilité de l'équipement aucun bruit n'est toléré ni présence d'objets électronique à proximité), le débit et le taux de contaminations (en cas de présence de traces de matières sur le cristal issus d'une précédente analyse).

Background					
C:\pel_data\spectra\SysSuit\ssc0605b.sp					
Abscissa Check					
C:\pel_data\spectra\SysSuit\ssc0605a.sp					
	Nominal	Observed	Upper limit	Lower limit	Result
Peak (cm-1)	3060,00	3060,53	3062,00	3058,00	PASS
Peak (cm-1)	1601,00	1601,58	1603,00	1598,00	PASS
Peak (cm-1)	1028,00	1028,68	1030,00	1025,00	PASS
Noise Check					
Range: 1200 to 1000 cm-1					
C:\pel_data\spectra\SysSuit\ssc0605n.sp					
	Nominal	Observed	Limit		Result
RMS (%T)	0,0182	0,0277	0,0787		PASS
Peak to Peak (%T)	0,0933	0,1327	0,4030		PASS
Trend (%T)	0,0050	0,0018	0,0260		PASS
Throughput Check					
C:\pel_data\spectra\SysSuit\ssc0605t.sp					
Background spectrum: C:\pel_data\spectra\SysSuit\Accessory Reference 1.sp					
	Nominal	Observed	Lower limit		Result
4000,00 cm-1 (%T)	100,00	93,11	80,00		PASS
2600,00 cm-1 (%T)	100,00	94,89	80,00		PASS
1000,00 cm-1 (%T)	100,00	96,81	80,00		PASS
Contamination Check					
C:\pel_data\spectra\SysSuit\ssc0605c.sp					
Background spectrum: C:\pel_data\spectra\SysSuit\Accessory Reference 1.sp					
	Nominal	Observed	Upper limit		Result
3100,00-2800,00 cm-1 (A)	0,050	0,097	0,100		PASS
1800,00-1600,00 cm-1 (A)	0,050	0,031	0,100		PASS
1400,00-1100,00 cm-1 (A)	0,050	0,020	0,100		PASS

FIGURE 14 - RESULTAT DU TEST DE SUITABILITE GENERER PAR SPECTRUM ES

Nous pouvons conclure que, ce résultat indique que tous les paramètres dans le rapport du test de suitability sont **PASS**, cela signifie qu'aucun défaut et anomalie n'ont été détectés ; de ce fait, l'unité Spectromètre 100N est déclaré étant en bon état et prêt à l'analyse après la dernière utilisation.

2. Test Background

Un background a été recueilli avant le commencement de la validation, ses résultats sont présentés dans la figure 15.



FIGURE 15 - RESULTAT DU TEST DU BACKGROUND GENERER PAR SPECTRUM ES

On constate que le background récolté ne présente aucune interférence et aucune contamination, ce qui confirme le résultat de « **PASS** » dans le but de lancer la validation dans le respect des conditions exigées.

3. Spécificité

3.1 Positive réponse

La réponse positive du test de spécificité est confirmée par l'obtention d'une valeur de corrélation supérieure ou égale à 0,95 et un écran « **PASS** ».

Tous les tests d'identification montrent un résultat « **PASS** » et un coefficient de corrélation supérieur ou égal à 0,95 ($\geq 0,95$)

Les spectres obtenus pour les trois lots (annexe 2, Spectre 1 – 9) du PVC, paraffine spéciale, sacs plastiques PEBD et l'aluminium, sont similaires aux spectres de références (annexe 1, Spectres 1 – 5), on constate que tous les tests d'identification sont conformes aux critères fixés dans le protocole (tableaux de 05 à 11).

TABLEAU 5 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE POSITIVE DU PVC

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
PVC	(1)	0,9963	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9951	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9937	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABLEAU 6 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE POSITIVE DE LA PARAFFINE SPECIALE

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Paraffine spéciale	(1)	0,9996	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9996	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9973	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABLEAU 7 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE POSITIVE DES SACS PLASTIQUES PEBD

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Sacs plastiques PEBD	(1)	0,9988	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9982	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9961	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABLEAU 8 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE POSITIVE DE L'ALUMINIUM 500MG FACE IMPRIMEE

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Aluminium 500mg Face imprimée	(1)	0,9856	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9793	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9668	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABLEAU 9 - TEST DE SPECIFICITE, REPOSE POSITIVE DE L'ALUMINIUM 500MG FACE NON IMPRIMEE

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Aluminium 500mg Face non imprimée	(1)	0,9866	$\geq 0,95$	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9765	$\geq 0,95$	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9747	$\geq 0,95$	√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABLEAU 10 - TEST DE SPECIFICITE, REPOSE POSITIVE DE L'ALUMINIUM 850MG FACE IMPRIMEE ET FACE NON IMPRIMEE

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Aluminium 850mg Face imprimée	(1)	0,9804	$\geq 0,95$	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9778		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9722		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg Face imprimée	(1)	0,9843		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9839		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9755		√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABLEAU 11 - TEST DE SPECIFICITE, REPOSE POSITIVE DE L'ALUMINIUM 1000MG FACE IMPRIMEE ET FACE NON IMPRIMEE

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Aluminium 1000mg Face imprimée	(1)	0,9971	$\geq 0,95$	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9730		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9532		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg Face non imprimée	(1)	0,9988		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9975		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9956		√Pass Fail <input type="checkbox"/>

Le logiciel « Spectrum ES » de l'équipement compare les spectres de notre analyse aux spectres de la bibliothèque de référence spécifique au PVC, PEBD Sacs plastiques, Aluminium imprimé et non imprimé, ainsi que la paraffine spéciale. Chaque pic des spectres obtenus correspond à une vibration des atomes d'un groupement fonctionnel des molécules

des produits utilisés. L'ensemble de ces pics nous renseigne sur l'identité du produit étudié. Les tableaux N°12 et 13 regroupent les nombres d'ondes correspondant à certains groupements fonctionnels de certaines molécules des matières analysées issue des spectres de référence (annexe 1, Spectres 1 – 5).

TABLEAU 12 - CARACTERISATION DE QUELQUES LIAISONS DU PVC (HESSE ET AL, 1997 ; KRIMM ET AL, 1997).

N°	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupements fonctionnels
1	2916,58 – 2852,82	CH ₂
2	1429,17	Déformation des CH ₂
3	1239,81	Déformation des C-H
4	835,25 – 691,83	Elongation des C – Cl

TABLEAU 13 - CARACTERISATION DE QUELQUES LIAISONS DU PEBD SACS PLASTIQUE (MM. ED DECAMPS, D. CHANAL, A.HADNI ET H. WENDLING. LE JOURNAL DE PHYSIQUE TOME 28, P 120, JANVIER 1967).

N°	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Groupements fonctionnels
1	2848,55	Vibration de valence CH ₂
2	1472,00 – 1463,21	Vibration d'élongation CH ₂
3	730,17 – 717,90	Vibration de rotation CH ₂

3.2 Réponse négative

La réponse négative est confirmée par l'obtention d'une valeur de corrélation inférieure à 0,95 et un écran « **FAIL** ».

Pour la réponse négative, les résultats des scans (annexe 2, Spectres 10 – 14) du PVC sont comparés en utilisant les scans des échantillons des sacs plastique PEBD donnent « **FAIL** ». Le choix d'utilisation du sac plastique est basé sur la ressemblance existant dans la structure chimique des deux Matériaux du fait qu'ils appartiennent aux polymères.

Les spectres obtenus ne présentent pas de similarité et présentent des pics d'absorption distincts non superposables aux spectres de référence de la méthode employée.

TABLEAU 14 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE NEGATIVE DU PVC UTILISANT LE SAC PLASTIQUE PEBD

Matériau	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
PVC	0,2000	< 0,95	<input type="checkbox"/> Pass Fail ✓

La réponse négative de la paraffine est obtenue en utilisant le Pentacosane qui est un composant principal de cette dernière.

Les résultats de l'analyse donnent « **FAIL** » ce qui explique l'aptitude et la capacité de la méthode à différencier entre les composants. Les spectres présentent des bandes d'absorption différentes hormis la ressemblance des structures cela nous renseigne sur la précision de l'analyse.

TABLEAU 15 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE NEGATIVE DE LA PARAFFINE SPECIALE UTILISANT LE PENTACOSANE

Matériau	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Paraffine spéciale	0,0006	< 0,95	<input type="checkbox"/> Pass Fail ✓

La réponse négative des sacs plastiques PEBD a été obtenue avec l'utilisation d'un autre polymère qui est le PVC. Les résultats obtenus montrent « **FAIL** » et les spectres présentent des pics différents.

TABLEAU 16 - TEST DE SPECIFICITE, REPONSE NEGATIVE DU SAC PLASTIQUE PEBD UTILISANT LE PVC

Matériau	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Sac plastique PEBD	0,5193	< 0,95	<input type="checkbox"/> Pass Fail ✓

Les résultats du test de l'aluminium Novoformine® (face imprimée et non imprimée) en utilisant l'aluminium Novonorme®, montrent comme résultat un « **FAIL** », ce qui explique la présence de pics distincts dans les spectres obtenus (annexe 2, Spectres 14).

TABLEAU 17 - TEST DE SPECIFICITE, REPOSE DE L'ALUMINIUM NOVIFORMINE UTILISANT L'ALUMINIUM NOVONORME

Matériau	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
Aluminium face imprimée	0,2772	< 0,95	<input type="checkbox"/> Pass Fail ✓
Aluminium face non imprimée	0,2225		<input type="checkbox"/> Pass Fail ✓

En conclusion, tous les critères sont valides donc la méthode est spécifique, elle garantit que les résultats obtenus ne proviennent que des composants analysés.

4. Robustesse

Dans cette étape, les conditions opératoires sont les mêmes car nous utilisons le même équipement, le seul paramètre qui varie et qui peut influencer la performance de la méthode, est « la force de jauge ». Les tableaux N°19, 20 et 21 résument les résultats des tests d'identifications obtenus par l'application de trois forces de jauge différente 90 (annexe 2, Spectres 15 – 23), force de jauge 100 (annexe 2, Spectres 24 – 32) et 110 (annexe 2, Spectres 33 – 41). On constate que toutes les valeurs du coefficient de corrélation sont ≥ 0.95 .

Les spectres obtenus par les trois forces de jauge (annexe 2, Spectres 15 – 41) appliqués par l'utilisation de l'unité Spectrum 100/N et l'accessoire UATR, sont superposables aux spectres de référence de la méthode employée.

On conclut que les variations liées à l'ajustement de la force de jauge de l'équipement lors de la manipulation pour un meilleur contact cristal/échantillon n'influencent pas les résultats d'identification.

4.1 Critères d'acceptation

La corrélation entre chaque spectre représentant la variation des forces de Jauge et leur spectre de référence doit être supérieure ou égale à 0,95 et doit apparaître comme positive dans le rapport de données.

Chapitre V Résultats et discussions

TABLEAU 18 - RESULTATS ROBUSTESSE AVEC LA FORCE DE JAUGE 90 (ANNEXES 2, SPECTRES 15 - 23)

Matériaux	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
PVC	(1)	0,9737	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9541		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9518		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Paraffine spéciale	(1)	0,9994	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9992		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9972		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Sacs plastiques PEBD	(1)	0,9991	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9989		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9982		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 500mg face imprimée	(1)	0,9949	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9947		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9847		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 500mg face non imprimée	(1)	0,9775	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9550		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9541		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg face imprimée	(1)	0,9857	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9707		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9599		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg face non imprimée	(1)	0,9834	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9786		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9776		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg face imprimée	(1)	0,9966	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9752		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9534		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg face non imprimée	(1)	0,9989	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9988		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9976		√Pass Fail <input type="checkbox"/>

Chapitre V Résultats et discussions

TABEAU 19 - RESULTATS ROBUSTESSE AVEC LA FORCE DE JAUGE 100 (ANNEXES 2, SPECTRE 24 - 32)

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
PVC	(1)	0,9776	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9705		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9502		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Paraffine spéciale	(1)	0,9995	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9993		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9978		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Sacs plastiques PEBD	(1)	0,9990	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9980		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9976		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 500mg face imprimée	(1)	0,9973	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9969		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9842		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 500mg face non imprimée	(1)	0,9946	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9612		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9607		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg face imprimée	(1)	0,9859	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9761		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9611		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg face non imprimée	(1)	0,9863	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9811		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9792		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg face imprimée	(1)	0,9967	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9765		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9539		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg face non imprimée	(1)	0,9991	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9990		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9622		√Pass Fail <input type="checkbox"/>

TABEAU 20 - RESULTATS ROBUSTESSE AVEC LA FORCE DE JAUGE 110 (ANNEXE 2, SPECTRES 33 – 41)

Matériau	Numéro de lot	Valeur de corrélation	Limite	Résultat
PVC	(1)	0,9778	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9708		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9702		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Paraffine spéciale	(1)	0,9996	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9992		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9977		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Sacs plastiques PEBD	(1)	0,9988	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9976		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9970		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 500mg face imprimée	(1)	0,9972	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9913		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9507		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 500mg face non imprimée	(1)	0,9947	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9674		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9670		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg face imprimée	(1)	0,9864	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9797		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9617		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 850mg face non imprimée	(1)	0,9842	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9828		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9799		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg face imprimée	(1)	0,9972	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9772		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9527		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
Aluminium 1000mg face non imprimée	(1)	0,9990	≥ 0,95	√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(2)	0,9896		√Pass Fail <input type="checkbox"/>
	(3)	0,9608		√Pass Fail <input type="checkbox"/>

En conclusion, nous constatons que tous les spectres enregistrés pour la variation de la force de jauge sont comparables aux spectres de références stocké dans la bibliothèque, les résultats satisfaits les critères d'acceptation fixés dans le protocole

Ces résultats obtenus pour la variation de la force de jauge indiquent que la méthode est robuste.

