

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine :* **Science de la matière**  
*Filière :* **Chimie**  
*Spécialité :* **Chimie pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

*« Evaluation et amélioration du processus de nettoyage de l'équipement HPLC appliqué aux tests de la metformine HCl »*

*Présenté par :*

**MEZOUED Kenza**

*Soutenu publiquement, le 26/06/2024, devant le Jury composé de :*

<b>Dr AIDENE Mohand</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Président</b>
<b>Dr MOUHEB Lynda</b>	<b>MCB</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Promotrice</b>
<b>Mr LATEB Mustapha</b>	<b>FPR</b>	<b>LMA- Tablets Novo-Nordisk</b>	<b>Co-promoteur</b>
<b>Dr BENZAOUZ Amina</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mr BOUNAR Oussama</b>	<b>QCA</b>	<b>LMA- Tablets Novo-Nordisk</b>	<b>Invité</b>

Session 2023 / 2024

# *Remerciements*

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire Novo Nordisk Aldaph Production Pharmaceutique LMA-Tablets sous la direction de **Dr MOUHEB Lynda**, maître de conférences B à l'UMMTO et la codirection de **Mr LATEB Mustapha**, responsable au laboratoire contrôle qualité.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma promotrice, **Dr MOUHEB Lynda** pour sa patience et sa compréhension. Je la remercie sincèrement pour son aide, ses précieux conseils et son soutien constant et pour son accompagnement tout au long de mon travail.

Je tiens à remercier infiniment **Mr LATEB Mustapha**, pour la confiance qu'il m'a accordé, les opportunités de formation offertes, et les ressources mises à ma disposition. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir donné la chance de découvrir le monde pharmaceutique qui me passionne tant.

Je remercie également **Mr BOUNAR Oussama** pour son suivi constant tout au long de ce travail. Son soutien a été inestimable pour finaliser ce projet. Je le remercie de m'avoir enrichi de connaissances précieuses, tant sur les méthodes et les équipements que sur les bonnes pratiques, les conseils et les orientations

Je remercie **Dr AIDENE Mohand**, maître de conférences A à l'UMMTO de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à **Dr BENZAZZOUZ Amina**, maître de conférences A à l'UMMTO d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes chaleureux remerciements vont pour **Mr MESLOUB Meziane** pour son aide précieuse et sa bienveillance. Grâce à vous, j'ai eu l'opportunité de découvrir LMA-Tablets, où j'ai pu compléter ma formation en chimie pharmaceutique et acquérir de nouvelles compétences.

Je remercie **Mr KHOUMERI Nabil** pour son soutien et ses conseils précieux

Mes sincères remerciements et ma reconnaissance sont adressés aux responsables de LMA-Tablets qui ont accepté la réalisation de ce modeste travail au sein de leur usine.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements à toute l'équipe du laboratoire de contrôle qualité. J'ai énormément appris tant sur le plan professionnel qu'humain. Je remercie particulièrement les techniciens **YACINE** pour sa présentation et explication du test de dissolution, **IMANE** pour le test de dosage par UV, les balances de précision, le duromètre, le dessiccateur halogène et le remplissage des formulaires, ainsi que **HAMIDE**, **NACER** et **MOULOUD** pour leur enseignement de la méthode HPLC.

Merci **HAKIMA, ADEL** et **DJAMEL** pour votre aide précieuse dans la finalisation de ce travail. Je ne peux vous exprimer toute ma gratitude ; sans votre contribution, ce travail n'aurait pas atteint sa forme finale.

**TAREK, KAHINA, FERIEL, FARIZA, NADIA, MEHDI, MASSI, MUSTAPHA**, je vous remercie tous pour votre aide et vos conseils au début de mon stage, ainsi que pour votre encouragement à la fin de mon travail. Je tiens particulièrement à exprimer ma gratitude pour votre humour, votre sympathie et votre soutien, que ce soit de près ou de loin.

Je tiens à remercier une nouvelle fois **Mme KASDI IMANE** pour tout ce qu'elle a accompli pour la continuité de mon travail. Son orientation, son soutien constant, ses précieux conseils, la qualité des informations qu'elle m'a transmises et surtout sa disponibilité ont été précieux.

Je remercie toute personne travaillant à LMA-Tablets ; employés des autres départements production, magasin, poste de garde ou autre qui ont eu une attention ou un mot sympathique à mon égard.

Je remercie tous mes enseignants, qui m'ont donné les bases de la science

Je remercie mes amies de la promotion de chimie pharmaceutique **CELIA** et **MELISSA**.

# *Dédicaces*

À l'être la plus chère à mon cœur, à ma douce et tendre mère : **MERDJANE OURIDA**

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Pour ton affection, bonté, tendresse et tes encouragements. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon très cher papa : **RAMDANE**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes chères sœurs : **THANINA, TINHINAN, THASSEDA** et **NAWEL**

Je vous adresse mes vœux les plus chaleureux pour un avenir rempli de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

À ma très chère amie **ANAIS**, qui a partagé avec moi les moments agréables et les défis de la vie, je te remercie infiniment pour m'avoir accordé ta confiance, pour m'avoir écouté et soutenu tout au long de ces années.

À mon très cher **Ali**,

Ton soutien moral indéfectible, ta compréhension profonde, ta gentillesse sans égale, tes conseils avisés et tes encouragements constants illuminent chaque jour de ma vie.

À **CELIA**, ma très chère camarade pendant ces quatre années d'études, tu as été la première personne que j'ai rencontré à l'université. Je te souhaite tout le bonheur du monde, car tu le mérites amplement. Que la réussite accompagne chacun de tes pas, et sache que je n'oublierai jamais la bonté de ton cœur, aussi unique qu'exceptionnel.

À ma meilleure amie **CHABHA**,

Je dédie ce mémoire à toi, dont le soutien, l'encouragement et l'amitié ont été inestimables tout au long de ce parcours. Ta présence constante, ton écoute attentive et tes mots réconfortants ont été des piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer

À **AREZKI, AHMED** et **AHCENE MENDJEL** et **MESLOUB KACI**

Je n'oublierai jamais la bonté que vous avez manifestée à mon égard tout au long de mes études. Merci infiniment.

A tous ceux qui m'ont aimé et soutenu dans ma vie !

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1</b> : Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine.....	06
<b>Tableau 2</b> : Propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine .....	06
<b>Tableau 3</b> : Conditions d'analyse par chromatographie liquide à haute performance.....	18
<b>Tableau 4</b> : Temps de rétention des standards .....	19
<b>Tableau 5</b> : Verreries, consommable et équipements utilisés .....	20
<b>Tableau 6</b> : Préparation des solutions.....	21
<b>Tableau 7</b> : Résultats obtenus du test du carryover de l'équipement .....	27
<b>Tableau 8</b> : Résultats du test de la méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc.....	28
<b>Tableau 9</b> : Résultats obtenus du test de la méthode de nettoyage avec de l'EPC .....	30

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Site de production pharmaceutique Novo Nordisk .....	02
<b>Figure 2</b> : Structure chimique de la metformine .....	04
<b>Figure 3</b> : Première synthèse de la metformine réalisée par Werner et Bell .....	05
<b>Figure 4</b> : Mécanisme de formation de la metformine HCl.....	05
<b>Figure 5</b> : Contrôle qualité physicochimique de la Novoformine® produit fini .....	08
<b>Figure 6</b> : Schéma de principe d'une chaîne HPLC .....	10
<b>Figure 7</b> : Illustration des étapes de résolution de problème .....	13
<b>Figure 8</b> : Schéma des 5 Whys .....	14
<b>Figure 9</b> : Présentation de la roue de Deming .....	14
<b>Figure 10</b> : Processus de réflexion A3 sur le lean management et le leadership .....	16
<b>Figure 11</b> : Modèles des systèmes de séparation Alliance e2695 et 2695.....	18
<b>Figure 12</b> : Test de préanalyse.....	23
<b>Figure 13</b> : Chromatogramme du pic de metformine HCl qui apparaissait dans le blanc .....	26
<b>Figure 14</b> : Chromatogramme du pic de metformine HCl dans le 1 <sup>er</sup> blanc du test 2.....	29
<b>Figure 15</b> : Chromatogramme du pic de metformine HCl dans le 6 <sup>eme</sup> blanc du test 2.....	29
<b>Figure 16</b> : Chromatogramme du pic de metformine HCl dans le blanc du test .....	31
<b>Figure 17</b> : Chromatogramme du blanc obtenu avant changement des solvants de nettoyage...32	
<b>Figure 18</b> : Chromatogramme obtenu avec le 1 <sup>er</sup> blanc après changement des solvants de rinçage .....	32
<b>Figure 19</b> : Chromatogramme obtenu avec le dernier blanc après changement des solvants de rinçage.....	33

## Liste des abréviations

---

**ADC** : Articles De Conditionnement

**Aldaph** : Algérie Danemark Pharmaceutique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**BMC** : Microcompartiment bactérien

**°C** : Degré Celsius

**cm** : Centimètre

**EPC** : Eau Pour Chromatographie

**EDQM** : Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

**GMC** : Gélose Mac Conkey

**Hb1C** : Hémoglobine Glyquée

**HPLC** : Chromatographie Liquide Haute Performance

**LMA**: Local Manufacturing Algeria

**Min**: Minutes

**ml** : Millilitres

**mm** : Millimètre

**MP** : Matière Première

**NNAPP** : Novo Nordisk Aldaph Production Pharmaceutique

**nm** : Nanomètre

**PDCA** : Plan/ Do/ Check/ Act

**PF** : Produit Fini

**Ph. EUR** : Pharmacopée Européenne

**PM** : Phase Mobile

**PS** : Phase Stationnaire

**PVDF** : Fluorure De PolyVinylidène

**SPS** : System Problem Solving

**STD** : Standard

**TSA** : Gélose Tryptone Soja

**TSB** : Bouillon Tryptone-Soja

**T<sub>R</sub>** : Temps de rétention

**UV** : Ultra-Violet

**µl** : Microlitre

**µm** : Micromètre

## Sommaire

- Liste des tableaux
- Liste des figures
- Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### Chapitre I : Description du site de production et du médicament

I.Présentation du site Novo Nordisk .....	2
I.1. Apperçu historique.....	2
I.2.Structure du site LMA-Tablets .....	3
I.2.1.Service qualité.....	3
I.2.1.1. Service assurance qualité.....	3
I.2.1.2. Laboratoire de contrôle qualité.....	3
I.2.2. Département de production.....	3
I.2.3. Département de maintenance.....	4
I.2.4. Département business support.....	4
II. Présentation du médicament.....	4
II.1. Définition.....	4
II.1.1. Mécanisme de formation.....	4
II.2.Différentes propriétés .....	5
II.2.1. Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine.....	5
II.2.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	6
II.2.3. Propriétés pharmacodynamiques.....	7
II.3. Effets thérapeutiques.....	7
III. Contrôle qualité du produit fini Novoformine®.....	7
III.1. Tests microbiologiques.....	7
III.2. Tests physico-chimiques.....	8

### Chapitre II : Généralités sur l'HPLC et le lean

I. Généralités sur l'HPLC.....	9
I.1. Définition.....	9
I.2. Principe d'une chaine HPLC.....	9
I.3. Intérêt de l'utilisation de l'HPLC en industrie pharmaceutique.....	9

I.4. Appareillage.....	9
I.5. Optimisation d'une méthode HPLC.....	12
II. Méthodologie du Lean.....	12
II.1. Méthodologie de l'enquête.....	12
II.2. Le SPS A3: « system problem solving ».....	13

### **Chapitre III : Matériels et méthodes**

I. Matériels.....	17
I.1. Présentation du système HPLC Alliance Waters .....	17
I.1.1. Conditions d'utilisation de l'HPLC.....	18
I.2. Verrerie et équipements.....	20
I.3. Réactifs.....	20
II. Méthodes.....	20
II.1. Préparation de la solution tampon à pH = 3.0.....	20
II.2. Préparation des solutions.....	21
II.3. Préparation de l'équipement et lancement des séquences.....	22
II.4. Critères d'acceptations d'une séquence d'analyse.....	22
II.5. Description de la méthodologie A3.....	22
II.6. Test du carryover de l'équipement.....	23
II.6.1. Procédure.....	24
II.7. Test de la méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc.....	24
II.7.1. Procédure.....	24
II.8. Test de la méthode de nettoyage avec l'EPC.....	24
II.8.1. Procédure.....	24
II.8.2. Comparaison.....	25
II.9. Test du changement des solutions de needle wash et seal wash.....	25
II.9.1. Procédure.....	25

### **Chapitre IV : Résultats et discussion**

I. Test du carryover de l'équipement.....	26
I.1. Discussion.....	27
I.2. Conclusion.....	27
II. Méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc.....	27

II.1. Discussion.....	28
II.2. Conclusion.....	30
III. Méthode de nettoyage avec l'EPC.....	30
III.1. Discussion.....	30
III.2. Conclusion.....	31
III.3. Comparaison.....	31
II.4. Conclusion.....	31
IV. Changement des solutions de Needle wash et Seal wash .....	32
IV.1. Discussion.....	33
IV.2. Conclusion.....	33
Conclusion générale.....	34

Références

Annexes

Résumé



***Introduction générale***

## Introduction générale

---

L'industrie pharmaceutique est essentielle pour le développement et la fourniture de médicaments vitaux, grâce à des processus rigoureux garantissant la sécurité et l'efficacité des produits. Dans ce contexte, le nettoyage et la prévention de la contamination sont cruciaux pour maintenir la qualité et la sécurité des médicaments.