Conclusion générale

Dans l'industrie pharmaceutique, les résultats obtenus par les méthodes analytiques sont d'une importance majeure et capitale. Ils doivent donc impérativement être fiables.

Cette fiabilité ne peut être assurée qu'à travers la validation des dites méthodes analytiques utilisées, qui constitue un élément indispensable de l'assurance qualité du produit.

Dans ce sens, l'étude que nous avons menée au sein du site de production LMTO s'est portée sur la validation analytique de la méthode d'identification des matières premières et les articles de conditionnement primaires par spectroscopie infrarouge, à travers le calcul du coefficient de corrélation R^2 entre le spectre de l'échantillon à examiner et la substance de référence.

Pour la mener à bien, nous avons procédé à l'application du protocole de validation de la méthode d'identification des matières premières et des articles de conditionnements élaborés en tenant compte des exigences de la pharmacopée et en se référant au ICH.

Nos expérimentations nous ont conduits vers des résultats valides tels que la positive réponse de la spécificité en ayant obtenu des valeurs de corrélation supérieures à 0,95 affirmant que les spectres sont superposables, ou la négative réponse obtenue à travers un choix de comparaison de produits dont les structures étaient proches et qui ont conduit à la non-superposabilité des spectres par rapport aux spectres de références. Les études menées sur la robustesse des éléments ont quant à elle, satisfait les critères d'acceptation fixés dans le protocole.

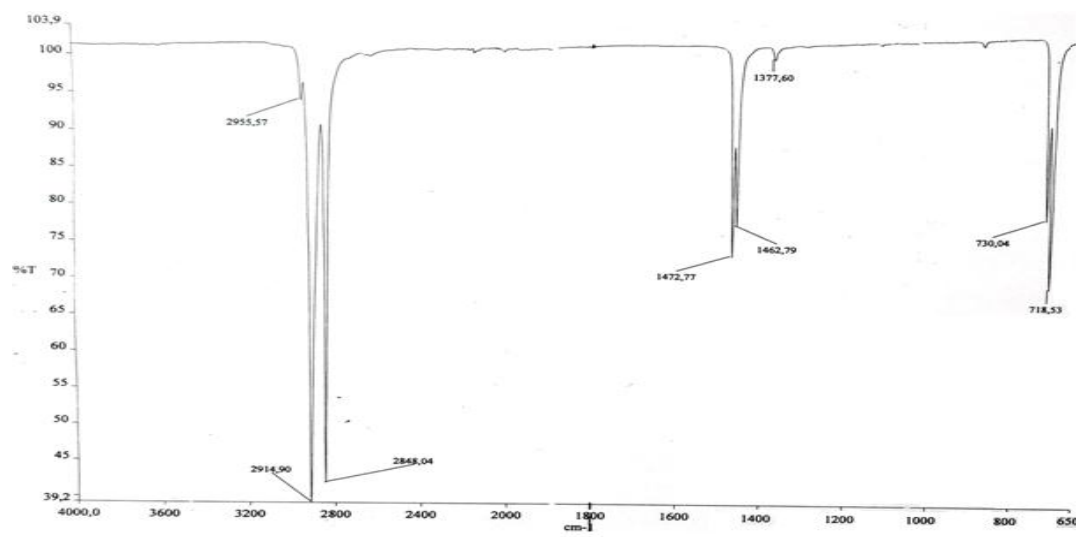
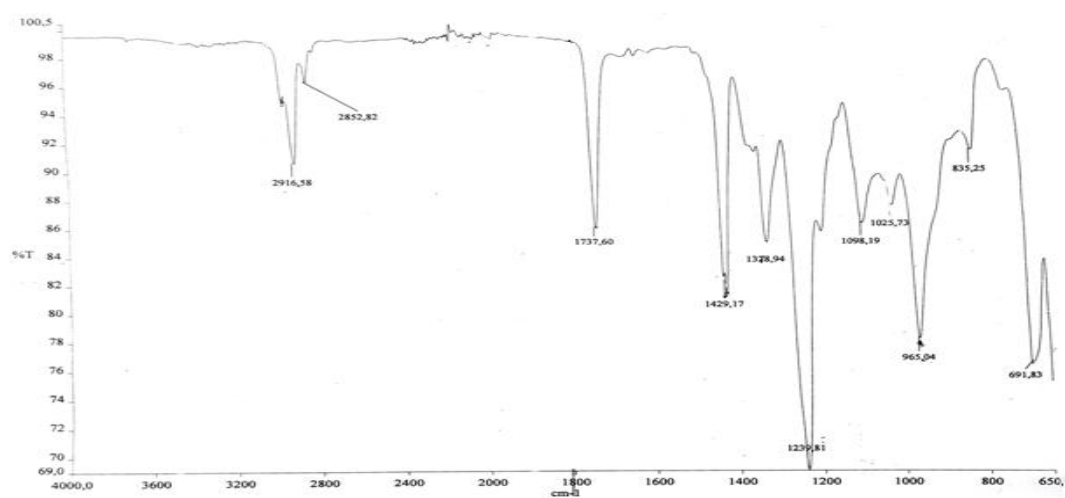
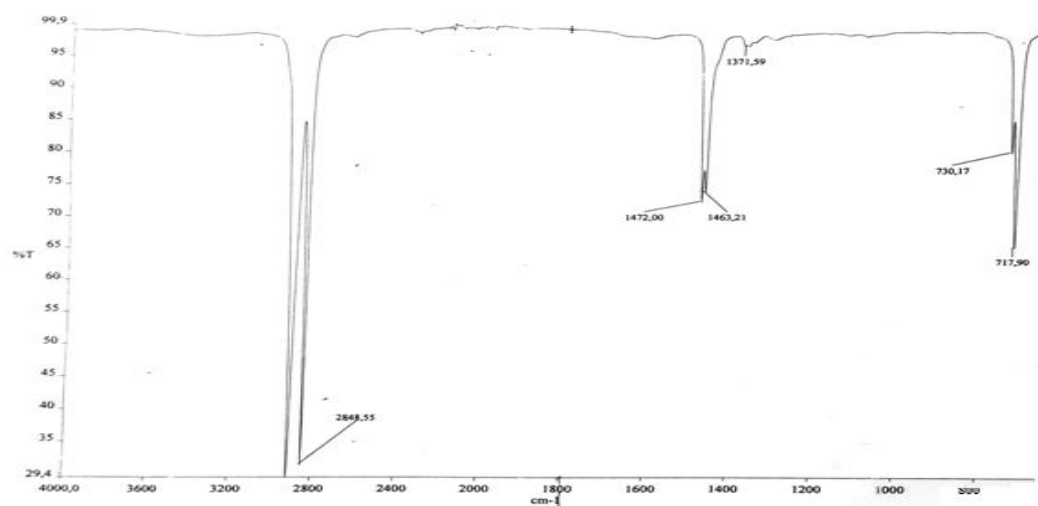
En conclusion, nous pouvons affirmer que la méthode d'identification des MP et ADC par spectroscopie IR est valide, puisqu'elle est robuste et spécifique aux identifications de ces derniers. De plus, cette méthode, contrairement à l'identification basée sur la comparaison visuelle des spectres obtenus par rapport aux spectres de référence, permet d'obtenir des résultats plus rapides et optimaux et induit un gain de temps considérable quant à l'écourtement des délais de libération des lots et représente donc, une opportunité économique considérable.

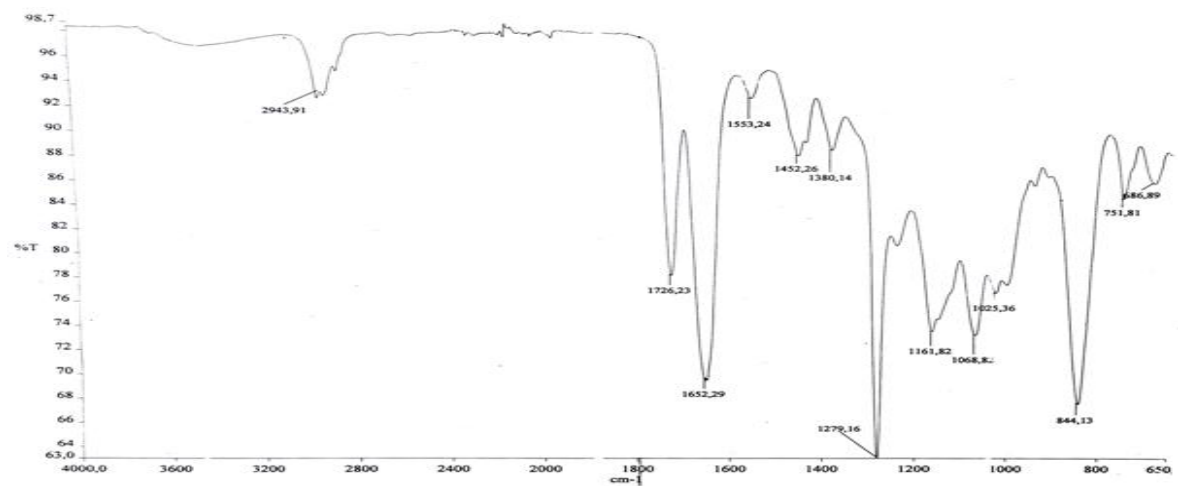
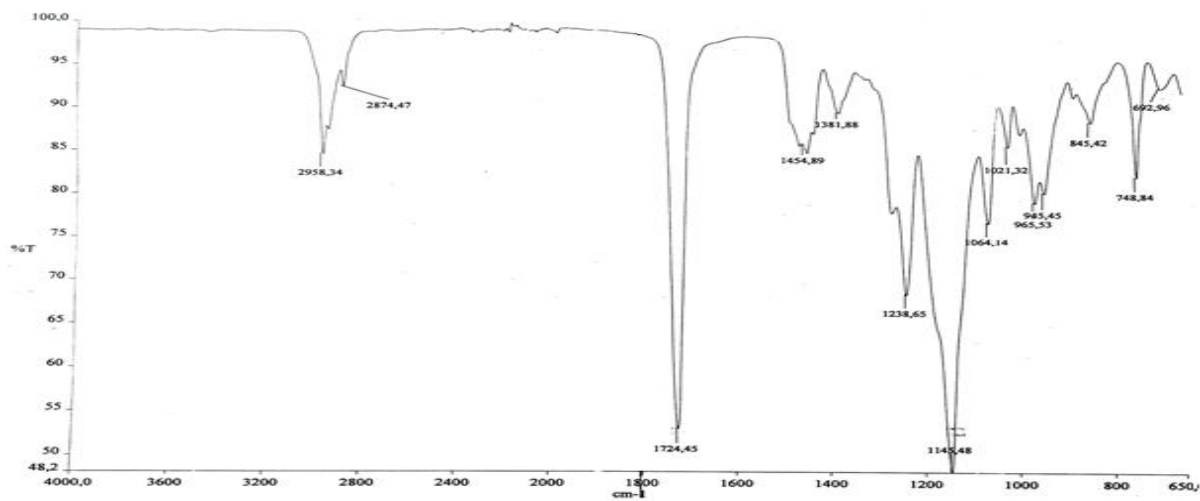
Références bibliographiques

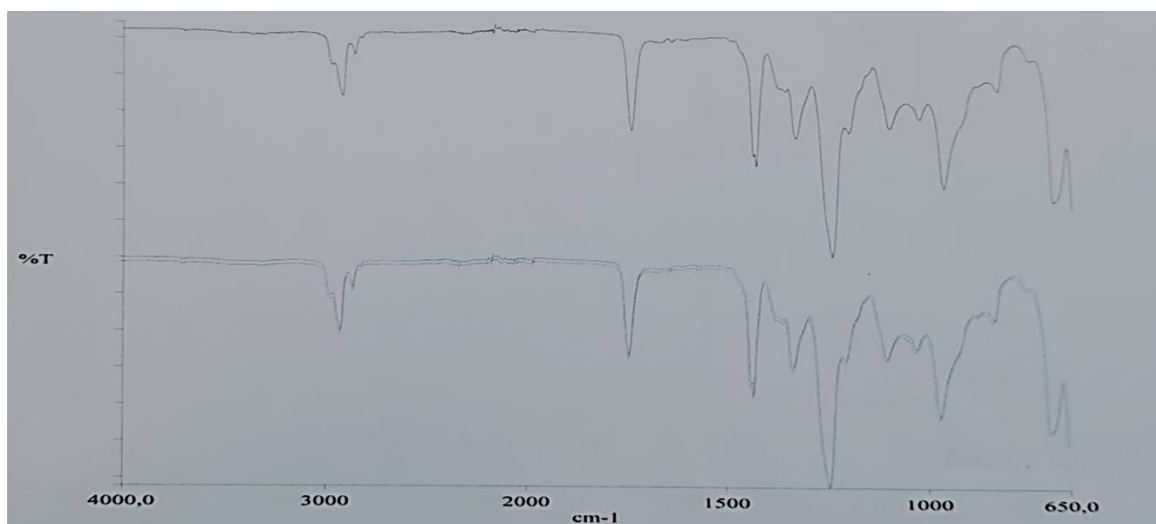
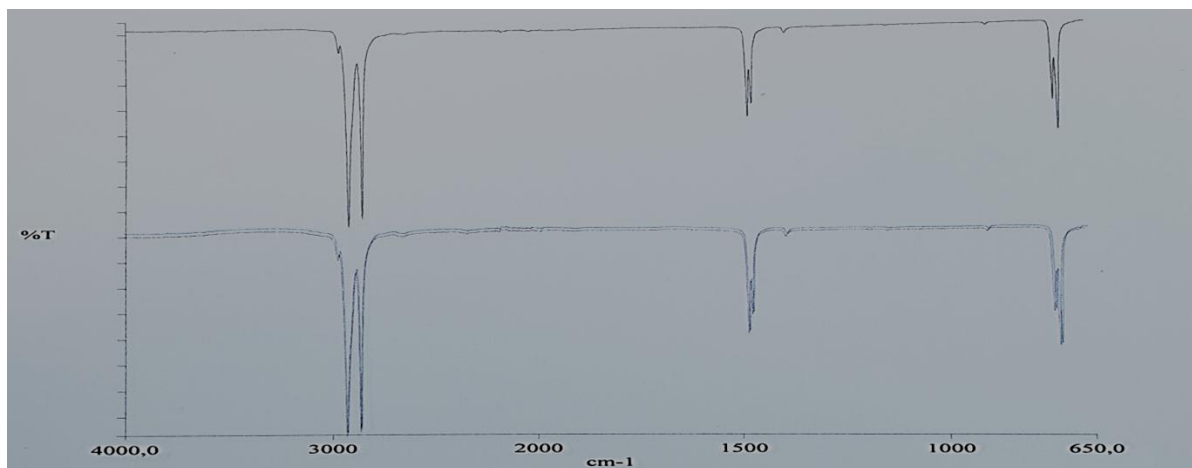
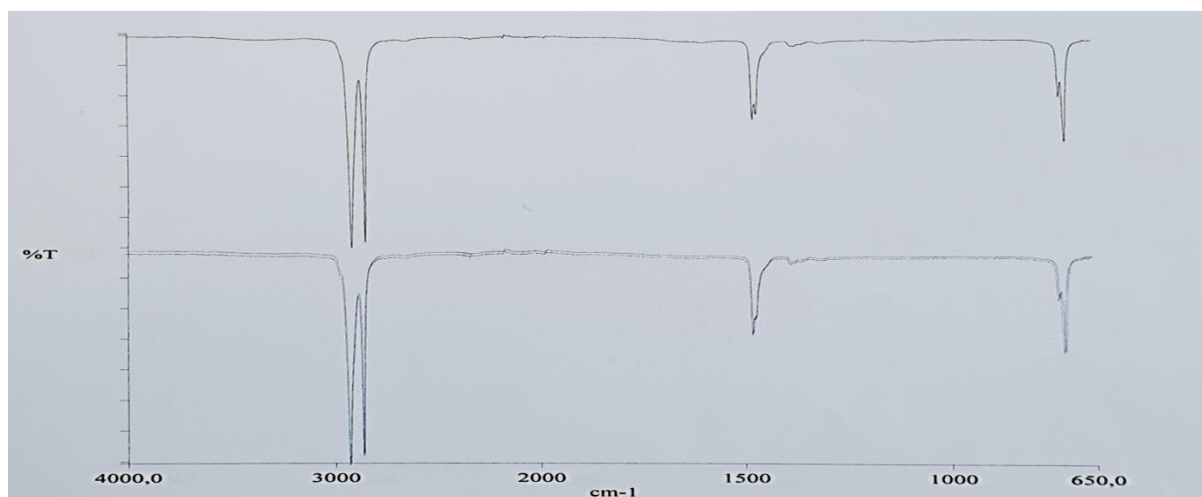
- [1] Intra web : LMTO
- [2] Document interne à LMTO, suivi journalier de la température et humidité dans les zones contrôlées de LMTO
- [3] Document interne à LMTO, production de la Novoformine® 500, 850 et 1000mg
- [4] Sterne. J, Pharmacology and mode of action of hypoglycemic guanidine derivatives, Oral hypoglycemic agents, Campbell G.D. Academic Press-London; (1969).
- [5] Pharmacopée européenne.2011.
- [6] A. Le Hir, J.C. Chaumeil, D Brossard, Pharmacie galénique – Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, pages 30 et 36, Ed Masson, 2009
- [7] Tiphaine Segeon, Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple de comprimés et gélules. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Henri Poincaré-Nancy ; 2005.
- [8] ESSENDOUBI MOHAMMED; Identification et typage par (micro)spectroscopie IRTF des levures du genre Candida d'origine clinique; Thèse de Doctorat D'université de Reims Champagne- Ardenne; p 14, 15, 16, 17; 2007.
- [9] FRANCIS ROUESSAC, ANNICK ROUESSAC, Analyse chimique, Dunod, 6^e, p 176-177 ; Septembre 2004.
- [10] TALEB IMANE; Apport de la spectroscopie vibrationnelle, infrarouge et Raman, appliquée au sérum pour le diagnostic du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de cirrhose. Thèse de Doctorat D'université de Reims Champagne- Ardenne ; p 31,33 ; 18 Décembre 2013.
- [11] Pharmacopée européenne, édition 10.5, année 2021.
- [12] BRIAN C.SMITH; Fundamentals of Fourier transforminfraredspectroscopy; Crcpress;p 12- 37;2011.
- [13] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, bonnes pratiques de fabrication, Bulletin officiel N°2011/8 bis.

- [14] I. Pinguet, Validation analytique : Application de la procédure SFSTP 2003-2006 au domaine de la phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2015.
- [15] Commission SFSTP., Hubert Ph., Nguyen-Huu J.J., Boulanger E., Chapuzet E., et al. Validation des procédures analytiques quantitatives : Harmonisation des démarches Partie II - Statistiques. STP Pharma Pratique, 16, 1, 28-58 ; 2006.
- [16] Document de la validation des méthodes d'analyse, groupe SAIDAL FILIALE BIOTIC (Adopté : Aout 1989)
- [17] Note for guidance on validation of Analytical procedures : Text and Methodology. ICH Q2 (R1)
- [18] Manuel de l'utilisateur de l'équipement Perkin Elmer IR Spectrum 100
- [19] Spectrum ES Perkin Elmer guide
- [20] Document interne LMTO utilisation et maintenance du spectrum 100 série FT-IR Perkin Elmer
- [21] Document interne LMTO Protocole de validation de l'identification dans matières premières et articles de conditionnement primaire par IR
- [22] Document interne LMTO Laboratory Equipment, Analytical Procedures and Method Validation.

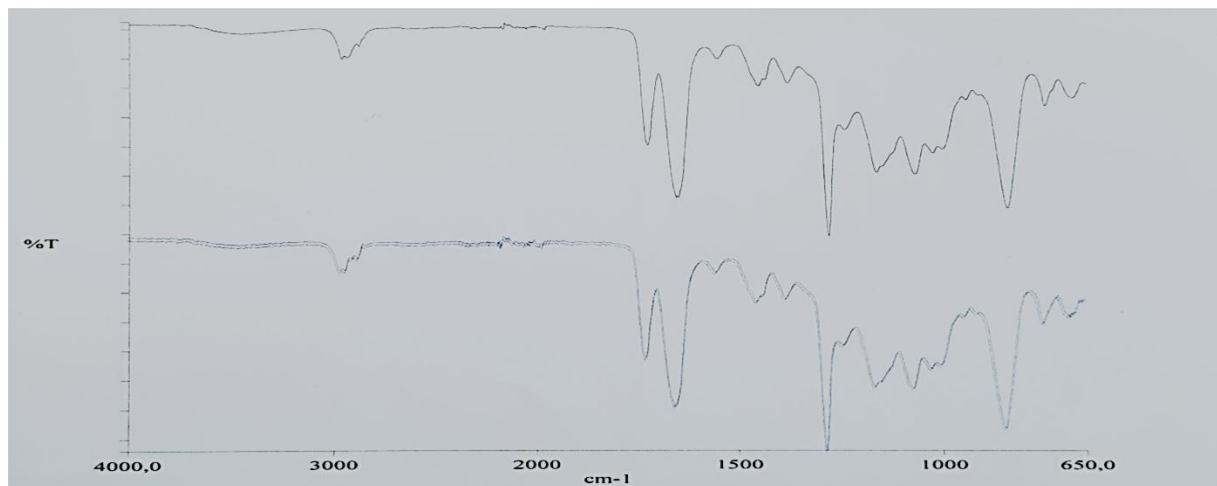
Annexes

Annexe 1 Spectre 1 référence de la paraffine spéciale**Annexe 1 Spectre 2 référence du PVC****Annexe 1 Spectre 3 référence des sacs plastique PEBD**

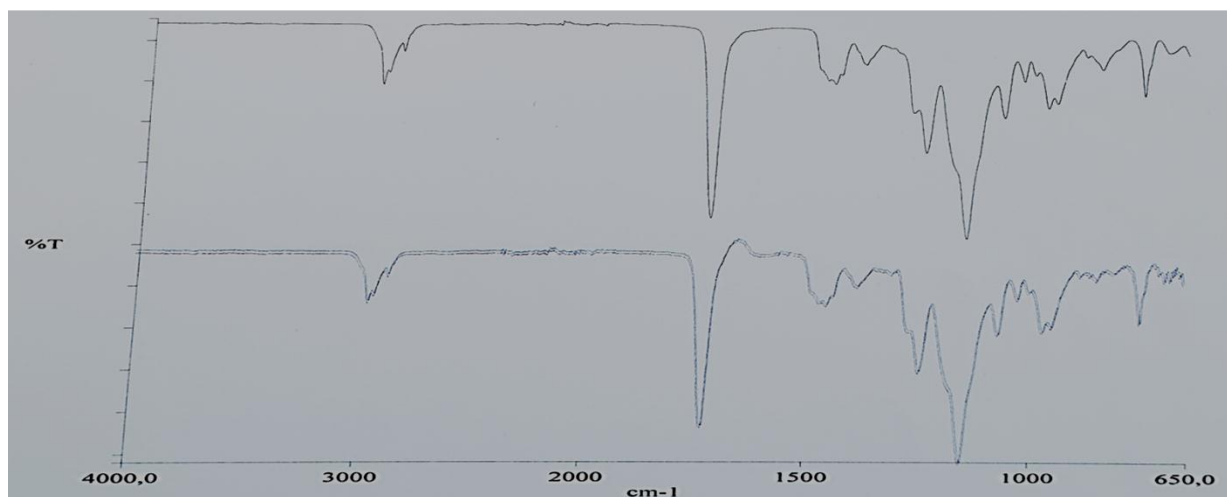
Annexe 1 Spectre 4 référence de la face imprimé de l'aluminium**Annexe 1 Spectre 5 référence de la face non imprimé de l'aluminium**

Annexe 2 Spectre 1 test de spécificité de la positive réponse du PVC**Annexe 2 Spectre 2 test de spécificité de la réponse positive de la paraffine spéciale****Annexe 2 Spectre 3 test de spécificité de la réponse positive des Sacs plastique PEBD**

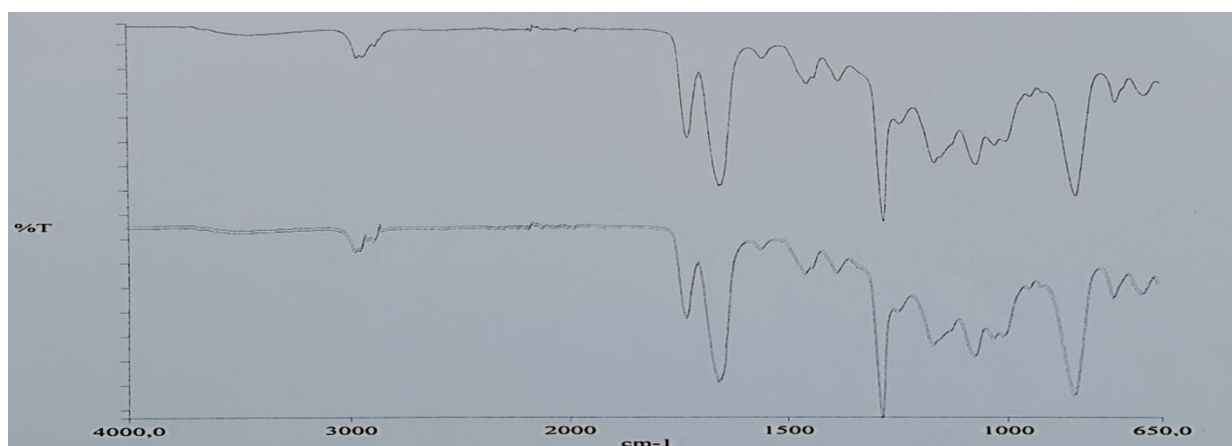
Annexe 2 Spectre 4 test de spécificité de la réponse positive de l'Aluminium 500mg imprimé



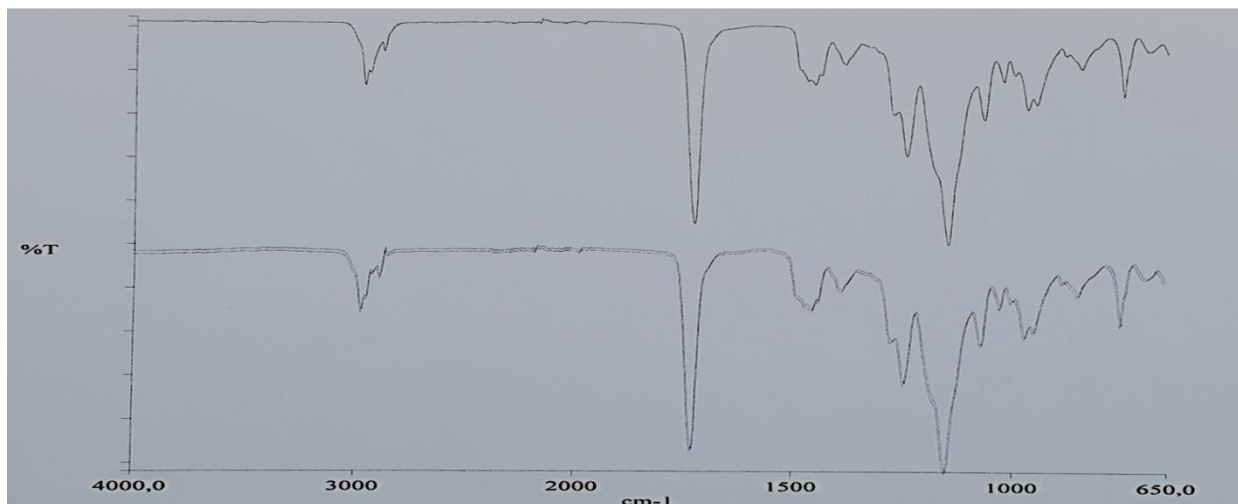
Annexe 2 Spectre 5 test de spécificité de la réponse positive de l'Aluminium 500 mg non imprimé