En Algérie, le laboratoire pharmaceutique Novo Nordisk joue un rôle clé en produisant divers médicaments, notamment la Novoformine®. Ce mémoire de fin d'études, réalisé au sein de ce dernier traite un problème important qui est la présence de traces de metformine HCl dans les blancs qui est la phase mobile (solution tampon pH 3.0), affectant ainsi la validité des tests HPLC et la conformité du système de suitability.

La metformine HCl, un agent hypoglycémiant oral, requiert des méthodes analytiques rigoureuses pour assurer la sécurité et l'efficacité du médicament.

Dans ce contexte, cette étude vise à identifier les sources des traces de metformine HCl détectées dans les blancs lors de l'analyse du médicament Novoformine® par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), une technique employée pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un mélange complexe. En appliquant la méthodologie A3 du Lean management, des solutions efficaces pour éliminer ces traces seront développées.


Cette approche structurée permet de diagnostiquer les causes profondes des traces, d'identifier les points critiques du processus de production et d'analyse, et de mettre en œuvre des solutions ciblées pour corriger ces anomalies. En adoptant cette méthodologie, nous visons non seulement à éliminer les traces indésirables mais aussi à optimiser les procédures de nettoyage et de maintenance des équipements HPLC.

La rigueur méthodologique et la précision analytique seront centrales à cette investigation, assurant des solutions durables conformes aux standards d'excellence de Novo Nordisk.

Ce manuscrit est divisé en 4 chapitres.

Le premier est consacré à la description du site de production et du médicament. Dans le deuxième chapitre sont donnés des généralités sur la chromatographie liquide à haute performance et sur la méthodologie A3 du Lean management.

Les chapitres 3 et 4 représentent la partie pratique. Dans cette dernière sont décrits dans un premier temps le matériel et les différents protocoles utilisés pour finir avec la présentation et la discussion de l'ensemble des résultats obtenus.



***Chapitre I : Description du site de production et du médicament***

## I. Présentation du site Novo-Nordisk

### I.1. Aperçu historique

C'est dans les années 20 à Copenhague au Danemark que l'histoire de Novo Nordisk débute avec deux petites entreprises danoises du nom de Nordisk Insulinlaboratorium et Novo Terapeutisk laboratorium. Les premiers patients traités avec de l'insuline remontent à 1923 ouvrant ainsi le champ à un siècle d'innovation au profit des personnes atteintes de maladies chroniques graves.

C'est en janvier 1989 que Novo Nordisk est fondée après la fusion de deux sociétés pharmaceutiques danoises, Nordisk Gentofte A/S et Novo Industrie A/S. [1]

Dans le cadre de la coopération entre l'Algérie et le Danemark née Novo Nordisk Aldaph production Pharmaceutique (NNAPP). De son nouveau nom LMA- Tablets, elle fut leur première usine construite en Afrique, située à environ 7 km au sud-est de la wilaya de Tizi-Ouzou dans la zone industrielle d'Oued-Aïssi à Aïssat Idir.

Il s'agit aussi du premier site de production en Algérie exploitant l'énergie verte générée par l'énergie solaire dans la production.

Conçue selon les exigences de bonnes pratiques de fabrication et les propres standards de Novo Nordisk, l'usine produit un antidiabétique oral sous plusieurs dosages « Metformine » à 500mg, 850 mg et 1000mg sous le nom commercial de Novoformine® destinés à des patients atteints de diabète de type 2.



*Figure 1: site de production pharmaceutique Novo Nordisk.*

## I.2. Structure du site LMA- Tablets

Trois principaux départements constituent le site de production, à savoir :

### I.2.1. Service qualité

Ce service a pour rôle de veiller à ce que le médicament Novoformine® produit soit conforme aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'expose le patient à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. Il comporte deux départements distincts :

#### I.2.1.1. Service assurance qualité

Ce département gère le travail des différents départements du site et garantit que les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et de laboratoire.

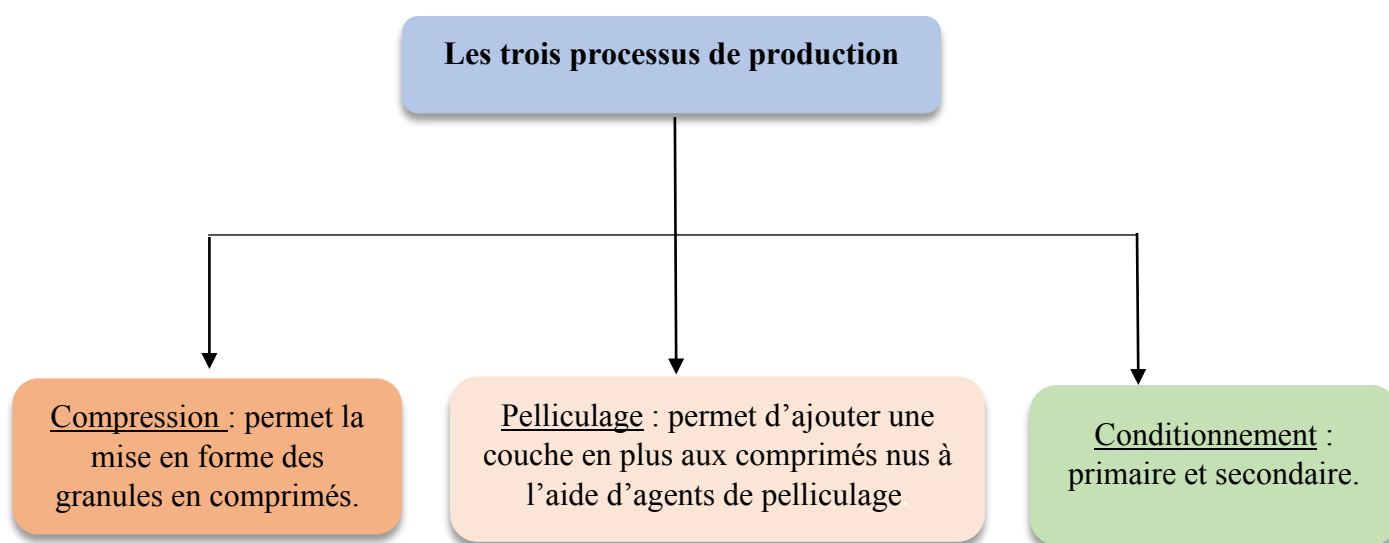
#### I.2.1.2. Laboratoire contrôle qualité

Ce laboratoire se compose de deux entités :

- La physico-chimie : avec deux unités produit fini et articles de conditionnements (ADC) et matière première (MP).
- La microbiologie

### I.2.2. Département de production

Appelé également zone blanche, ce département est conçu de façon à répondre aux exigences de la production de la metformine qui passe par les trois processus illustrés ci-dessous :



### I.2.3. Département de maintenance

Ce département est chargé de la maintenance de tous les équipements des différents départements de l'usine.

### I.2.4. Département business support

C'est le département chargé des approvisionnements et du stockage des MP, des ADC ainsi que l'expédition des produits finis.

## II. Présentation du médicament

### II.1. Définition

La metformine est un biguanide substitué synthétisé à partir du principe actif de la guanidine dont son nom chimique officiel est N,N-diméthylimidodicarbonimidic diamide (également appelé 1,1-diméthylbiguanide). De formule brute  $C_4H_{11}N_5$  (figure 2), c'est une molécule antidiabétique de première intention largement utilisée pour le diabète de type 2 excrétée par le rein [2]. Recommandée en monothérapie par les lignes directrices des sociétés européennes et américaines du diabète, cette substance, sous forme de metformine HCl dans les comprimés, agit en réduisant la production hépatique de glucose sans provoquer d'hypoglycémie ni de prise de poids. Dès 1929, son efficacité a été démontrée chez les lapins [3], mais son développement a été éclipsé par la découverte de l'insuline à la même époque. Approuvée aux États-Unis en 1995, la posologie habituelle varie de 1 à 3 comprimés par jour (500 mg, 850 mg ou 1000 mg), à prendre pendant les repas pour minimiser les effets gastro-intestinaux indésirables. [3].

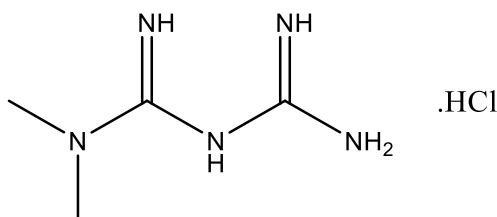


Figure 2: structure chimique de la metformine. [3]

#### II.1.1. Mécanisme de formation

La metformine a été décrite pour la première fois en 1922 par Werner et Bell [3]. Il s'agissait d'une simple réaction de précipitation du chlorhydrate de diméthylamine et de la 2-cyanoguanidine à chaud. Cette synthèse est illustrée par la figure 3 ci-dessous.

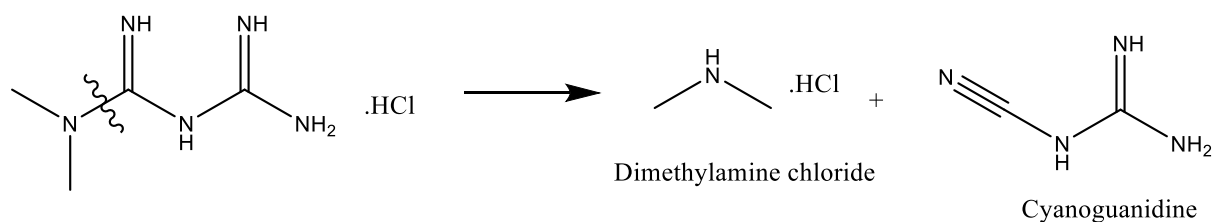


Figure 3: première synthèse de la metformine réalisée par Werner et Bell. [3].

Compte tenu du fragment diméthylamine de la metformine, il s'agit d'un site pratique pour la déconnexion rétrosynthétique. Cette liaison NC peut être formée par attaque nucléophile de diméthylamine sur le carbone nitrile électrophile de la cyanoguanidine. C'est d'ailleurs ainsi que la metformine est préparée industriellement où divers processus de synthèses brevetés sont disponibles, impliquant presque tous la réaction du chlorhydrate de diméthylamine avec de la cyanoguanidine. Seules les conditions de réaction et la méthode de purification diffèrent. [4] Un mécanisme détaillé pour cette réaction chimique est proposé dans la figure 4 ci-dessous :

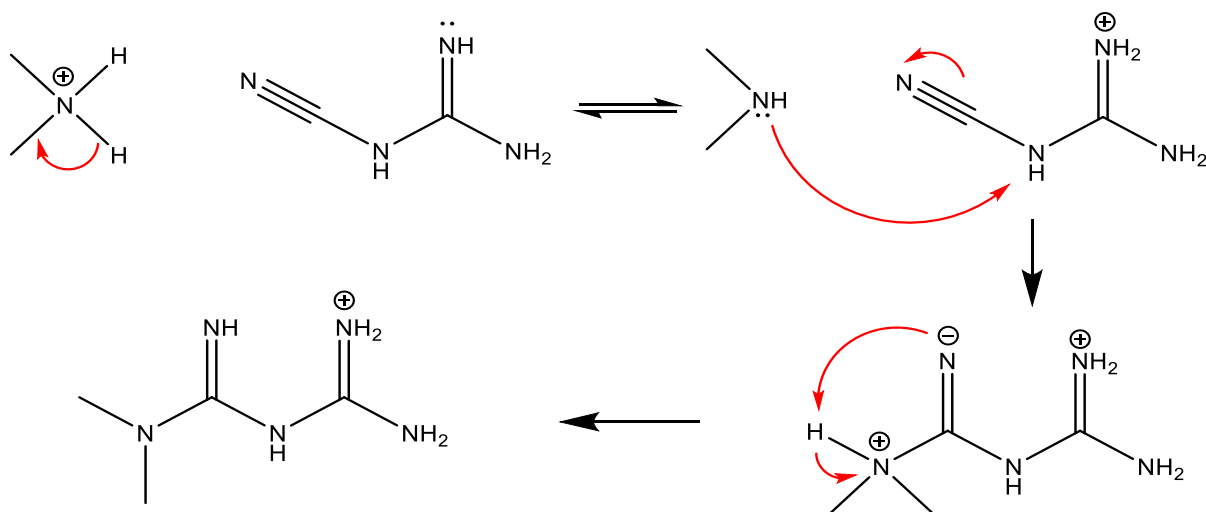


Figure 4: mécanisme de formation de la metformine HCl.

Premièrement, le chlorhydrate de diméthylamine est déprotoné par la cyanoguanidine, formant un cation guanidinium. L'azote diméthylamine dispose désormais d'une paire isolée libre disponible pour une attaque nucléophile sur le carbone nitrile électrophile. Un transfert de protons donne le sel final de metformine HCl. [4]

## II.2. Différentes propriétés

### II.2.1. Propriétés physico-chimiques

L'ensemble des propriétés physicochimiques de la metformine HCl sont regroupées dans le tableau 1 ci-dessous :

*Tableau 1: Propriétés physicochimiques du chlorhydrate de metformine. [5]*

<b>Metformine HCl</b>	<b>Propriétés physicochimiques /organoleptiques</b>
Nomenclature	Chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide
Formule brute	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> HCl
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
Masse molaire (g/mole)	165,62
Point de fusion (°C)	222-226
Teneur (%)	98,5-101(substance desséchée)
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène
pH	6,68 [6]
pKa	12,4 [7]

### II.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les différentes propriétés pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 2 suivant :

*Tableau 2: Propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine [8].*

<b>Paramètre</b>	<b>Valeur/Caractéristique</b>
Absorption	50 à 60 % après administration orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine.
Biodisponibilité	Environ 50 à 60 %.
Fraction non absorbée	20 à 30 %.
Absorption	Saturable et incomplète.
Temps de demi-vie	Environ 6,5 heures.
Élimination	Par voie rénale, avec une clairance rénale supérieure à 400 ml/min.
Clairance	Proportionnelle au débit de filtration glomérulaire.
Cmax (Concentration plasmatique maximale)	N'excédant pas 5 µg/ml, même aux posologies maximales.
Alimentation	Ralentit légèrement l'absorption de la metformine.
Métabolisme	Pas de métabolites identifiés chez l'homme.
Distribution	Volume de distribution (Vd) moyen compris entre 63 et 276 litres.
Acidose lactique	Un risque potentiel, surtout chez les patients avec une insuffisance rénale ou des facteurs de risque tels que l'alcoolisme.

Il est important de noter que la metformine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min).

### II.2.3. Propriétés pharmacodynamiques

La metformine HCl est un médicament utilisé pour traiter le diabète de type 2, notamment chez les patients en surpoids lorsque le régime alimentaire et l'exercice ne suffisent pas à rétablir l'équilibre glycémique. Elle agit sur le métabolisme du glucose et des lipides, réduisant la glycémie basale et postprandiale en inhibant la production hépatique de glucose, en augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire, et en retardant l'absorption intestinale du glucose [8]. Contrairement à d'autres médicaments, la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, évitant ainsi l'hypoglycémie [9-10]. Elle favorise également la synthèse intracellulaire du glycogène et améliore le métabolisme lipidique, réduisant le cholestérol total, le LDL cholestérol et les taux de triglycérides. [11]. Toutefois, la metformine peut interagir avec certains médicaments, tels que les inhibiteurs de TCO1 et TCO2, affectant son efficacité et son élimination rénale, nécessitant des précautions particulières, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale. [8]

### II.3. Effets thérapeutiques

En plus de son efficacité contre le diabète de type 2, la metformine agit sur d'autres pathologies. En effet, elle réduit significativement la glycémie à jeun et l'HbA1c, seule ou en combinaison avec d'autres antidiabétiques. Le risque d'hypoglycémie est faible, mais peut augmenter avec un apport énergétique insuffisant, des exercices intenses, ou en association avec d'autres antidiabétiques ou de l'alcool [2]. Chez les personnes obèses, la metformine favorise une légère perte de poids ou une stabilisation, contrairement à l'insuline ou aux sulfonurées [9]. Des études suggèrent qu'elle pourrait réduire l'incidence de certains cancers et le risque cardiovasculaire, mais ces effets nécessitent davantage de validation clinique. [2]

## III. Contrôle qualité du produit fini Novoformine®

La libération des lots du produit fini nécessite des contrôles physicochimiques et microbiologiques au sein du laboratoire du contrôle qualité. Ils sont en nombre de sept : six tests physicochimiques et un test microbiologique.

### III.1. Tests microbiologiques

Ce sont des tests quantitatifs et/ou qualitatifs de trois sortes de microorganismes dans les comprimés de metformine :

- **Recherche de Fungis** (levures et moisissures) après cinq jours d'incubation à 22°C du produit dans un milieu saboraud. Le test est validé si Fungis  $\leq 10^2$  cfu/g. [5]

- **Recherche des germes aérobies totaux** du produit dans un milieu de gélose tryptone soja (TSA) après cinq jours d'incubation à une température de 32°C. Le test est valide si le nombre des (GAT) est de  $10^3$  cfu/g. [5].
- **Recherche *E. Coli*** après 24 heures d'incubation du produit dans un milieu bouillon Tryptone-Soja (TSB) à 32°C puis incubation dans un milieu microcompartiment bactérien (BMC) pendant vingt-quatre heures enfin incubation dans la gélose MacConkey (GMC) à 32°C, ce qui inhibe la croissance d'autres bactéries exceptées celle d'*E. Coli*. Le test est conforme si *E. coli* est absente dans 1g. [5].

**III.2. Tests physicochimiques :** Les tests physico-chimiques essentiels pour évaluer la qualité des comprimés de metformine sont illustrés dans le schéma ci-dessous :

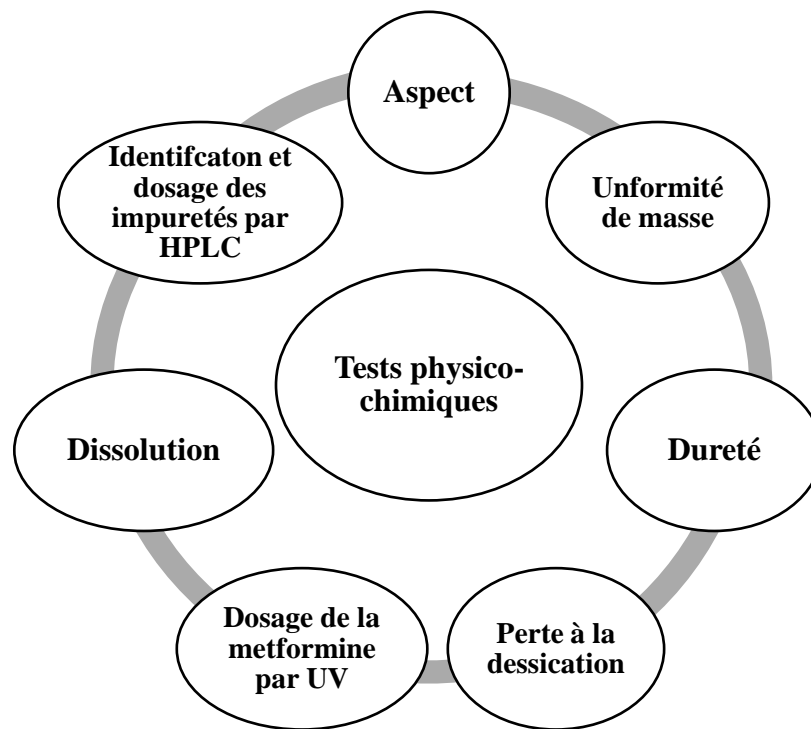


Figure 5 : contrôle qualité physicochimique de la Novoformine® produit fini [5].



***Chapitre II : Généralités sur l'HPLC et le Lean***

## I. Généralités sur l'HPLC

### I.1. Définition

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) est une technique analytique clé, utilisée dans de nombreux secteurs d'activité pour l'analyse de matrices agroalimentaires, environnementales et pharmaceutiques. Cette technique séparative peut être utilisée aussi bien pour des analyses purement qualitatives, que pour des applications quantitatives. [12]

### I.2. Principe d'une chaîne HPLC

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) repose sur le principe de la répartition des composés entre une phase mobile et une phase stationnaire. La phase mobile est un liquide qui traverse la phase stationnaire, qui est un support plus ou moins poreux recouvert d'un gel. Le mélange à analyser est injecté dans la phase mobile, qui est poussée par une pompe sous haute pression. Les composés se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, un détecteur approprié permet de caractériser les différents solutés par un pic, enregistré sous forme de chromatogramme.

Il est à noter que le choix de la colonne et des solvants est important pour assurer une séparation efficace des composés. [13]

### I.3. Intérêt de l'utilisation de l'HPLC en industrie pharmaceutique

L'engouement pour l'utilisation de l'HPLC en industrie pharmaceutique s'explique par sa polyvalence et son efficacité dans le processus de fabrication des médicaments. Elle est cruciale pour le contrôle qualité, permettant de doser les molécules et de rechercher les impuretés, et pour le développement de méthodes analytiques spécifiques. Cette technique est également utilisée pour la qualification des équipements de fabrication, garantissant leur fiabilité et précision, ainsi que pour les analyses de routine, assurant une surveillance constante de la qualité des produits pharmaceutiques. [14]

### I.4. Appareillage

Un équipement HPLC comme l'illustre la figure 6 se compose d'un système de pompage pour délivrer la phase mobile, d'un injecteur pour introduire l'échantillon, d'une colonne chromatographique, d'un détecteur pour détecter les analytes et d'un système d'acquisition des données pour enregistrer et analyser les résultats. La phase mobile, qui peut être fournie à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne à un débit constant et passe ensuite par le détecteur. [13]

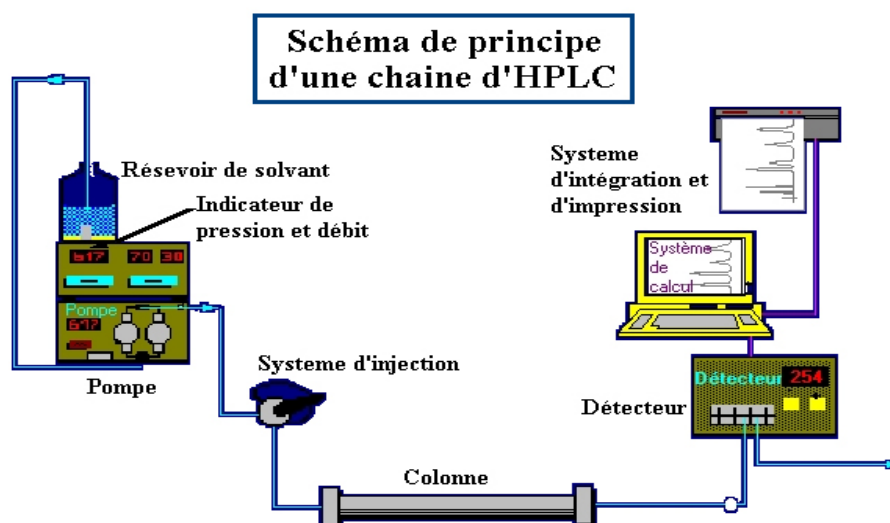


Figure 6 : schéma de principe d'une chaîne HPLC. [15]

- **La pompe**

Composant essentiel d'un système HPLC, elle a pour rôle de générer et de mesurer le débit du solvant à haute pression, généralement en ml/min [16]. Une pompe souvent équipée de deux pistons qui fonctionnent en alternance pour délivrer et aspirer le solvant à un débit programmé peut être isocratique, c'est-à-dire qu'elle utilise un seul solvant à composition constante, ou à gradient, où la composition du solvant change pendant l'analyse.