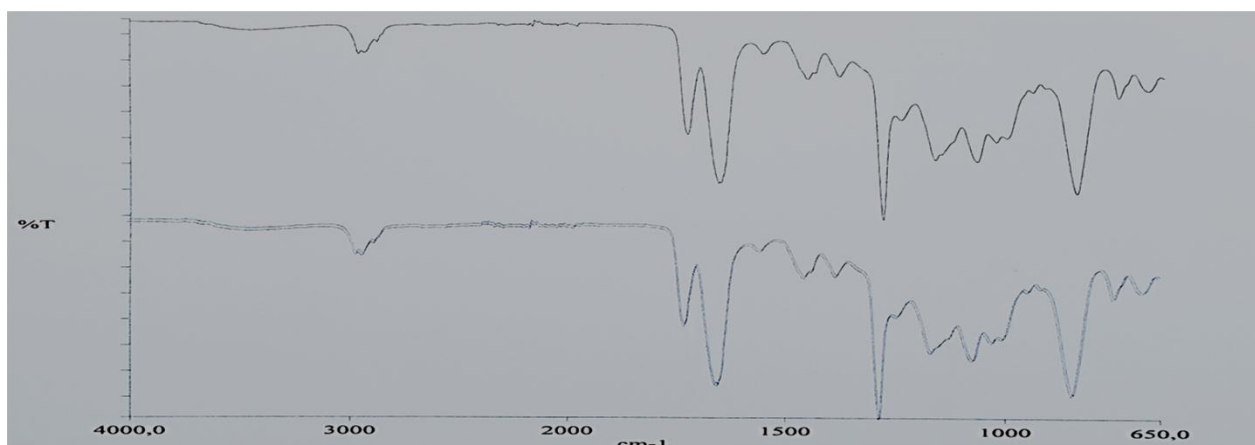
Annexe 2 Spectre 6 test de spécificité de la réponse positive de l'Aluminium 850mg imprimé



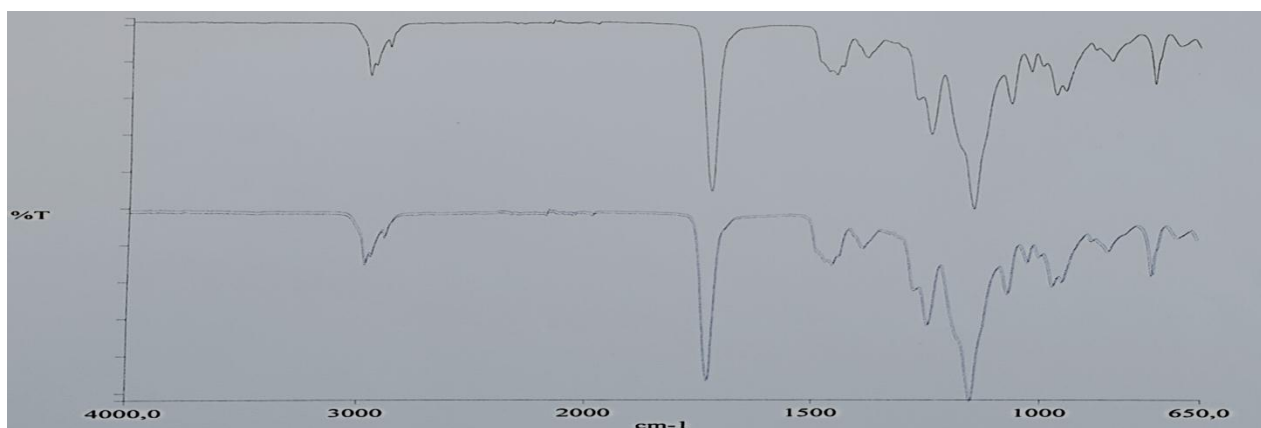
Annexe 2 Spectre 7 test de spécificité de la réponse positive de l'Aluminium 850mg non imprimé

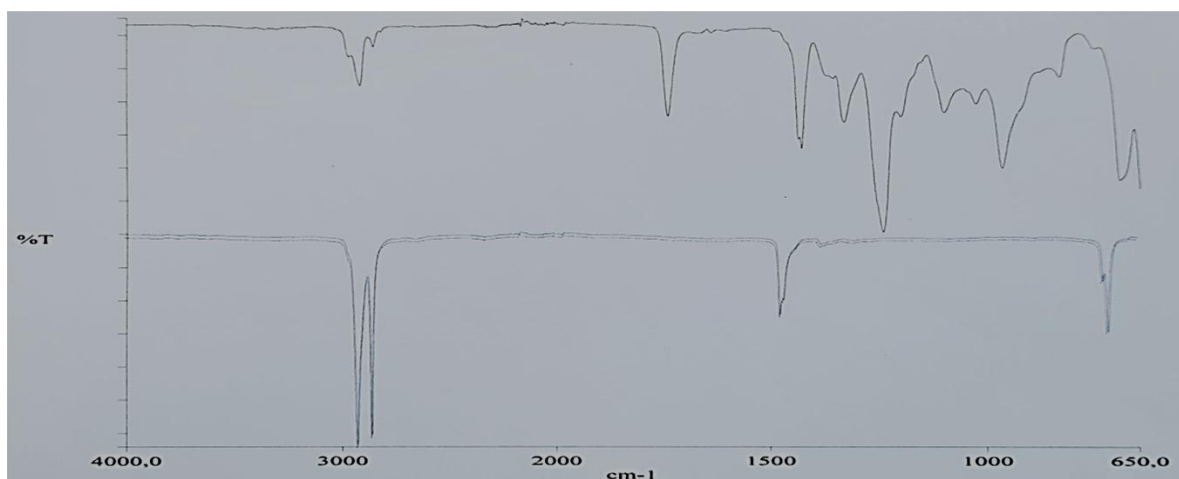
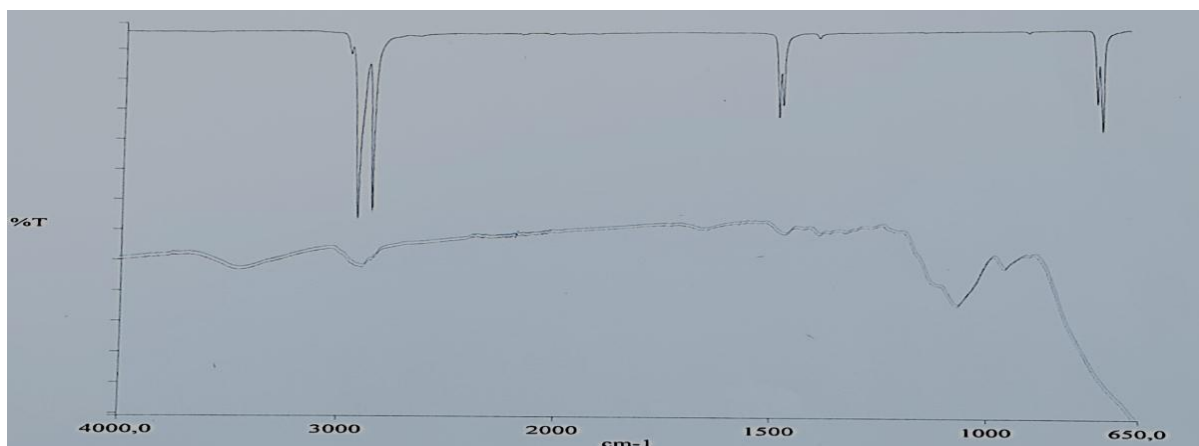
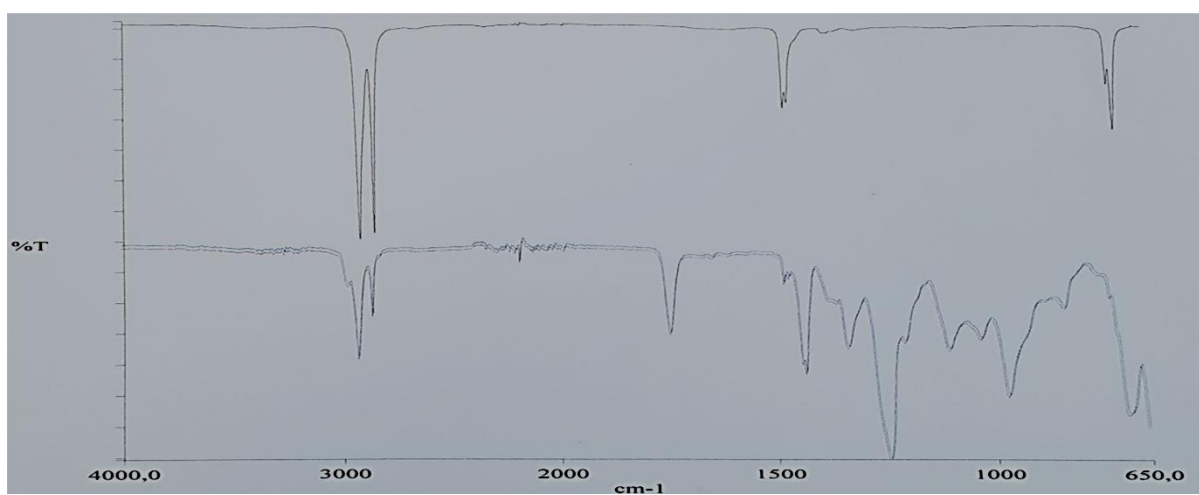


Annexe 2 Spectre 8 test de spécificité de la réponse positive de l'Aluminium 1000mg imprimé

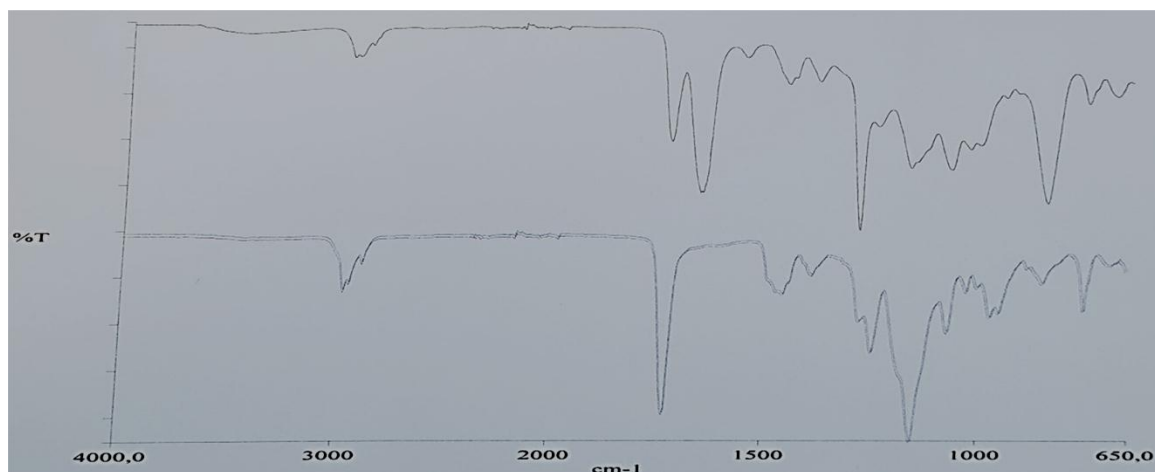


Annexe 2 Spectre 9 test de spécificité de la réponse positive de l'Aluminium 1000mg non imprimé

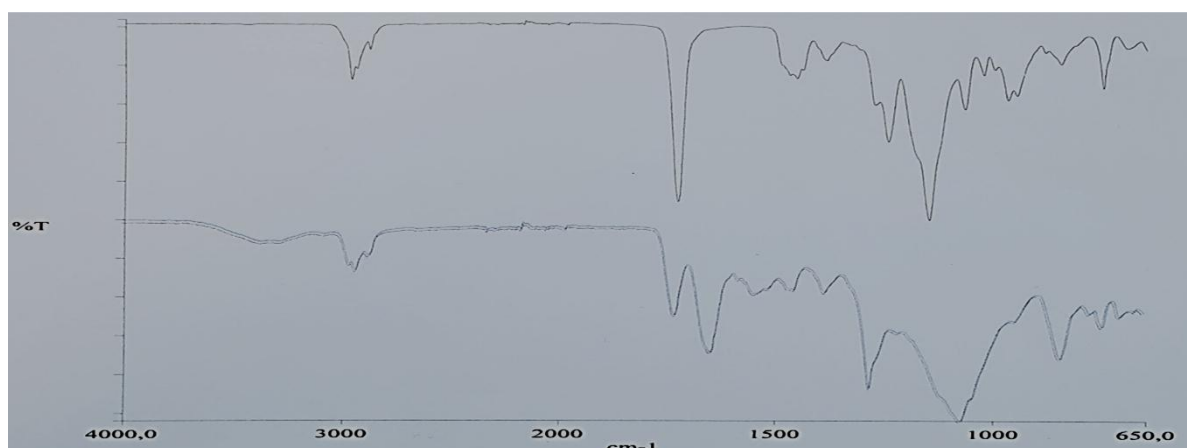


Annexe 2 Spectre 10 test de spécificité de la réponse négative du PVC en utilisant PEBD**Annexe 2 Spectre 11 test de spécificité de la réponse négative de la paraffine spéciale en utilisant pentacosane****Annexe 2 Spectre 12 test de spécificité de la réponse négative du PEBD en utilisant PVC**