- **Injecteur**

L'injecteur permet d'introduire l'échantillon à analyser dans le flux de phase mobile qui circule dans le système.

Il est généralement équipé d'une boucle d'injection qui permet de prélever un volume défini de l'échantillon à injecter dont la taille détermine le volume d'injection.

Il a donc pour rôle principal d'introduire de manière reproductible un volume précis de l'échantillon dans le flux de phase mobile, afin de permettre sa séparation et son analyse par le système HPLC. [17]

- **Dégazeur**

Le dégazeur permet de retirer les bulles d'air présent dans le(s) solvant(s) afin d'éviter d'endommager les échantillons ou la phase stationnaire [16].

- **Colonne**

Une colonne pour HPLC est un tube fabriqué dans un matériau inerte aux produits chimiques, souvent en acier inoxydable ou en verre, avec un diamètre intérieur compris entre 4 et 20 mm et une longueur généralement comprise entre 15 et 30 cm. La colonne est remplie de phase stationnaire et la phase mobile circule à travers elle à un débit constant pour séparer les analytes.[17]

La colonne est souvent précédée d'une précolonne (colonne de garde), courte (0,4 à 1 cm), remplie de la même phase stationnaire, permettant de retenir certaines impuretés. [16].

- **Détecteurs**

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés. Pour détecter, on utilise différents phénomènes physico-chimiques. Le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté est généralement comparé à celui de la phase mobile seule et enregistré en fonction du temps. [13]

Le détecteur le plus utilisé en HPLC est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible relié à la sortie de colonne.

- **Phase mobile**

La phase mobile est composée de solvants ou d'éluant qui circulent à travers la colonne remplie de la phase stationnaire, permettant la séparation des analytes. La composition de la phase mobile peut varier en fonction du type de séparation souhaité et des propriétés des composés à analyser.

Les solvants utilisés dans la phase mobile sont classés selon leur polarité et leur force éluant. Les plus couramment utilisés en HPLC sont l'eau, l'acétonitrile et le méthanol, souvent en combinaison pour former des mélanges adaptés à la séparation des analytes. [18]

- **Phase stationnaire**

La phase normale et la phase inverse sont deux types de phases stationnaires utilisées en chromatographie liquide haute performance (HPLC).

La phase normale est constituée de gel de silice, un matériau très polaire qui nécessite l'utilisation d'un éluant apolaire. Lors de l'injection d'une solution, les composés polaires sont retenus dans la colonne, tandis que les composés apolaires sont élués en premier. Cependant, la phase normale a l'inconvénient de se détériorer rapidement au fil du temps, entraînant une perte de reproductibilité des séparations. [19]

La phase inverse, en revanche, est composée de silice greffée de chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbone (C8 et C18), ce qui la rend apolaire. Elle nécessite l'utilisation d'un éluant

polaire, tel que l'acétonitrile, le méthanol ou l'eau. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui sont élués en premier. Contrairement à la phase normale, la phase inverse ne subit pas de détérioration au fil du temps, ce qui permet de maintenir la qualité de la séparation constante.[20]

### **I.5. Optimisation d'une méthode HPLC**

L'amélioration d'une méthode HPLC consiste à ajuster les conditions de séparation et de détection pour optimiser les performances sans changer de mode HPLC. Les améliorations portent sur la séparation chromatographique, la réduction de l'asymétrie des pics, l'augmentation de la sensibilité, la robustesse, le débit, et l'optimisation de la phase mobile et de la préparation des échantillons pour réduire les interférences. Cela peut impliquer des ajustements de la phase mobile, de la colonne, de la phase stationnaire, du débit, de la température, du volume injecté, et des paramètres de détection. Les performances doivent être définies dans les spécifications techniques, et chaque amélioration doit être suivie d'une vérification de la spécificité pour garantir la fiabilité des résultats. Les protocoles de vérification sont fournis aux clients pour assurer la conformité et la qualité des analyses. [21-23]

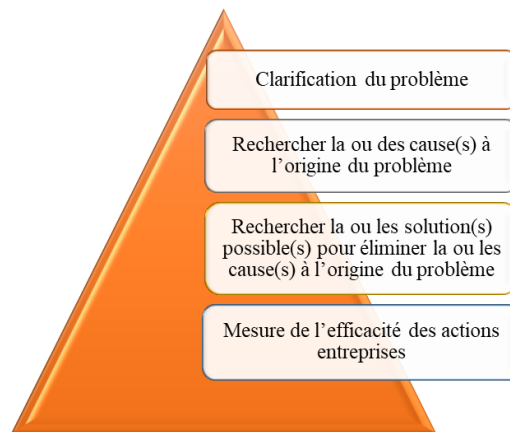
## **II. Méthodologie du lean**

La pensée Lean est une approche globale qui vise à améliorer la performance des entreprises en réduisant les coûts, en améliorant la productivité et en créant de la valeur pour les clients, en adoptant une mentalité d'apprentissage et de collaboration.

Le Lean fait appel à plusieurs méthodologies et outils, à savoir : Le Kaizen, Les 5S, six sigma, PDCA, DMAIC, JAT, Poka-Yoké, Management visuel, Qualité Total, diagramme d'Ishikawa, Loi de Pareto, etc. [24]

### **II.1. Méthodologie de l'enquête**

La résolution d'un problème consiste à éliminer la cause d'un dysfonctionnement et de s'assurer que tout a été mis en œuvre pour que le problème disparaisse et ne réapparaisse pas au cours du temps. Cette démarche est favorisée par le travail d'équipe, en effet, constituer un groupe de travail permet d'analyser plus efficacement le problème et donc de le résoudre plus rapidement. Cette résolution comporte quatre étapes clés illustrées dans la figure ci-dessous. [25]



*Figure 7 : Illustration des étapes de résolution de problème.[25]*

Parmi les outils lean utilisés dans le pharmaceutique pour résoudre les problèmes de qualité dans les processus, on retrouve l'outil A3 ou (SPS), qui est la méthode systématique de résolution des problèmes.

## II.2. Le SPS A3: « system problem solving »

La démarche A3 est une méthodologie structurée qui vise à identifier la cause racine d'un problème et à l'éliminer de manière définitive. Elle est également un outil de gestion fédérateur qui favorise la collaboration en impliquant activement différentes parties prenantes, telles que l'animateur, le facilitateur et l'opérateur.

Pour mettre en œuvre le processus A3, il est important d'utiliser trois méthodologies de résolution de problèmes issues de l'approche Lean :

- **Le diagramme d'Ishikawa** : le diagramme de causalité « 6M » est un outil de classement de toutes les causes profondes possibles du problème. Le regroupement repose sur 06 familles : Main-d'œuvre, Milieu, Méthode, Matières premières, Moyens, Mesures. [25]
- **Le brainstorming** : C'est un outil utilisé dans plusieurs contextes au sein d'une organisation, c'est une méthode structurée consiste sur un travail d'équipe pour but de générer des idées ou des solutions. Le déballage d'idées doit toujours s'initier par une formulation claire et écrite de l'objectif de l'étude. [26]
- **Les 5 Pourquoi** : sont un outil d'analyse qui permet d'explorer et de mettre en lumière toutes les causes ayant conduit à la non-conformité. Cette approche structurée aide à mieux appréhender les événements indésirables et à mettre en place des actions correctives pour prévenir leur réapparition. [27-28]

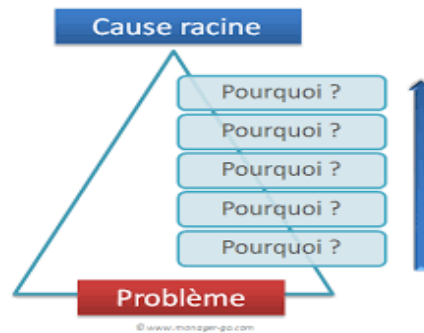


Figure 8 : Schéma des 5 Whys. [28]

L'implémentation efficace du processus A3 est essentielle pour promouvoir une culture de qualité pérenne au sein de l'entreprise. Le processus A3 suit une approche d'amélioration continue basée sur le cycle PDCA, qui comprend huit étapes clés pour gérer les problèmes efficacement. Cette approche permet de promouvoir une culture de qualité en résolvant efficacement les problèmes et en améliorant continuellement les processus. [29-30].



Figure 9 : Présentation de la roue de Deming. [30]

□ **Plan :**

**Étape 01** : initier le problème tel qu'il a été perçu. (**Initial problem perception**)

**Étape 02** : clarifier le problème avec des arguments qui peuvent être des statistiques, des graphes, photos..., afin de dégager l'énoncé du problème qui indiquera l'ambiguïté principale à résoudre. (**Problem clarification**)

**Étape 03** : construire le flux du processus en examinant chaque étape séquentiellement, puis de rétrograder à chaque fois pour identifier le point de défaillance qui est l'origine du problème. (**Point of cause**)

**Étape 04** : Prévenir les effets nocifs d'une situation problématique en prenant rapidement des mesures d'urgence pour stopper leur propagation. (**Containment = Correction**)

**Étape 05** : Combiner le brainstorming et le diagramme d'Ishikawa permet une analyse plus approfondie des problèmes. Le brainstorming aide à trouver toutes sortes d'idées pour résoudre un problème. Le diagramme d'Ishikawa organise ensuite ces idées en catégories pour mieux comprendre les causes du problème. En utilisant ces deux outils ensemble, on peut à la fois générer de nombreuses solutions potentielles et structurer l'analyse des causes du problème. Cela permet d'avoir une vision plus complète pour résoudre efficacement les problèmes. (**Cause & effect**)

□ **Do :**

**Étape 06** : Enquêter avec le personnel sur la cause la plus fréquente identifiée dans le diagramme d'Ishikawa en menant des entretiens avec eux pour évaluer leur perception de sa contribution directe ou indirecte au problème. Sélectionner ensuite la cause la plus influente et appliquer la méthode des "5 Pourquoi" pour remonter à la cause racine. (**Cause investigation/ 5 Why investigation**)

□ **Check :**

**Étape 07** : Après avoir identifié la cause fondamentale du problème, il est essentiel d'assigner clairement les responsabilités pour chaque action corrective, d'établir des échéances précises pour leur mise en œuvre, et de surveiller régulièrement leur progression et leur efficacité à long terme. (**Correctives actions = Countermeasures**)

□ **Act :**

**Étape 08** : Communiquer aux autres départements le plan d'action afin de prévenir toute répercussion sur leurs performances et enfin standardiser son succès à travers des normes, des méthodes de travail ou des instructions pour être répliqué dans d'autres situations similaires. (**Preventive action = Sharing**). (**Document interne**)

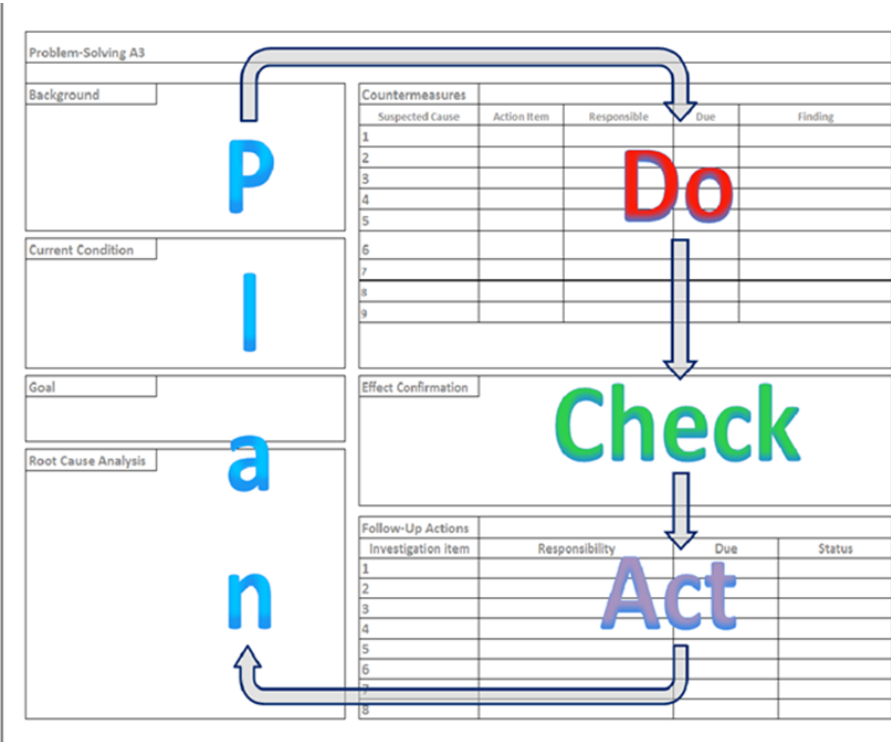


Figure 10 : processus de réflexion A3 sur le lean management et le leadership. [31]



***Chapitre III : Matériels et méthodes***

Cette étude vise à résoudre l'apparition des traces de metformine HCl dans le blanc qui est la phase mobile (tampon à pH 3.00) lors de l'analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) du médicament Novoformine<sup>®</sup> en utilisant la méthodologie A3 du Lean Management. Nous nous concentrons sur le premier blanc, qui sert de témoin négatif et ne devrait présenter aucune absorbance autre que celle spécifique au profil du blanc.

Les objectifs spécifiques de l'étude incluent l'analyse des étapes du processus HPLC pour identifier les points critiques, la mise en œuvre d'une méthode de nettoyage et de préparation des échantillons pour minimiser la contamination et l'évaluation de l'efficacité des solutions proposées en termes d'élimination des traces. Une approche méthodologique rigoureuse a été adoptée, incluant l'utilisation de dispositifs spécifiques, des conditions expérimentales contrôlées, des protocoles de nettoyage, et des procédures analytiques pour garantir des résultats fiables et précis.

## I. Matériels

Un chromatographe HPLC de la marque Alliance Waters représente l'équipement principal sur lequel s'est basé ce travail.

### I.1. Présentation du système HPLC Alliance Waters

Le système de séparation des modèles Alliance e2695 et 2695 (figure 11) installé dans le laboratoire LMA- Tablets constitue une plateforme intégrée pour la gestion des solvants et des échantillons qui facilite la réalisation de toutes les séparations complexes. **(Manuel interne)**

Le module de séparations contrôle aussi :

- La programmation des méthodes,
- La composition des solvants,
- Le débit,
- Le rinçage du joint de piston,
- Le rinçage de l'aiguille,
- L'injection des échantillons,
- Le dégazeur intégré,
- Le réchauffement de la colonne,
- Le réchauffement refroidissement de l'échantillon.



Figure 11 : Modèles des systèmes de séparation Alliance e2695 et 2695

### I.1.1. Conditions d'utilisation de l'HPLC

Le mélange réactionnel est analysé à l'aide d'une chromatographie liquide à haute performance Alliance Waters équipée d'une colonne à gel de silice échangeuse de cation fortement acide avec une phase mobile constituée de tampon à pH 3.00.

Les conditions d'analyse utilisées sont mentionnées dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Conditions d'analyse par chromatographie liquide à haute performance.

<b>Chromatographie</b>	Alliance Waters
<b>Colonne</b>	NUCLEOSIL100-10-SA
<b>Débit</b>	1,0 ml/min
<b>Longueur d'onde (détection)</b>	218 nm
<b>Volume injecté</b>	20µl
<b>Température du four</b>	30°C

Le détecteur utilisé dans ce travail est de type UV/VIS 2487. Ce type de détecteur à double absorption programmable, fonctionnant sur deux longueurs d'onde et à deux canaux, offre des performances de détection exceptionnelles.

Doté d'une sensibilité élevée, il permet de détecter les contaminants mineurs, tandis que sa plage dynamique linéaire permet de quantifier simultanément les composants majeurs et secondaires. (**Manuel interne**)

Les temps de rétention des échantillons sont mentionnés dans le tableau suivant :

*Tableau 4 : Temps de rétention des standards.*

Produit	Temps de rétention (t <sub>R</sub> ) (min)
Metformine HCl	13,00
Dicyandiamide	2,81
Mélamine	4,90

- La metformine HCl est utilisée pour l'identification du principe actif du médicament Novoformine®. Son rôle est crucial dans la détermination de l'efficacité et de la sécurité du médicament, en assurant une conformité rigoureuse aux standards pharmaceutiques et réglementaires.
- La dicyandiamide est une impureté résultant de la dégradation de la metformine HCl, couramment utilisée pour l'identification et le dosage des substances apparentées. Son suivi et sa quantification sont essentiels pour garantir la pureté et la sécurité des formulations pharmaceutiques, en conformité avec les normes réglementaires strictes.
- La mélamine est utilisée dans le test de suitability pour évaluer la performance de la colonne, en raison de sa similitude structurelle avec la metformine HCl et de leurs différences de temps de rétention. Cela permet d'évaluer l'efficacité de la séparation de la colonne entre deux composés chimiquement similaires.

Il est à noter que le t<sub>R</sub> des deux standards (metformine HCl et mélamine), varient avec le temps en raison de la sollicitation de la colonne, c'est pour cela que le test de la résolution de la colonne (solution 4 = mélamine + metformine échantillon) est systématiquement réalisé avant chaque lancement et même à la fin de la séquence pour vérifier la performance colonne.

La résolution doit toujours être  $\geq 10$  [5] et c'est pour cela qu'un registre pour le suivi de chaque colonne a été implémenté.

Les résultats d'analyse obtenus sont traités par le logiciel Empower 2 et 3 versions de Waters. Ce système acquiert, traite et gère les informations chromatographiques, et génère des rapports. Empower convertit avec précision les résultats de haute qualité en informations utiles, tout en respectant les réglementations en vigueur et les exigences de sécurité.

### I.2. Verrerie et équipements

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des équipements, verreries et consommable utilisés.

*Tableau 5 : Verreries, consommable et équipements utilisés.*

Verreries et consommable	Equipements
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bêchers 200ml/ 100ml/ 50ml/ 20ml</li> <li>• Pipettes graduée.</li> <li>• Micropipette.</li> <li>• Fioles jaugées 100ml.</li> <li>• Seringues 5ml.</li> <li>• Erlenmeyer de 5L/ 2L.</li> <li>• Éprouvettes.</li> <li>• Sabo et papiers de pesage.</li> <li>• Filtre PVDF de 0,45 µm.</li> <li>• Spatules de pesée.</li> <li>• Barreaux magnétiques.</li> <li>• Pipettes en plastique pour ajustement.</li> <li>• Para film / Embouts.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balance analytique</li> <li>• Microbalance</li> <li>• Bain ultrasons</li> <li>• pH-mètre</li> <li>• Agitateur magnétique</li> <li>• Plaque chauffante</li> <li>• Thermomètre</li> </ul>

### I.3. Réactifs

- Méthanol (CH<sub>3</sub>OH)
- Acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN)
- Isopropanol (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O)
- Dihydrogénophosphate d'ammonium (NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), phase mobile pH 3.00
- Acide phosphorique (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).
- EPC (Milli-Q)
- Metformine HCl standard.
- Dicyandiamide standard
- Mélamine standard.

## II. Méthodes

### II.1. Préparation de la solution tampon à pH 3.0 (NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

- Peser 34±1.7g de NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dans un bécher de 200ml
- Ajouter de l'EPC à ce bécher jusqu'au remplissage
- Ajouter un barreau magnétique au bécher et mettre sur l'agitateur

- Après agitation, verser le bécher dans un erlenmeyer de 2 litres d'EPC (ajuster avec une pipete)
- Ajuster le pH à  $3 \pm 0.2$  avec quelques gouttes de  $H_3PO_4$  sur un pH- mètres
- Faire la lecture du pH à 25°C sur une plaque chauffante (agitation+ chauffage)
- Filtrer la solution tampon pH 3.00 avec un filtre de 0.45µm par une pompe sous vide dans un autre flacon.

## II.2. Préparations des solutions

Tableau 6 : Préparation des solutions.

Solution	Préparation
<b>STD metformine HCl</b>	Dissoudre environ 500mg [475-525]mg de la metformine HCl dans 100ml de PM (solution tampon pH = 3.00). 1 <sup>ere</sup> dilution : diluer 1ml de la solution obtenue dans 50ml de phase mobile. 2 <sup>eme</sup> dilution : diluer 1ml de la 1ere dilution dans 20ml de PM.
<b>Solution 1 (La solution de metformine HCl concentrée échantillon)</b>	Dissoudre 545mg de broyat fraîchement préparé de Novoformine® 500mg et 850mg, ou 500mg de la Novoformine 1000mg correspondant à 500mg de metformine HCl dans 100ml de PM.
<b>Solution 2 STD dicyandiamide</b>	Dissoudre environ 20mg [19 – 21] mg de dicyandiamide (1-cyanoguanidine) dans 100ml d'EPC. Diluer 1 ml de la solution obtenue dans 200ml de PM.
<b>Solution 3 (La solution de metformine HCl diluée échantillon)</b>	Diluer 1ml de la solution 1 dans 50ml de PM, puis prélever 1ml de cette dernière dans 20ml de PM.
<b>Solution 4 (mélamine + metformine HCl échantillon)</b>	Dissoudre environ 10mg [9.5 – 10.5] mg de mélamine et 5 ml de la solution 1 dans 100ml d'EPC. Diluer 1ml de la solution obtenue dans 50ml de PM.

La préparation de ces solutions se fait comme suit :

- Peser les quantités précisément en utilisant une balance analytique pour l'échantillon de la Novoformine® et le standard metformine HCl et une micro balance pour les standards dicyandiamide et mélamine à l'aide des sabo dans des fioles appropriées
- Ajouter de l'EPC ou de la PM selon l'exigence
- Mettre les fioles dans un bain à ultrason pendant 15 à 20 min avec agitation chaque 5 min
- Ajuster les fioles jusqu'au trait de jauge, puis effectuer les dilutions nécessaires

- Mettre les fioles dans le dégazeur
- Filtrer les solutions en prélevant une petite quantité par une seringue à l'aide d'un acrodisk pour éliminer les excipients, puis remplir les vials.

### II.3. Préparation de l'équipement et lancement des séquences

L'opération de préparation de l'équipement avant une campagne de contrôle ainsi qu'une séquence de préanalyse avant chaque séquence d'analyse sont effectuées.

L'équipement est préparé avec de l'EPC, puis avec de la PM (tampon pH 3.00), suivi d'un conditionnement.

Après la fin des séquences de contrôle, une séquence après analyse doit être lancée afin d'arrêter automatiquement l'équipement puis on procède à son nettoyage.

### II.4. Critères d'acceptations d'une séquence d'analyse

Le système suitability est valide si : [5]

- Le blanc présente une absence d'absorption autre que celle spécifique au profil du blanc.
- Les 5 injections de la solution 2 présentent un RSD  $\leq 2.0\%$ .
- La résolution (mélamine et metformine HCl)  $\geq 10$ .

### II.5. Description de la méthodologie A3

La méthodologie A3 nous a permis d'adopter une approche structurée pour résoudre ce problème en identifiant les causes racines de l'apparition des traces de metformine HCl dans le 1<sup>er</sup> blanc, qui sert de témoin négatif et ne devrait présenter aucune absorbance autre que celle spécifique au profil du blanc, en proposant des solutions potentielles et en mettant en œuvre des actions correctives efficaces. Pour ce faire, nous avons suivi les étapes définies dans le format A3 pour chaque aspect du problème.

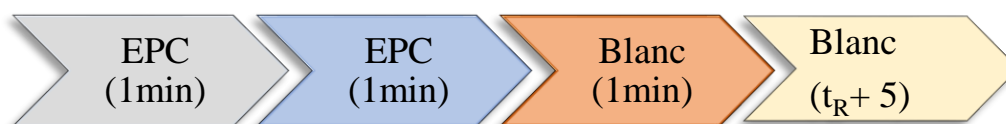
Suite à une séance de brainstorming avec l'équipe du Contrôle Qualité (QC) du site, nous avons procédé à la classification des hypothèses proposées en différentes catégories en fonction de leur nature et de leur viabilité. Un certain nombre d'hypothèses liées au nettoyage de l'équipement ont été soulevées. C'est dans ce contexte que nous avons fait le choix de concentrer nos investigations sur cette seule cause afin de déterminer si elle constitue réellement la cause racine du problème.