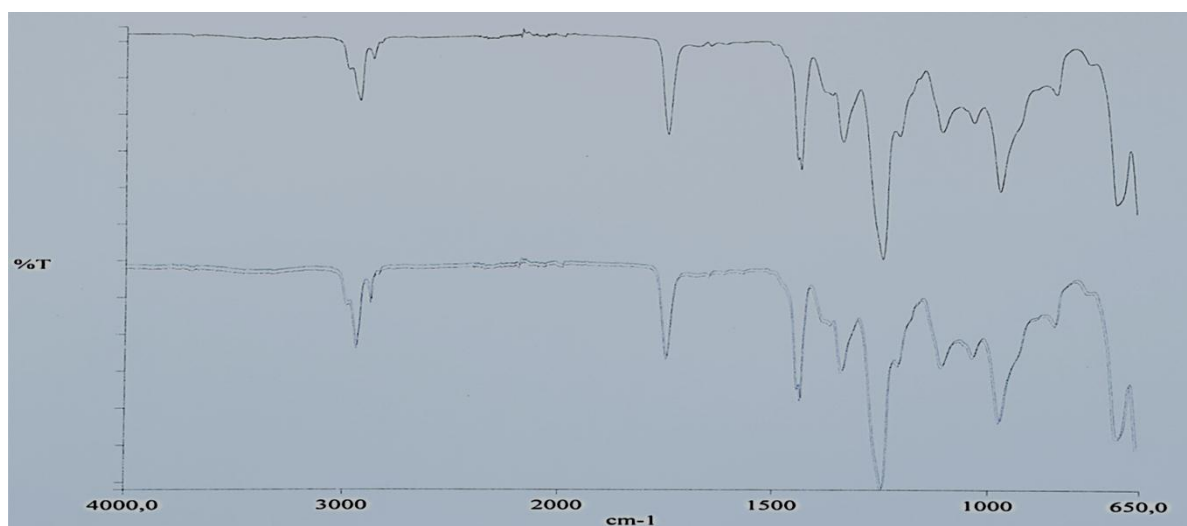
**Annexe 2 Spectre 13 test de spécificité de la réponse négative de l'aluminium NF
500,850,1000mg imprimé en utilisant l'aluminium NN**



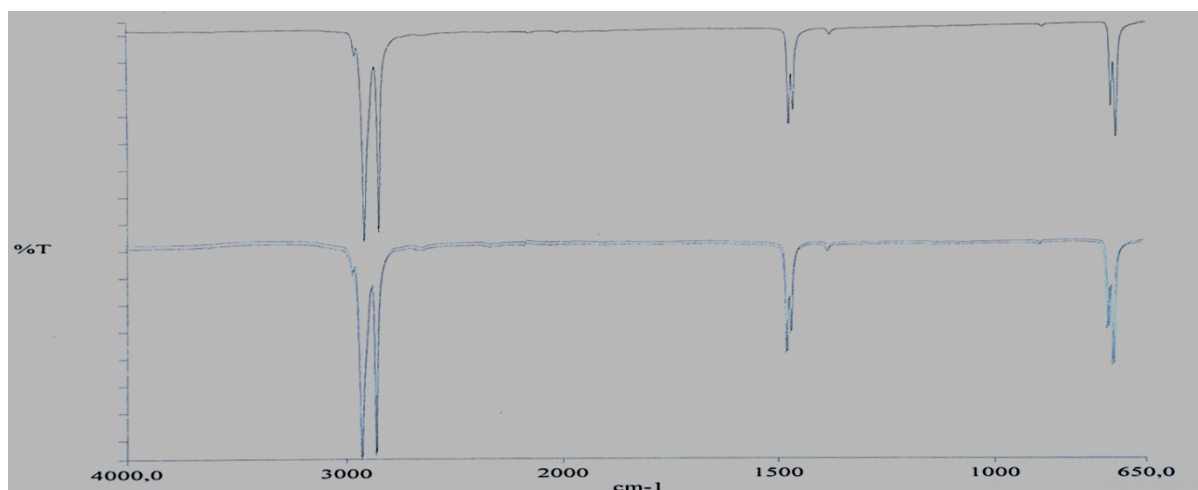
**Annexe 2 Spectre 14 test de spécificité de la réponse négative de l'aluminium NF
500,850,1000mg non imprimé en utilisant l'aluminium NN**



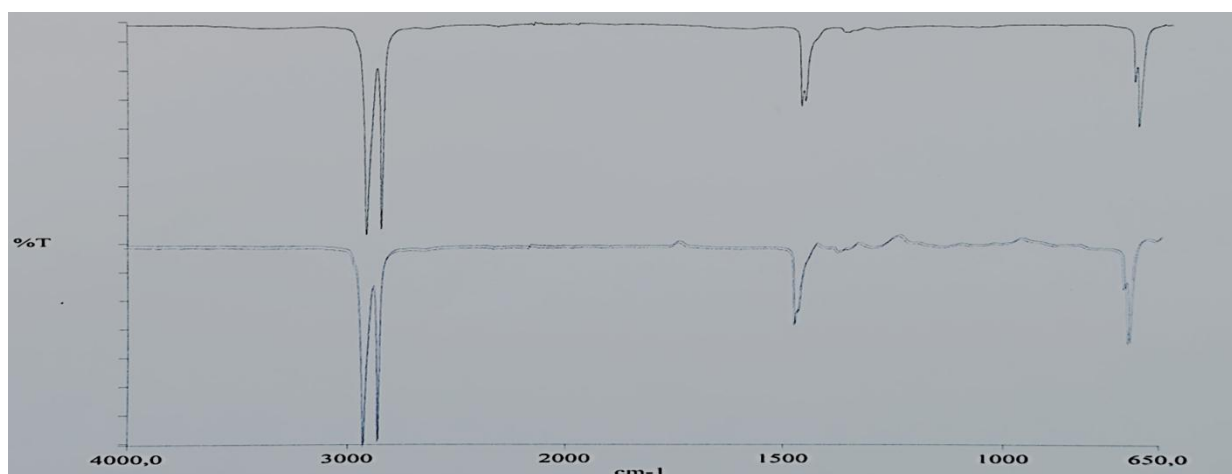
Annexe 2 Spectre 15 test de robustesse du PVC avec une force de jauge 90



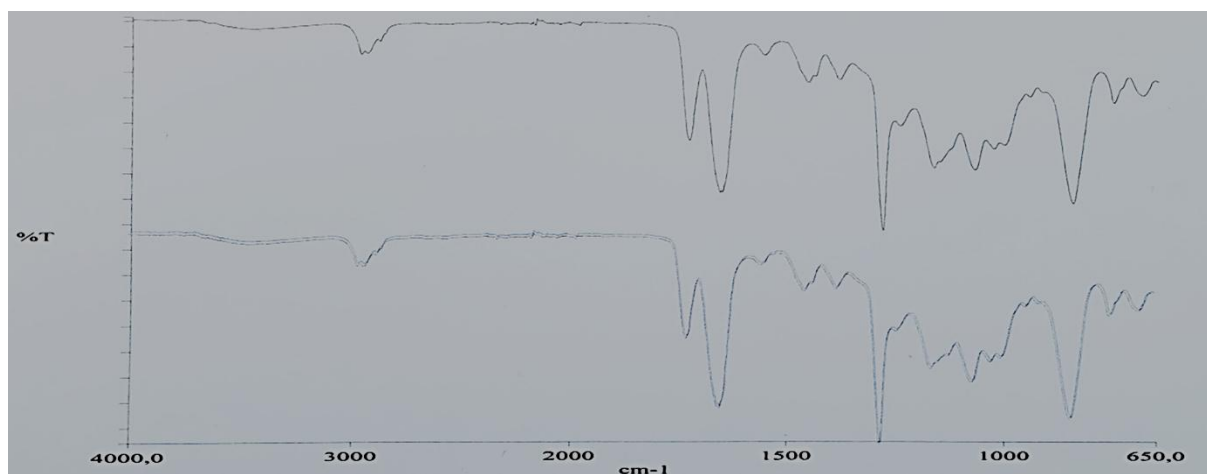
Annexe 2 Spectre 16 test de robustesse du Paraffine spéciale avec une force de jauge 90



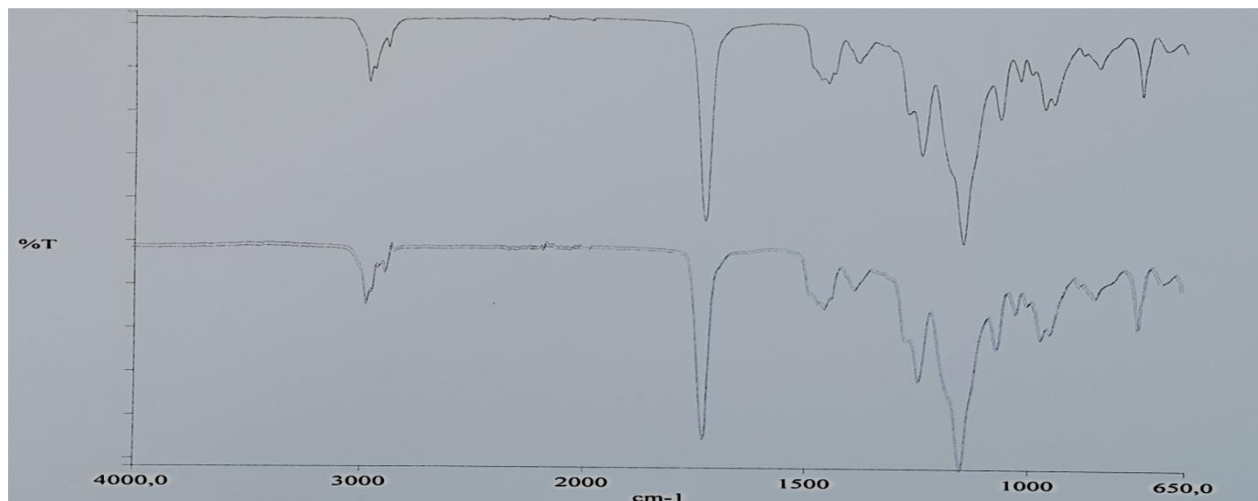
Annexe 2 Spectre 17 test de robustesse du PEBD avec une force de jauge 90



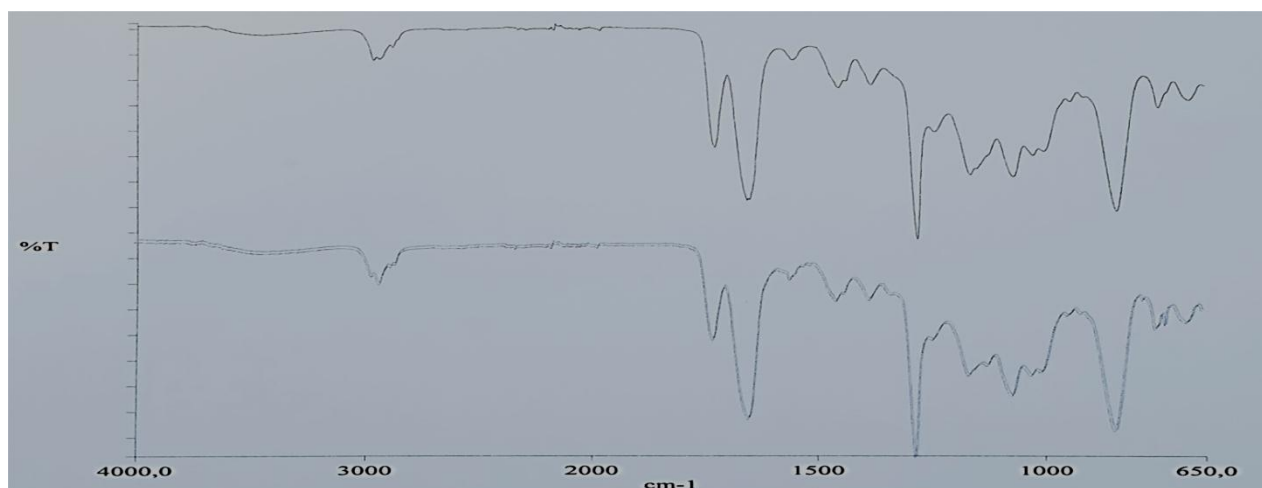
Annexe 2 Spectre 18 test de robustesse de l'aluminium 500mg face imprimé avec une force de jauge 90



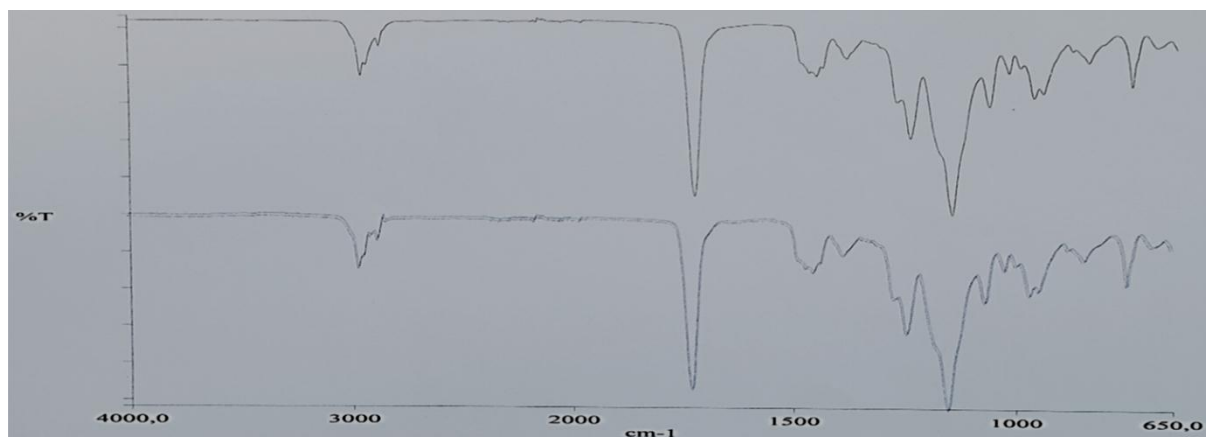
Annexe 2 Spectre 19 test de robustesse de l'aluminium 500mg face non imprimé avec une force de jauge 90