Le point à investiguer est donc « *l'inefficacité de la séquence de nettoyage après l'injection d'une solution concentrée de metformine HCl.* »

Pour mener à bien cette étude, nous avons entrepris plusieurs tests afin de déterminer si le problème réside réellement dans le nettoyage après l'injection de la solution concentrée.

Avant d'initier ces tests, plusieurs étapes doivent être effectuées avant chaque test, conformément à notre méthode quotidienne d'analyse. Les étapes préliminaires comprennent :

1. Nettoyage de l'équipement : préparation de l'équipement après l'analyse précédente pour garantir sa propreté et son bon fonctionnement.
2. Préparation du tampon pH 3.00, comme déjà mentionnée,
3. Nouveau nettoyage de l'équipement : préparation de l'équipement avant la nouvelle série d'analyses.
4. Préparation de la solution STD (solution concentrée) sans dilutions, comme mentionné précédemment.
5. Préparation des vials selon la séquence suivante :
  - Remplissage d'un bécher avec la PM et identification.
  - Remplissage d'un autre bécher avec de l'EPC et identification.
  - Remplissage des vials avec la PM, la solution STD, et l'EPC, suivant un processus de filtration à l'aide d'une seringue et d'un filtre PVDF, avec identification de chaque vial rempli.
6. Création des séquences avec un temps d'acquisition ( $t_R + 5$ ) pour l'obtention du pic de la metformine HCl.
7. Test préanalyse (figure 12), réalisé avant chaque lancement/ test.



*Figure 12 : Test de préanalyse.*

### II.6. Test du carryover de l'équipement (test 1)

Le carryover, qui signifie le transfert d'échantillons survient lorsque des résidus d'une précédente injection sont présents dans celles qui suivent. Ce phénomène peut entraîner des lots défectueux, des résultats hors spécifications et une mauvaise reproductibilité. Plusieurs facteurs influencent le transfert, tels que la chimie de l'analyte, la colonne analytique et la conception de l'injecteur du système HPLC. [32]

Dans le but de confirmer ou d'écarter l'hypothèse que le problème est dû au phénomène de carryover de l'équipement, des injections de 20 $\mu$ l de blancs après chaque solution concentrée ont été effectués.

### II.6.1. Procédure

Nous avons alterné entre les injections de la solution standard (STD) et les injections de blanc, avec une injection pour chaque vial. Le temps d'acquisition pour chaque injection est  $t_R+5$  minutes. Cette séquence a été répétée 6 fois pour s'assurer de la fiabilité des résultats qui ne doivent pas dépasser la limite de 0,2% mentionnée dans l'EDQM.[33]

### II.7. Test de la méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc (test 2)

L'objectif de ce test est de déterminer le nombre de blancs nécessaires pour l'élimination totale des traces. Pour cela, le nombre de vial de blanc a été augmenté.

#### II.7.1. Procédure

Des injections de 20 $\mu$ l pour chaque type de solution ont été effectuées en alternant entre la solution concentrée et plusieurs injections de blanc. Chaque injection avait un temps d'acquisition de  $t_R +5$  minutes. La séquence a commencé par une injection de la solution standard suivie du blanc 1. Cette séquence a été répétée tout en augmentant progressivement le nombre d'injections de blanc après chaque STD comme suit : après la première injection de STD, nous avons fait une injection du blanc 1, puis après la deuxième injection du STD, nous avons fait deux injections de blanc (blanc 1 et blanc 2), et ainsi de suite, jusqu'à atteindre six injections de blanc après la dernière injection de STD. Cela nous a permis de vérifier la persistance des traces et d'évaluer l'efficacité du nettoyage.

Le test est conforme si aucune trace de la metformine et aucune absorbance que celle spécifique au blanc n'est présente par les surfaces obtenues.

### II.8. Test de la méthode de nettoyage avec de l'EPC (test 3)

La metformine HCl étant très soluble dans l'eau [5], nous souhaitons évaluer à travers ce test si le nettoyage avec de l'EPC est plus efficace. Pour cela, la 1<sup>ère</sup> injection du blanc a été remplacée par l'EPC.

#### II.8.1. Procédure

Des injections de 20 $\mu$ l de différentes solutions ont été effectuées avec un temps d'acquisition de  $t_R+5$  minutes pour chaque injection. La séquence a commencé par une injection de la solution standard (STD), suivie par une injection d'EPC, puis une injection de blanc. Cette séquence (STD, EPC, Blanc) a été répétée deux fois supplémentaires. En tout, trois séries d'injections ont été réalisées, chacune comprenant une injection de la solution standard, une injection d'EPC, et une injection de blanc.

Le test est considéré conforme si les surfaces obtenues ne montrent aucune trace de metformine ni aucune absorbance en dehors de celle spécifique au blanc.

### II.8.2. Comparaison

Une comparaison des surfaces des pics de blanc entre les tests 2 et 3 sera réalisée une fois les résultats obtenus et comparés aux surfaces des STD, afin de tirer une conclusion précise et satisfaisante.

### II.9. Test du changement des solutions de needle wash et seal wash (test 4)

Le needle wash dans un système HPLC est une procédure de nettoyage utilisée pour rincer l'aiguille de l'injecteur entre les injections. Cela aide à prévenir la contamination croisée entre les échantillons et à éliminer les résidus d'échantillon qui pourraient rester dans l'aiguille.

Le seal wash est quant à lui une fonctionnalité conçue pour nettoyer et maintenir les joints du système de pompage. Cette procédure implique leur rinçage avec un solvant approprié pour prévenir l'accumulation de dépôts et de résidus de l'échantillon, ce qui peut prolonger la durée de vie des joints et améliorer la fiabilité du système HPLC.

#### II.9.1. Procédure

Afin de déterminer si le problème est causé par le solvant de rinçage, une séquence d'analyse avec une modification concernant le solvant utilisé pour le nettoyage du needle wash et du seal wash, qui auparavant était exclusivement de l'EPC a été lancée après avoir effectué les étapes de préparation de l'équipement conformément à nos procédures habituelles.

1. Solution 5% isopropanol (IPA) pour le needle wash.
2. Solution 20% acétonitrile (ACN) pour le seal wash.

Ces ajustements seront suivis par un test de préanalyse (figure 12).

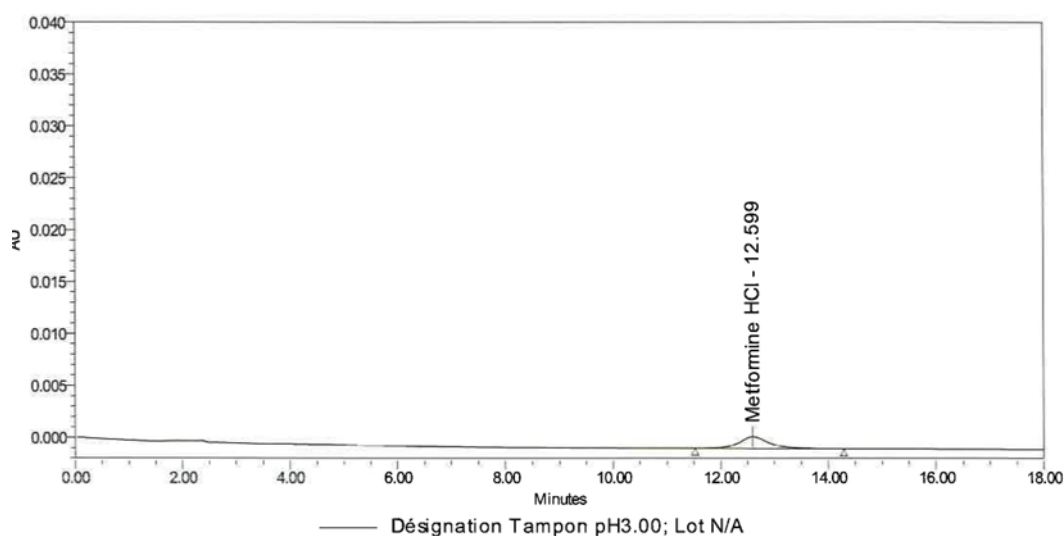
Le test est conforme si les surfaces obtenues ne présentent ni traces de metformine ni absorbance autre que celle du blanc.



***Chapitre IV : Résultats et discussion***

Ce chapitre présente les résultats expérimentaux obtenus au cours de notre étude visant à résoudre la problématique de la contamination par la metformine HCl dans les analyses HPLC. Nous discuterons des implications de ces résultats sur la validité du test HPLC ainsi la conformité du système suitability, et formulerons des recommandations pour améliorer les procédures analytiques et garantir une conformité optimale aux standards de qualité les plus élevés.

Un chromatogramme du pic de metformine HCl qui apparaît dans le blanc est représenté ci-dessous dans la figure 13 suivante :



**Peak Results**

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.599	44596	100.00	1124	171201	HPLC-061

*Figure 13 : Chromatogramme du pic de metformine HCl qui apparaît dans le blanc.*

### I. Test du carryover de l'équipement (test 1)

Dans le but d'évaluer l'emplacement et la cause des traces de metformine HCl, un test du carryover de l'équipement a été réalisé.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous, et les chromatogrammes obtenus sont illustrés dans l'annexe 1.

*Tableau 7 : Résultats obtenus du test du carryover de l'équipement.*

N <sup>o</sup>	Surface STD	Surface pic blanc	% pic blanc
1	311710532	44596	0,01
2	311744266	43643	0,01
3	311808742	42337	0,01
4	311540552	91244	0,03
5	310748399	46812	0,02
6	310799373	58482	0,02

**Condition :** volume d'injection : 20 $\mu$ l

### I.1. Discussion

D'après les résultats obtenus, bien que les surfaces des pics soient significatives, les pourcentages obtenus varient entre 0,01 % et 0,04 %. Ces résultats montrent que la valeur des traces reste largement inférieure à la limite de 0,2 % mentionnée dans la EDQM Ph. EUA. Ce qui les rend moins préoccupantes. Cependant, ce problème doit tout de même être résolu, car comme cela a été dit dans le précédent chapitre, le premier blanc, qui sert de témoin négatif ne devrait présenter aucune absorbance autre que celle spécifique au profil du blanc.

### I.2. Conclusion

Les résultats de ces tests indiquent que le pourcentage du pic observé est inférieur à la valeur limite de 0,2 % mentionnée dans la EDQM Ph. EUA. [33], nous permettant ainsi d'écarter un problème dû à un phénomène de carryover lié à l'équipement. Cependant, la présence de ces traces constitue toujours un écart par rapport aux critères d'acceptation du système de suitability.

## II. Méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc (test 2)

Ce test nous a permis d'évaluer la surface du pic apparaissant et de déterminer le niveau auquel il disparaît.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous dans le tableau 8, et les chromatogrammes sont quant à eux illustrés dans l'annexe 2.

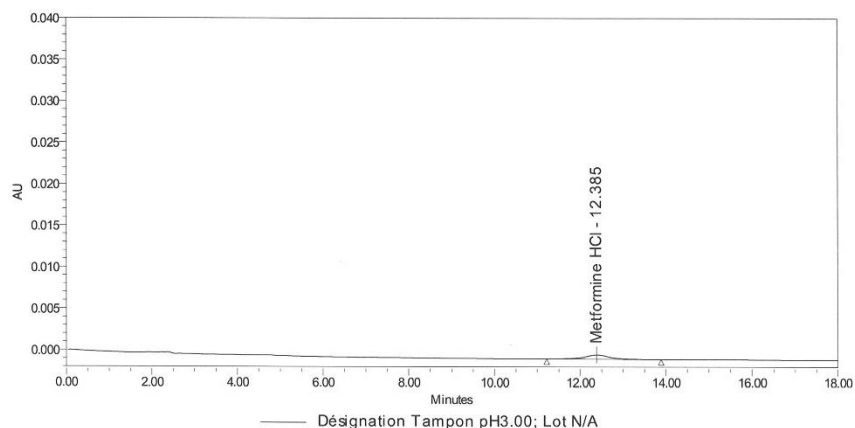
*Tableau 8 : Résultats du test de la méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc.*

N°	Surface STD	Surface pic Blanc	
1	309125969	1 <sup>er</sup> blanc	21563
2	309208600	1 <sup>er</sup> blanc	50037
		2 <sup>eme</sup> blanc	9858
3	308530371	1 <sup>er</sup> blanc	29478
		2 <sup>eme</sup> blanc	3989
		3 <sup>eme</sup> blanc	2261
4	307387778	1 <sup>er</sup> blanc	36641
		2 <sup>eme</sup> blanc	3552
		3 <sup>eme</sup> blanc	1894
		4 <sup>eme</sup> blanc	1198
5	306923742	1 <sup>er</sup> blanc	32268
		2 <sup>eme</sup> blanc	5138
		3 <sup>eme</sup> blanc	1716
		4 <sup>eme</sup> blanc	1244
		5 <sup>eme</sup> blanc	428
6	306015393	1 <sup>er</sup> blanc	37074
		2 <sup>eme</sup> blanc	3425
		3 <sup>eme</sup> blanc	2183
		4 <sup>eme</sup> blanc	1144
		5 <sup>eme</sup> blanc	501
		6 <sup>eme</sup> blanc	397

**Condition :** volume d'injection : 20 $\mu$ l

### II.1. Discussion

À la vue de ces résultats, nous constatons une réduction de la surface du pic de la metformine HCl qui apparaît dans le blanc (Figure 13) passant d'une surface de 44596 à une surface de 397 à l'injection du 6<sup>eme</sup> blanc représenté dans la figure 15, en augmentant le nombre de vials de blanc injecté jusqu'à une quasi-disparition totale à partir de l'injection du quatrième vial en comparant à la surface du STD.



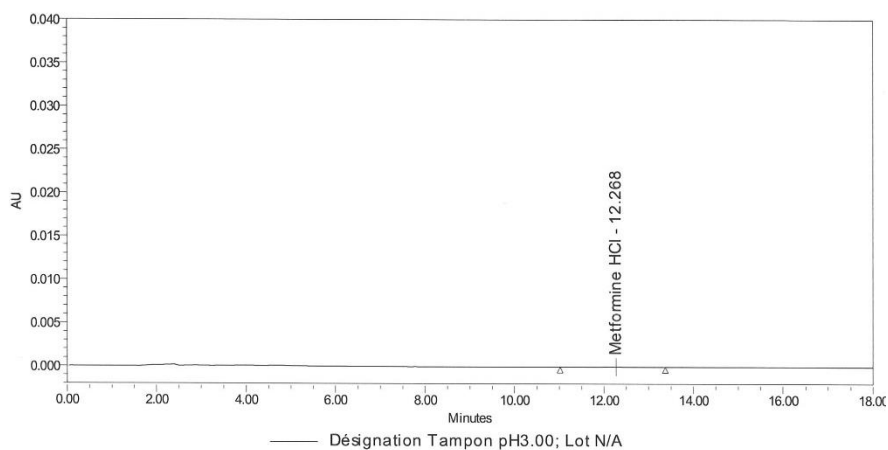
**Peak Results**

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.385	21563	100.00	526	171392	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.385	1.964102e+001	2.727678e+003	1.125716	

Figure 14 : Chromatogramme du pic de metformine HCl dans le 1<sup>er</sup> blanc du test 2.



**Peak Results**

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.268	397	100.00	8	171481	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.268	1.944587e+001	6.226038e+002	0.672523	

Figure 15 : Chromatogramme du pic de metformine HCl dans le 6<sup>eme</sup> blanc du test 2.

## II.2. Conclusion

Malgré ces résultats satisfaisants, nous ne pouvons pas introduire ce nombre de vial de blanc après l'injection de la solution 1, car cela entraînerait une séquence d'analyse prolongée, une perte de temps et une augmentation des coûts. Néanmoins, ces résultats seront pris en considération pour une meilleure amélioration.

## III. Méthode de nettoyage avec de l'EPC (test 3)

Nous cherchons à évaluer, à travers ce test, l'efficacité du nettoyage avec de l'EPC.

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 9, tandis que l'annexe 3 présente les chromatogrammes obtenus à l'issue de ce test.

*Tableau 9 : Résultats obtenus du test de la méthode de nettoyage avec de l'EPC.*

N <sup>o</sup>	Surface STD	Surface du pic	
		EPC	Blanc
1	296060814	EPC	14891
		Blanc	3692
2	295549550	EPC	16925
		Blanc	5458
3	295260859	EPC	28477
		Blanc	4958

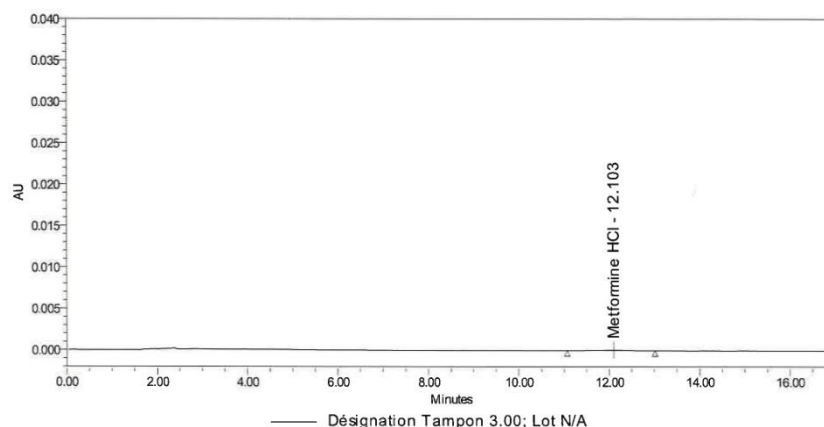
**Condition :** volume d'injection : 20µl

### III.1. Discussion

Les résultats montrent que l'utilisation de l'EPC réduit les traces de metformine HCl (Figure 16) par rapport au début de son apparition (Figure 13) mais ne les élimine pas complètement.

En effet, la surface des pics de ces traces après injection de l'EPC varie passant de 44596 à 14891, indiquant une efficacité limitée et une variabilité dans les résultats.

L'injection de blancs suivant l'EPC présente une réduction notable des traces comparées à celles du STD, mais n'atteint pas une élimination complète. Les surfaces de ces traces sont plus faibles que celles observées avec l'EPC, mais restent néanmoins toujours présentes.



#### Peak Results

	PeakName	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.103	3692	100.00	79	173131	HPLC-061

#### System Suitability Separation Results

	PeakName	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.103	1.917215e+001	1.758426e+003	0.899380	

Figure 16 : Chromatogramme du pic de metformine HCl dans le blanc du test 3.

### III.2. Conclusion

Les résultats indiquent donc que l'utilisation de l'EPC réduit les traces de metformine HCl, mais ne les élimine pas complètement.

### III.3. Comparaison

En comparant les résultats des tests 2 et 3, nous observons que l'injection de deux blancs successifs et l'injection d'EPC suivie d'un blanc entraînent toutes les deux une diminution des traces de metformine HCl, mais sans les éliminer complètement, avec des surfaces résiduelles similaires dans les deux configurations.

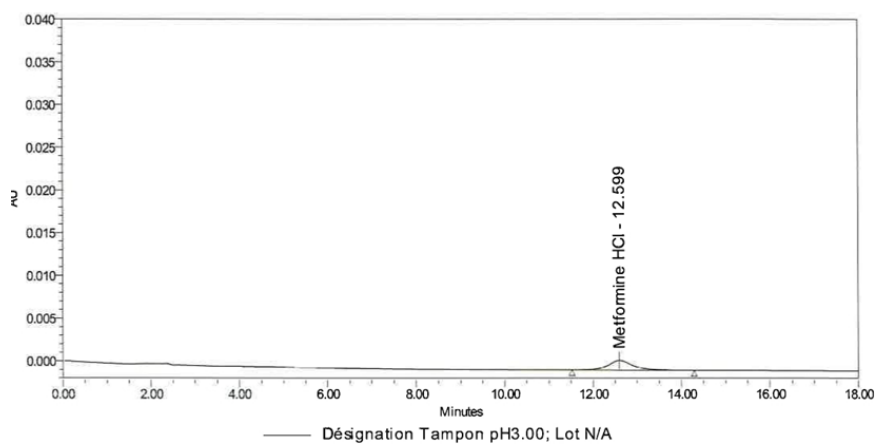
### III.4. Conclusion

Les méthodes de nettoyage utilisées dans les deux tests, bien qu'elles montrent une réduction des traces de metformine HCl, ne parviennent pas à les éliminer complètement, soulignant la nécessité d'améliorer les techniques de nettoyage ou d'explorer d'autres protocoles pour garantir une élimination totale.

#### IV. Changement des solutions de needle wash et seal wash (test 4)

Ce test a été réalisé dans le but de vérifier si le problème réside effectivement dans les solutions utilisées pour le rinçage des joints de piston (weal sash) et de l'aiguille (needle wash).

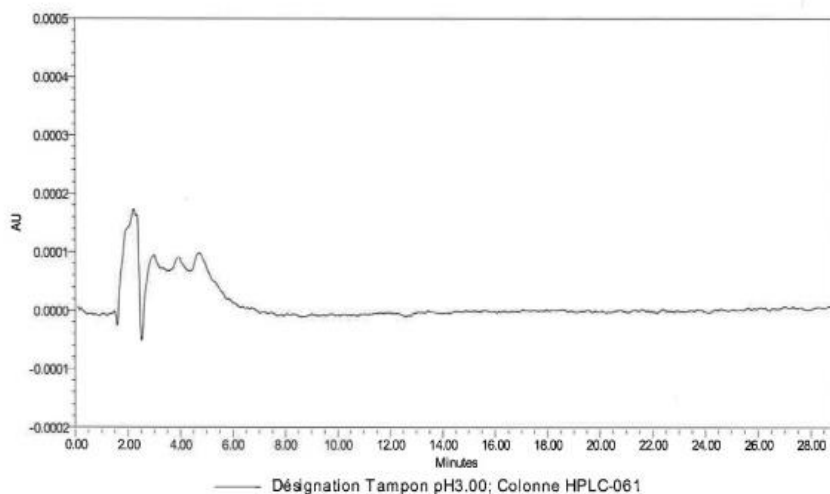
Les résultats obtenus sont illustrés par les figures 17, 18 et 19, et les chromatogrammes dans l'annexe 4.



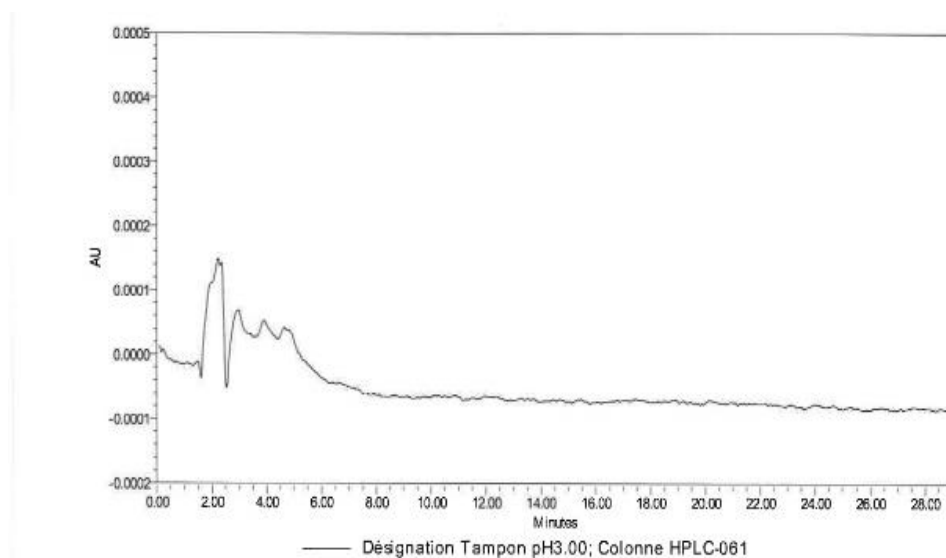
**Peak Results**

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.599	44596	100.00	1124	171201	HPLC-061

*Figure 17 : Chromatogramme du blanc obtenu avant changement des solvants de nettoyage.*



*Figure 18 : Chromatogramme obtenu avec le 1<sup>er</sup> blanc après changement des solvants de rinçage.*



*Figure 19 : Chromatogramme obtenu avec le dernier blanc après changement des solvants de rinçage.*

### V.1. Discussion

Après examen des chromatogrammes obtenus, on constate qu'en effectuant un nettoyage du needle wash avec un solvant organique, qui est l'isopropanol (IPA) dans notre cas et du seal wash avec de l'acétonitrile (ACN), aucune trace de metformine HCl n'est observée dans le chromatogramme du blanc (Figures 18 et 19) comparés à ce qui est observé lors du nettoyage avec l'EPC (Figure 17)

### V.2. Conclusion

Le changement de solvant et l'utilisation de l'isopropanol pour le needle wash et de l'acétonitrile pour le seal wash a permis d'éliminer complètement les traces de metformine HCl dans tous les blancs de la séquence d'analyse, démontrant une efficacité accrue et améliorant la fiabilité des résultats analytiques.