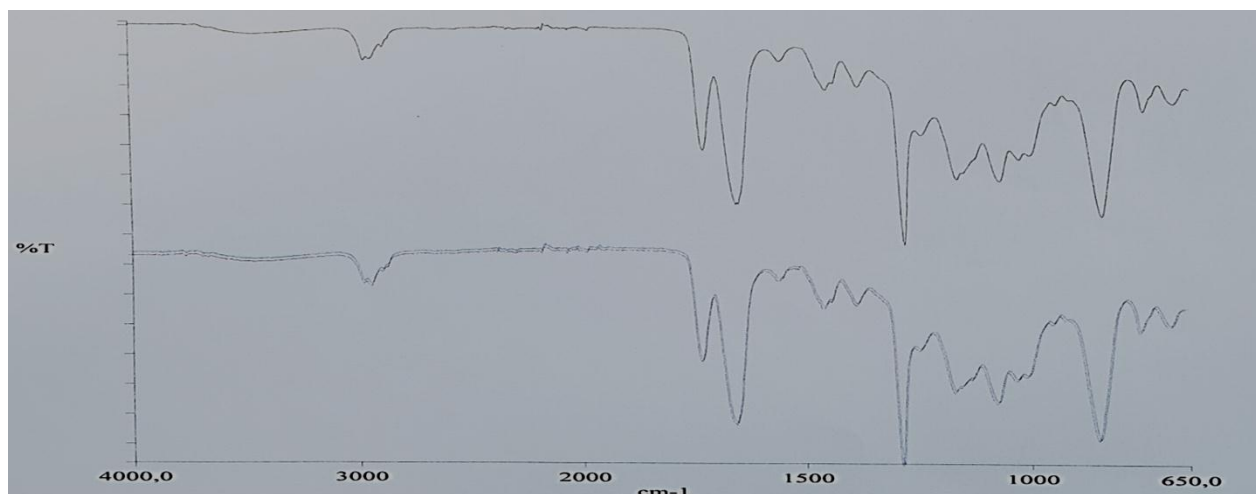
Annexe 2 Spectre 20 test de robustesse de l'aluminium 850mg face imprimé avec une force de jauge 90



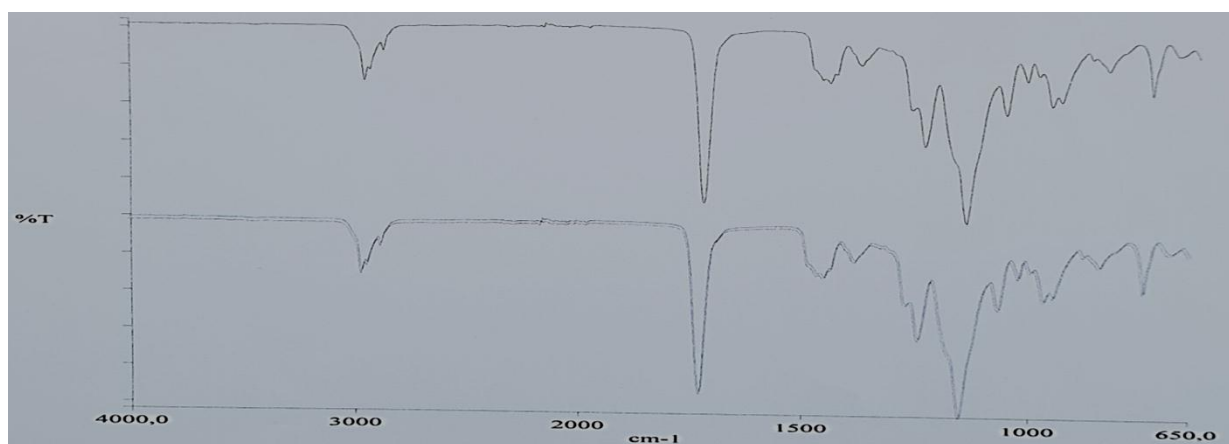
Annexe 2 Spectre 21 test de robustesse de l'aluminium 850mg face non imprimé avec une force de jauge 90



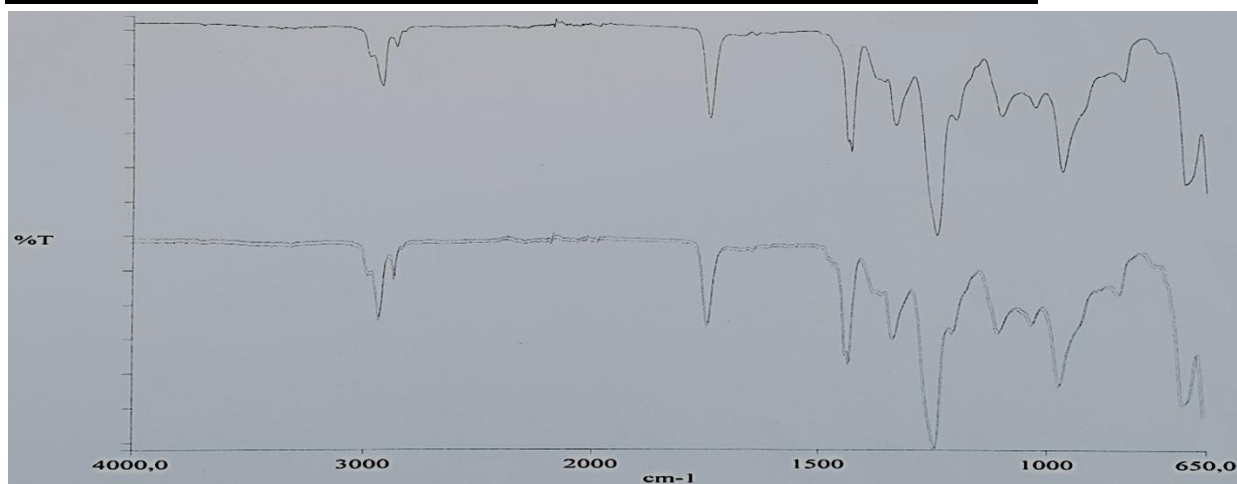
Annexe 2 Spectre 22 test de robustesse de l'aluminium 1000mg face imprimé avec une force de jauge 90

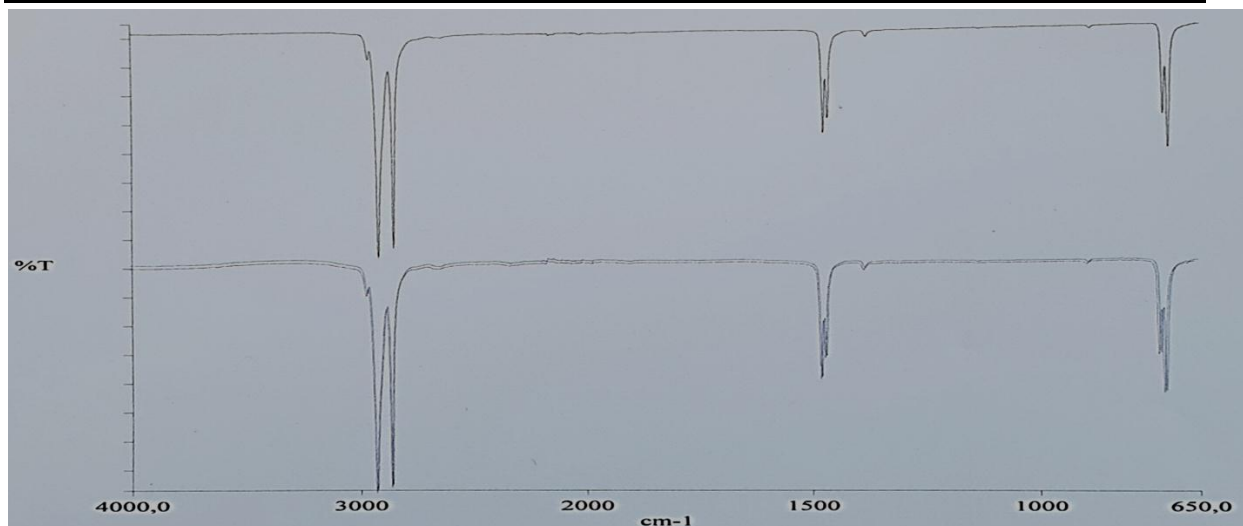
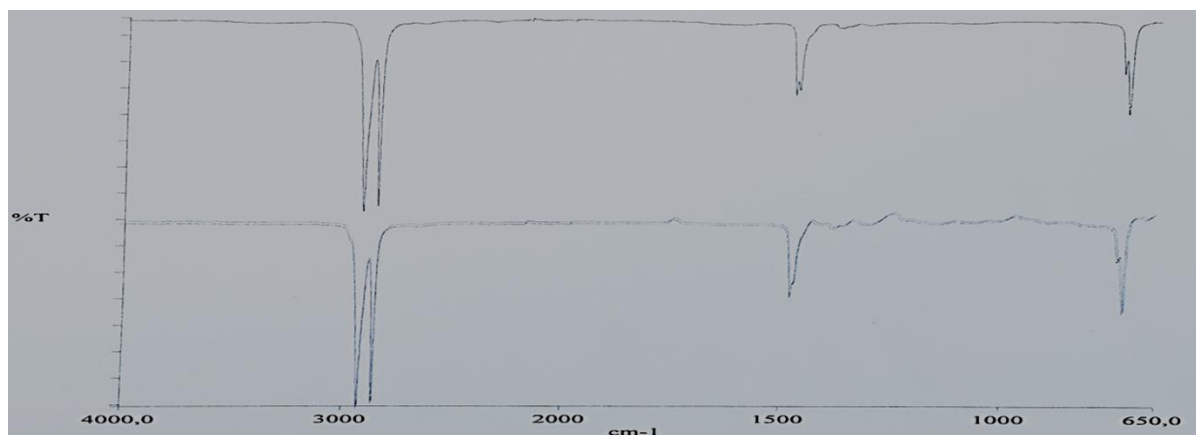
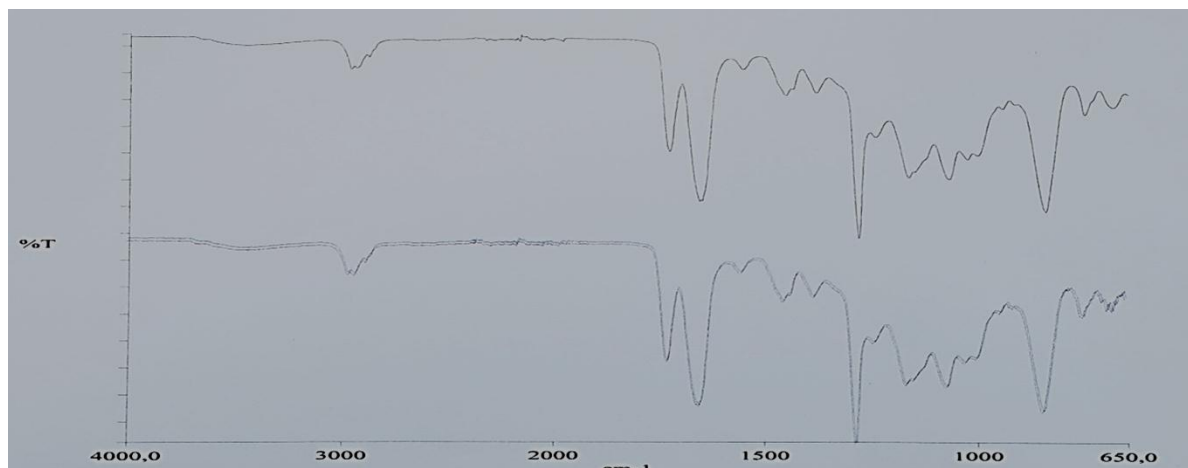


Annexe 2 Spectre 23 test de robustesse de l'aluminium 1000mg face non imprimé avec une force de jauge 90

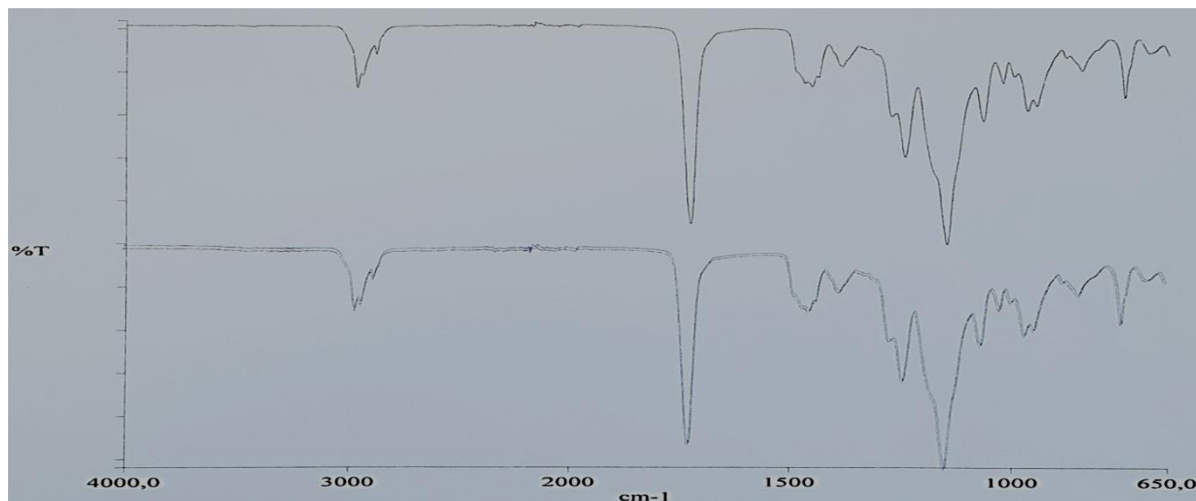


Annexe 2 Spectre 24 test de robustesse du PVC avec une force de jauge 100

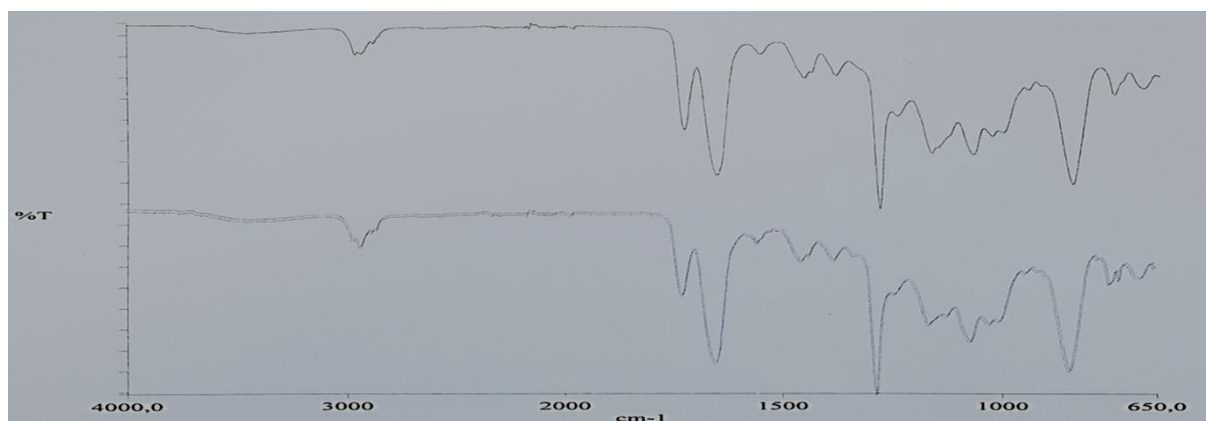


Annexe 2 Spectre 25 test de robustesse du Paraffine spéciale avec une force de jauge 100**Annexe 2 Spectre 26 test de robustesse du PEBD avec une force de jauge 100****Annexe 2 Spectre 27 test de robustesse de l'aluminium 500mg imprimé avec une force de jauge 100**

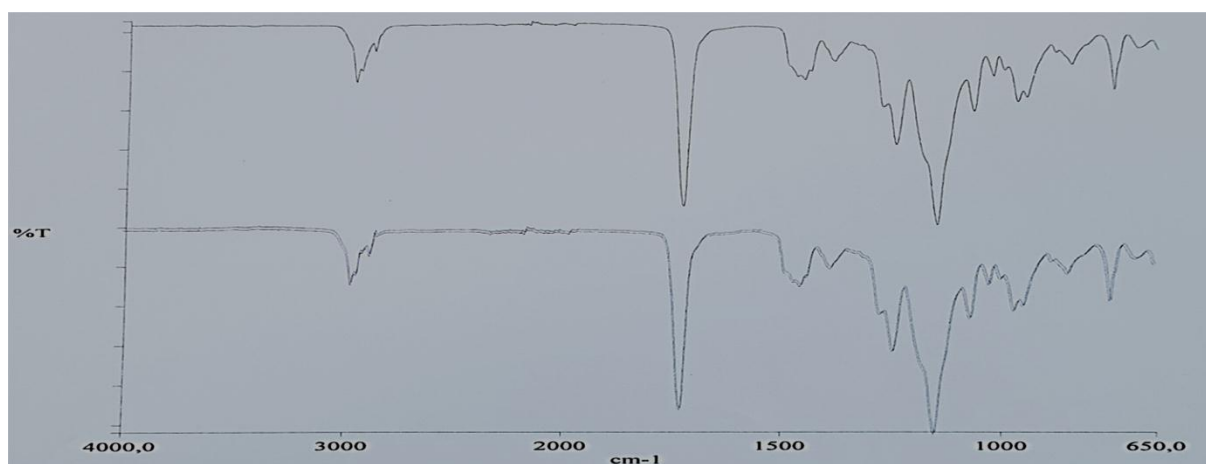
Annexe 2 Spectre 28 test de robustesse de l'aluminium 500mg non imprimé avec une force de jauge 100



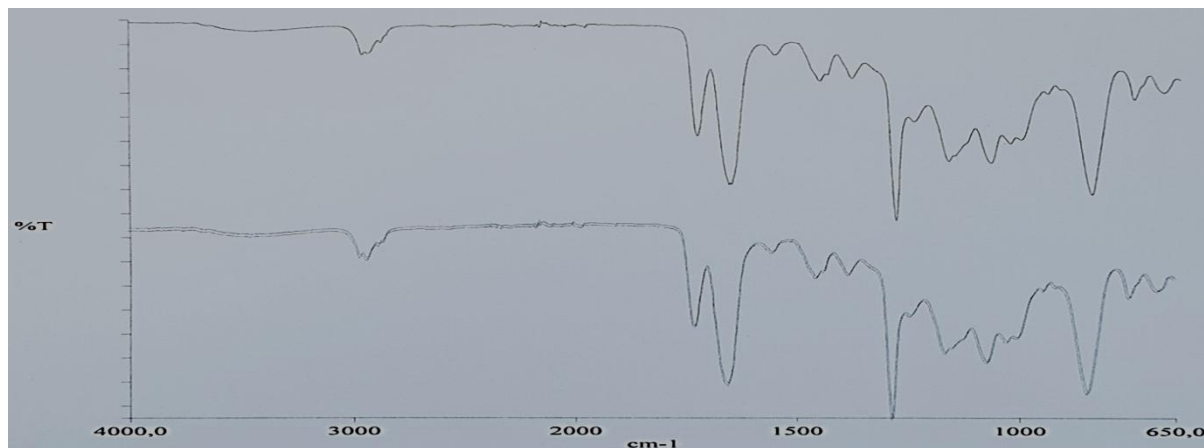
Annexe 2 Spectre 29 test de robustesse de l'aluminium 850mg imprimé avec une force de jauge 100



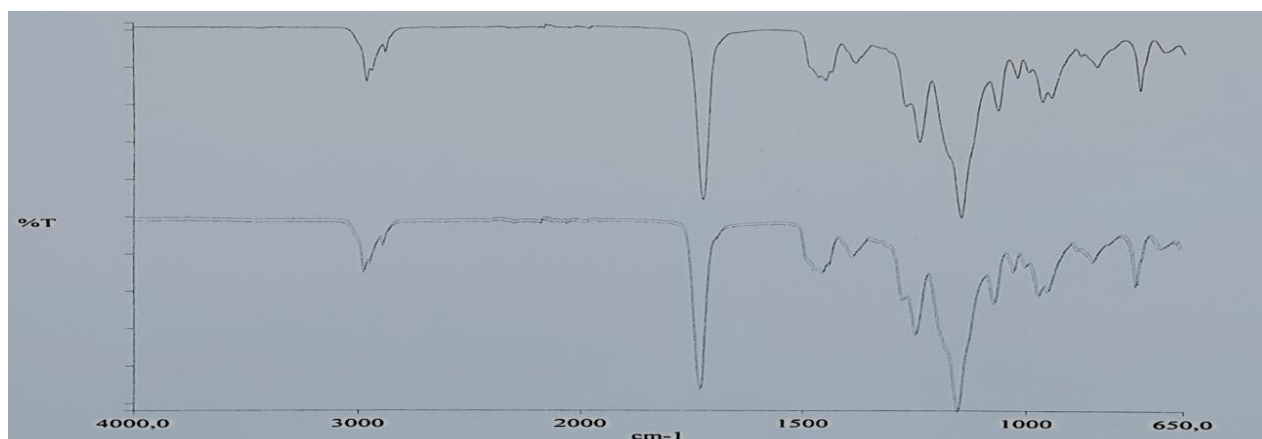
Annexe 2 Spectre 30 test de robustesse de l'aluminium 850mg non imprimé avec une force de jauge 100



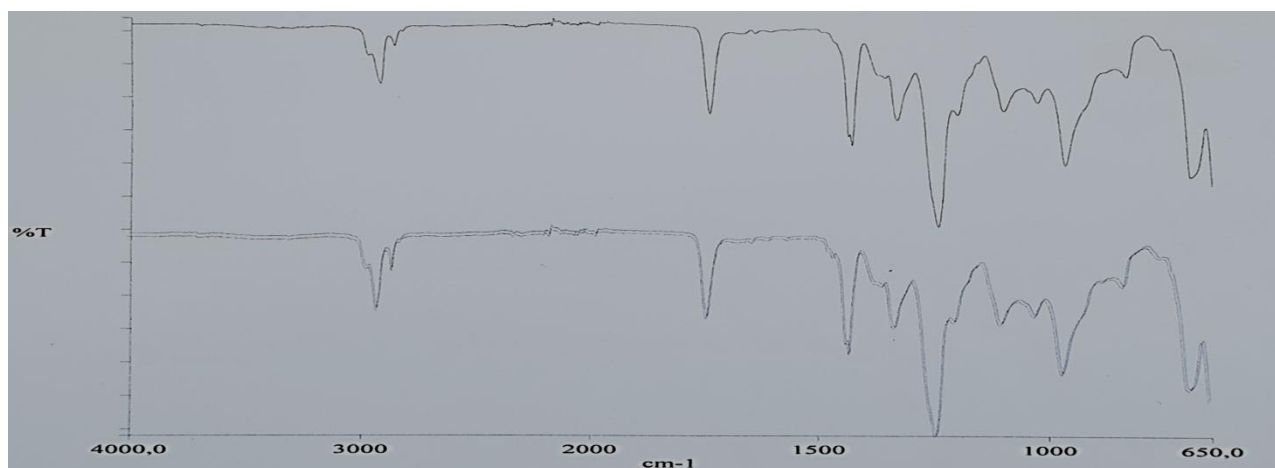
Annexe 2 Spectre 31 test de robustesse de l'aluminium 1000mg imprimé avec une force de jauge 100



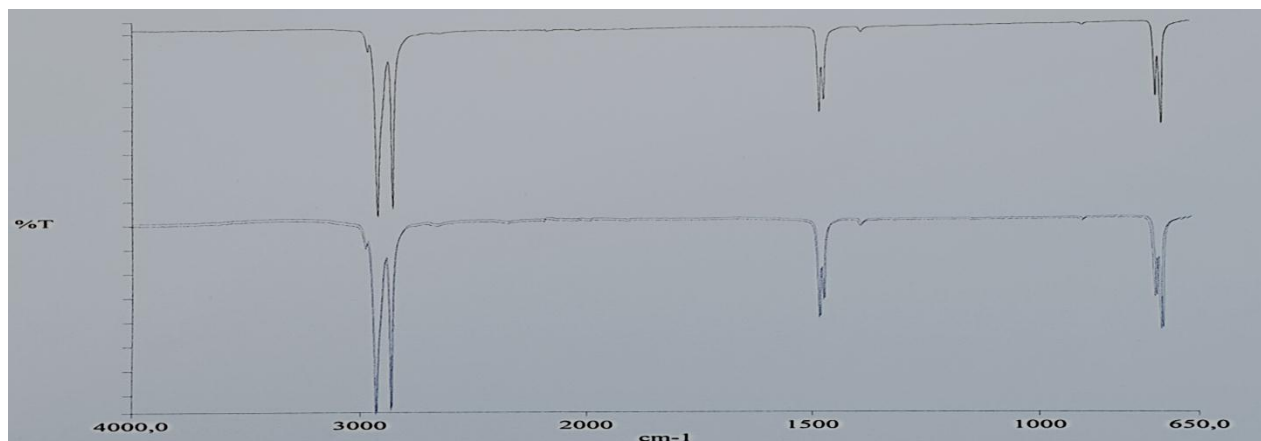
Annexe 2 Spectre 32 test de robustesse de l'aluminium 1000mg non imprimé avec une force de jauge 100



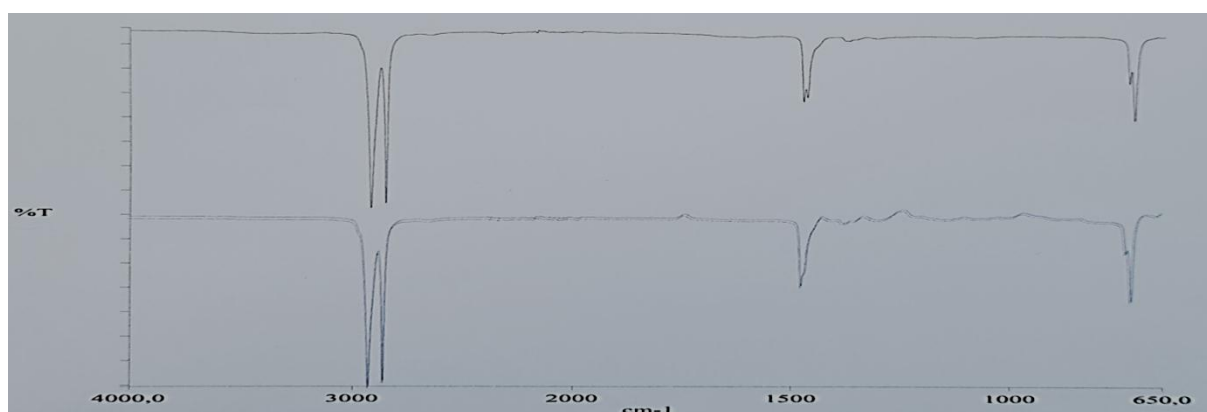
Annexe 2 Spectre 33 test de robustesse du PVC avec une force de jauge 110



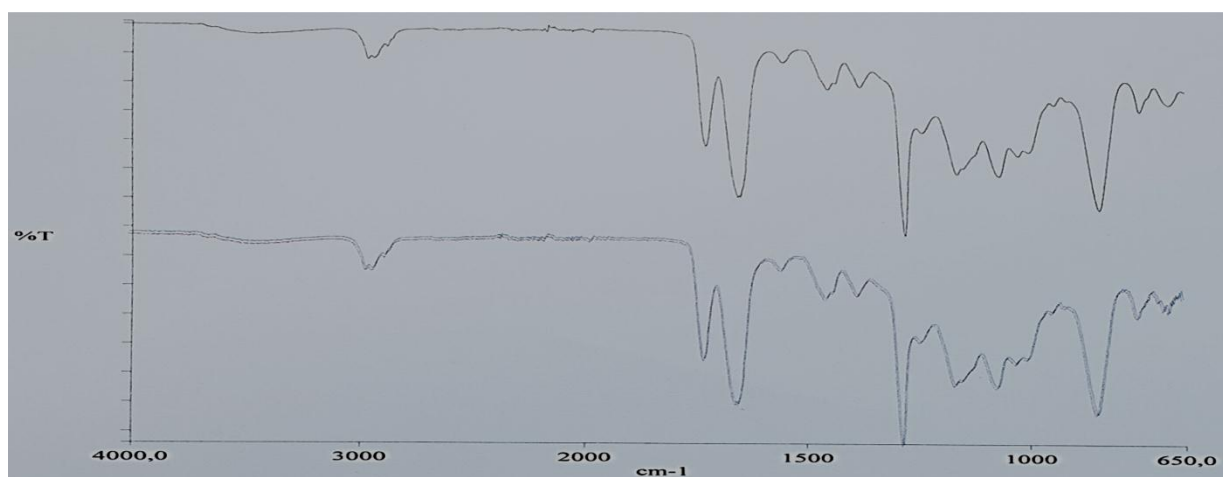
Annexe 2 Spectre 34 test de robustesse du Paraffine spéciale avec une force de jauge 110



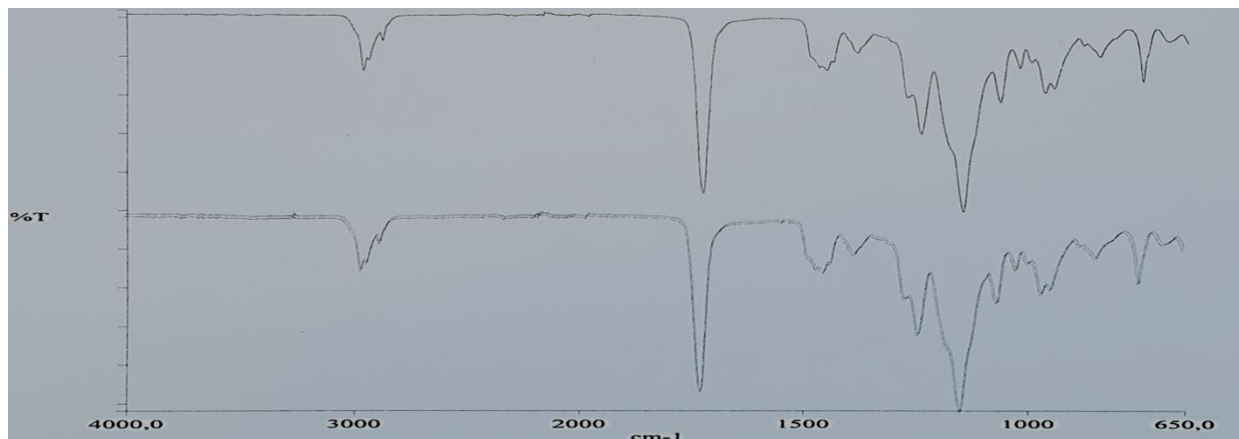
Annexe 2 Spectre 35 test de robustesse du PEBD avec une force de jauge 110



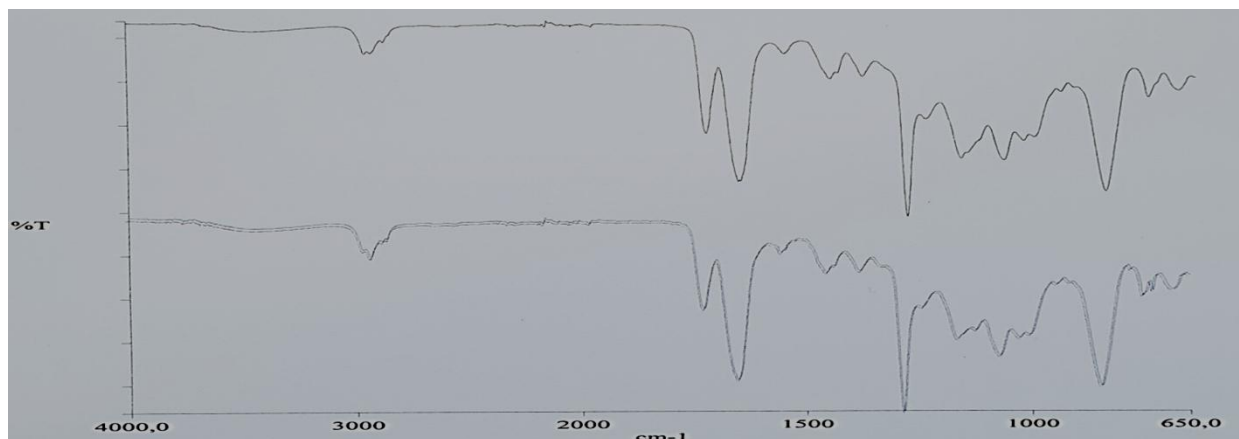
Annexe 2 Spectre 36 test de robustesse de l'aluminium 500mg imprimé avec une force de jauge 110



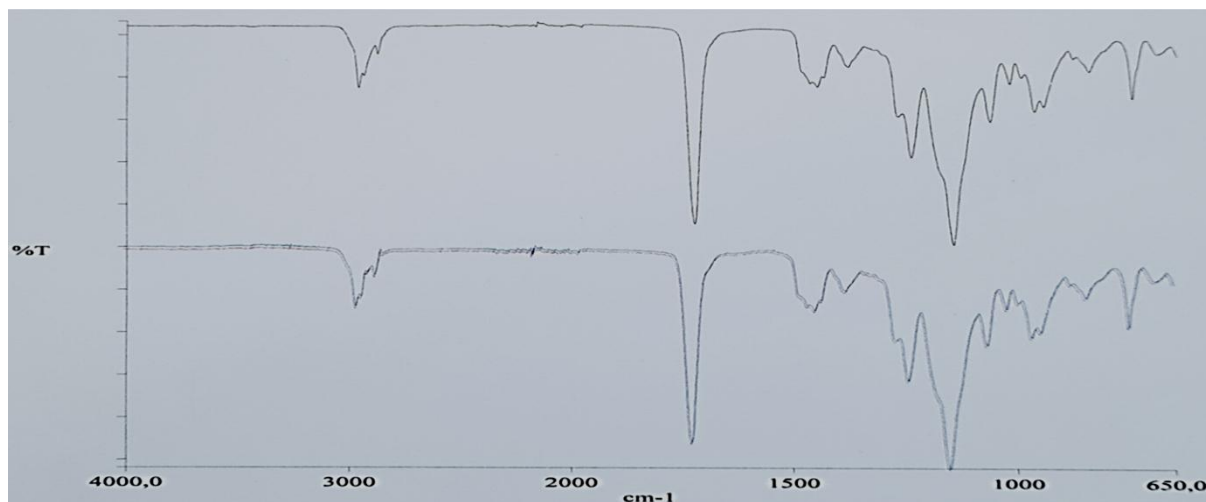
Annexe 2 Spectre 37 test de robustesse de l'aluminium 500mg non imprimé avec une force de jauge 110



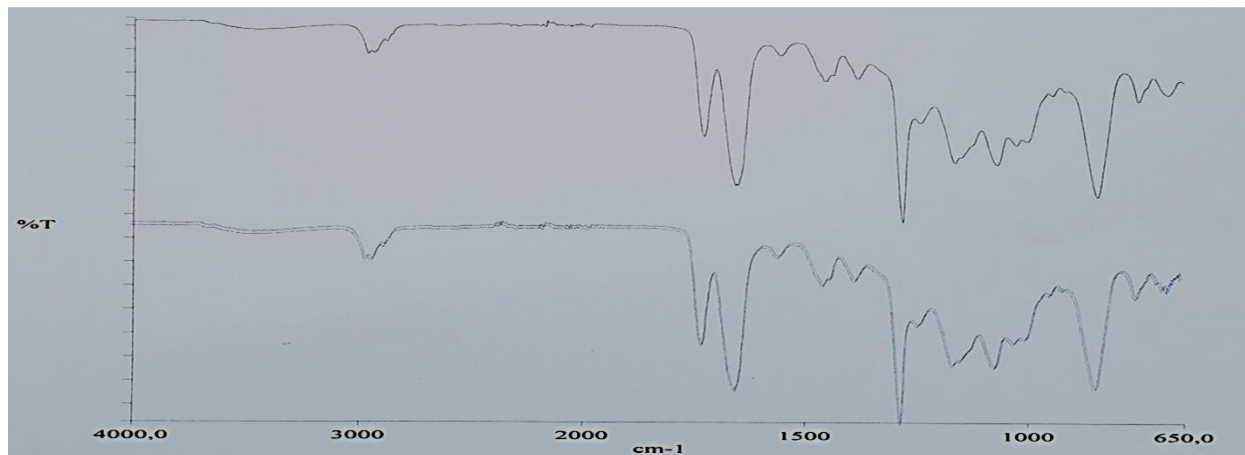
Annexe 2 Spectre 38 test de robustesse de l'aluminium 850mg imprimé avec une force de jauge 110



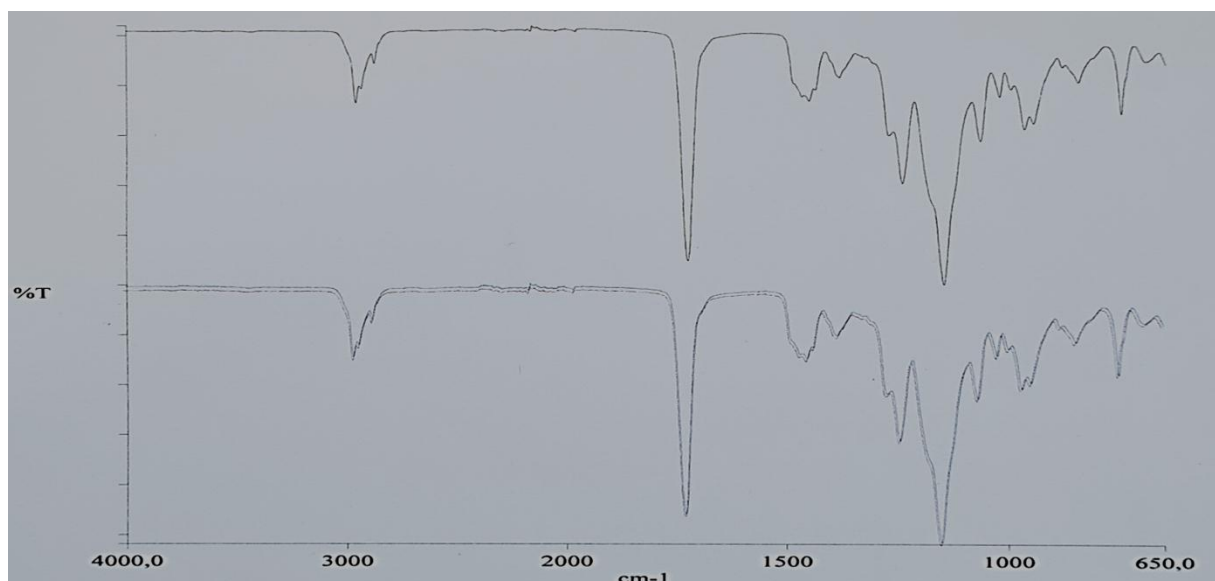
Annexe 2 Spectre 39 test de robustesse de l'aluminium 850mg non imprimé avec une force de jauge 110



Annexe 2 Spectre 40 test de robustesse de l'aluminium 1000mg imprimé avec une force de jauge 110



Annexe 2 Spectre 41 test de robustesse de l'aluminium 1000mg non imprimé avec une force de jauge 110



Résumé

L'objectif principal de notre travail est d'étudier la validation analytique de la méthode d'identification de la matière première (Paraffine spéciale) et articles de conditionnement primaire de la Novoformine® par spectroscopie infrarouge par corrélation et en se référant aux conditions et recommandations des ICH, et pharmacopées.

Les résultats obtenus par l'étude des deux paramètres de validation, spécificité et robustesse de la méthode d'identification de la matière première et articles de conditionnement primaires, sont conformes et dans les limites de spécification. Cela atteste la validité de la méthode proposée dans notre travail pour l'utilisation en routine

Mots clés : Validation, matière première, articles de conditionnement, identification, Spectroscopie infrarouge, corrélation.

Abstract

The main objective of our work is to study the analytical validation of the method of identification of the raw material (Paraffin special) and primary packaging items of Novoformine® by infrared spectroscopy by correlation and referring to the requirements and recommendations of ICH, and pharmacopoeias.

The results obtained by the study of the two parameters of validation, specificity and robustness of the method of identification of the raw material and primary packaging items, are in conformity and within the limit of specification. This attests the validity of the method proposed in our work for routine use

Key words: Validation, raw material, packaging items, identification, infrared spectroscopy, correlation.