***Conclusion générale***

## Conclusion générale

---

L'objectif de ce mémoire a été de résoudre l'apparition des traces de metformine HCl détectées dans les blancs des échantillons analysés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Pour cela, la méthodologie A3 du lean management a été utilisée pour diagnostiquer les causes profondes de ces traces, identifier les points critiques du processus de production et d'analyse, et mettre ainsi en œuvre des solutions ciblées pour éliminer ces anomalies.

Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire de fin d'études a permis de développer et d'optimiser une méthode efficace pour éliminer les traces de metformine HCl dans les systèmes analytiques, garantissant ainsi la fiabilité et l'efficacité des analyses ultérieures. En combinant le remplacement des solvants utilisés pour le nettoyage du needle wash (IPA) et du seal wash (ACN) au lieu de l'EPC avec une séquence d'injections après la solution concentrée composée de EPC / EPC / blanc / blanc / blanc ( $T_R+5$ ), cette méthode proposée permet d'éliminer complètement les résidus de metformine HCl.

Cette approche combinée présente plusieurs avantages significatifs. Tout d'abord, elle permet de gagner du temps en éliminant la nécessité du test préanalyse supplémentaire, réduisant ainsi le temps total de la séquence d'analyse. De plus, elle améliore la fiabilité des tests en garantissant l'absence totale de résidus de metformine HCl, ce qui assure des résultats précis et reproductibles.

Cette étude ouvre la voie à d'autres recherches pour optimiser davantage les méthodes de nettoyage et réduire les coûts associés.

De futures investigations pourraient se concentrer sur l'évaluation de nouveaux solvants ou techniques de rinçage pour améliorer encore l'efficacité du processus.

## Références

- [1] About our heritage Novonordisk. (s.d.). (2023). <https://www.novonordisk.dz/fr/about/our-heritage.html>
- [2] Sanduloviciu, M., & Jornayvaz, F. R. (2015). Metformine : nouvelles données pour une ancienne molécule. *Rev Med Suisse*, *11*, 1222-6.
- [3] Wentling, G. (2017). Glucophage® (Metformin Hydrochloride), the Wonder Drug: A Biguanide Class Treatment of Type 2 Diabetes. *Monarch Rev*, *4*, 1122-128, 115-116.
- [4] Total synthesis of metformin. (2020, 08 21). <https://www.sciencesnail.com/science/total-synthesis-of-metformin>
- [5] (2008). Pharmacopée européenne. Édition 7.
- [6] Desai, D., Wong, B., Huang, Y., Ye, Q., Tang, D., Guo, H., ... & Timmins, P. (2014). Surfactant-mediated dissolution of metformin hydrochloride tablets: wetting effects versus ion pairs diffusivity. *Journal of pharmaceutical sciences*, *103*(3), 920-926.
- [7] Day, C., & Bailey, C. J. (2011). Metformin. In *xPharm: the comprehensive pharmacology reference*. Elsevier.
- [8] Résumé des caractéristiques du produit. (2011, janvier 31). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187344.htm>
- [9] Foretz, M., & Viollet, B. (2014). Les nouvelles promesses de la metformine. *Med Sci (Paris)*, *30*, 82-92.
- [10] Foretz, M., & Viollet, B. (2011). Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *Journal of Hepatology*, *54*(4), 827-9.
- [11] Gogneau, L. (2021). La metformine "XR" : résultats préliminaires d'une étude (efficacité et pharmacocinétique). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne.
- [12] Guillarme. (2014). *Évolutions majeures en chromatographie liquide*. Editions TI.
- [13] Gerber, F., Krummen, M., Potgeter, H., Roth, A., Siffirin, C., & Spoendlin, C. (2004). Practical aspects of fast reversed-phase high-performance liquid chromatography using 3 µm particle packed columns and monolithic columns in pharmaceutical development and production working under current good manufacturing practice. *Journal of Chromatography A*, *1036*(2), 127-133
- [14] Guillarme, D., Rudaz, S., & Veuthey, J. L. (2009). Nouveaux développements en chromatographie rapide dans le domaine pharmaceutique. *Spectra Anal*, 12-17.
- [15] Colomb, F. (2010). HPLC Principe et appareillage. *Académie de Normandie : Serie ST25, STL biotechnologies et les BTS du domaine sanitaire et social*

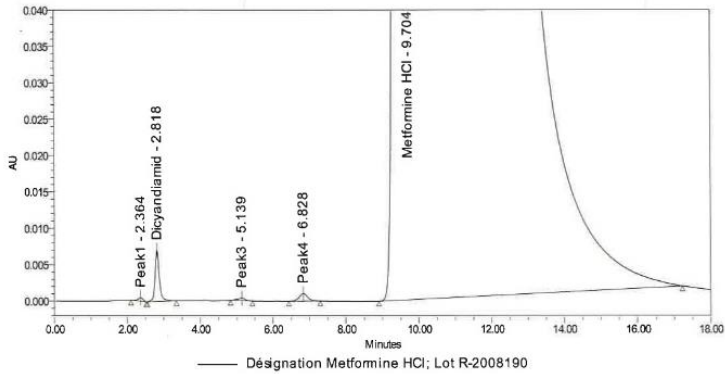
- [16] Ali, A. H. (2022). High-performance liquid chromatography (HPLC): A review. *Annals of advances in chemistry*, 6(1), 010-020.
- [17] Cladière, M., & Billault, I. (s.d.). Quelles sont les bases de l'HPLC. Chimactiv - AgroParis Tech. Paris, campus Claude Bernard (Paris, France), Université Paris-Saclay. Récupéré sur Chimactiv - AgroParis Tech.
- [18] Yabré, M., Ferey, L., Somé, I. T., & Gaudin, K. (2018). Greening reversed-phase liquid chromatography methods using alternative solvents for pharmaceutical analysis. *Molecules*, 23(5), 1065.
- [19] Krupczyńska, K., & Buszewski, B. (2004). Peer reviewed: Characterizing HPLC stationary phases. *Analytical chemistry*, 76(13), 226-A.
- [20] Aguilar, M. I. (2004). Reversed-phase high-performance liquid chromatography. *HPLC of peptides and proteins: Methods and protocols*, 9-22.
- [21] Fekete, S., Schappler, J., Veuthey, J. L., & Guillarme, D. (2014). Current and future trends in UHPLC. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 63, 2-13.
- [22] Dong, M. W., & Zhang, K. (2014). Ultra-high-pressure liquid chromatography (UHPLC) in method development. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 63, 21-30.
- [23] Chesnut, S. M., & Salisbury, J. J. (2007). The role of UHPLC in pharmaceutical development. *Journal of separation science*, 30(8), 1183-1190.
- [24] Thierry, A. (2012, novembre 30). Les outils du Lean Manufacturing appliqués à la production pharmaceutique : illustration avec deux projets pratiques. Thèse d'exercice en pharmacie. Université de Lorraine.
- [25] Gillet-Goinard, F., & Seno, B. (2016). *La boîte à outils du responsable qualité-3e éd.* Dunod.
- [26] Wilson, C. E. (2006). Brainstorming pitfalls and best practices. *interactions*, 13(5), 50-63.
- [27] Chowdary, B. V., & George, D. (2012). Improvement of manufacturing operations at a pharmaceutical company: a lean manufacturing approach. *Journal of Manufacturing Technology Management*, 23(1), 56-75.
- [28] Granger, L. (2024). Savoir utiliser la méthode des 5 "pourquoi ?". Manager Go.
- [29] Moen, R., & Norman, C. Évolution du Cycle PDCA.
- [30] Ben Hmida, B. (2016). Méthode PDCA : Présentation de la roue de Deming . Logistique Conseil.
- [31] Schwagerman, W. C., & Ulmer, J. M. (2013). The A3 lean management and leadership thought process. *The Journal of Technology, Management, and Applied Engineering*, 29(4).

[32] Dlugasch, A.B, Simeone, J., & McConville, P.R. (2018). Document PDF consulté le 22 mai 2024, de <https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006386en.pdf>

[33] EUA, E. P. (2023, novembre 15). Qualification of liquid chromatography equipment. *Qualification of LC equipment*. PA/PH/OMCL (11) 04 R7.

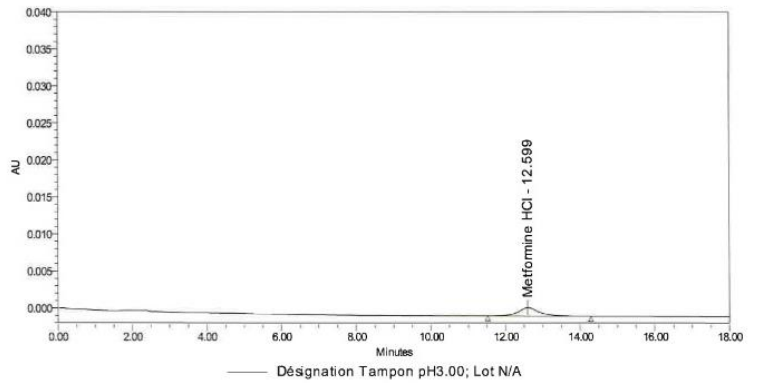
# Annexes

## Annexe 1 : Résultats du test du carryover de l'équipement (test 1)



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.364	4689	0.00	500	171210	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.818	57794	0.02	7006	171210	HPLC-061
3 Peak3	5.139	4828	0.00	370	171210	HPLC-061
4 Peak4	6.828	16882	0.01	1043	171210	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.704	311744266	99.97	3047221	171210	HPLC-061

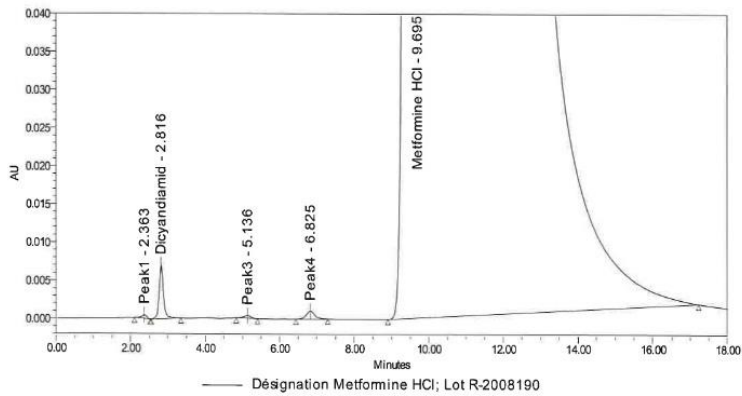


**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.599	44596	100.00	1124	171201	HPLC-061

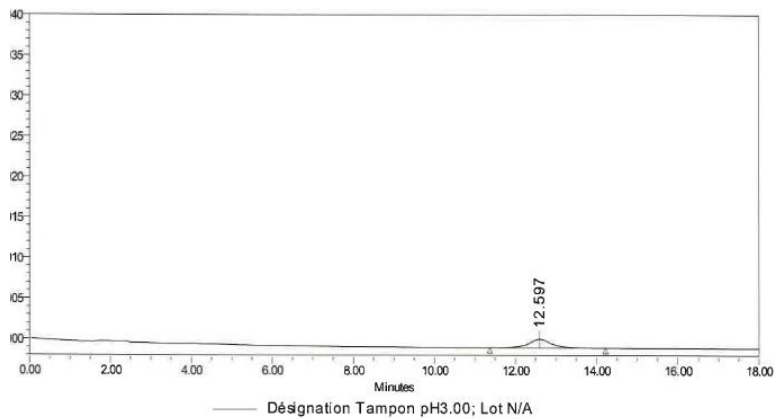
**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.599	1.999848e+001	2.919095e+003	1.195748	



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.363	4662	0.00	499	171223	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.816	57686	0.02	7008	171223	HPLC-061
3 Peak3	5.136	4742	0.00	368	171223	HPLC-061
4 Peak4	6.825	16904	0.01	1042	171223	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.695	311808742	99.97	3045366	171223	HPLC-061



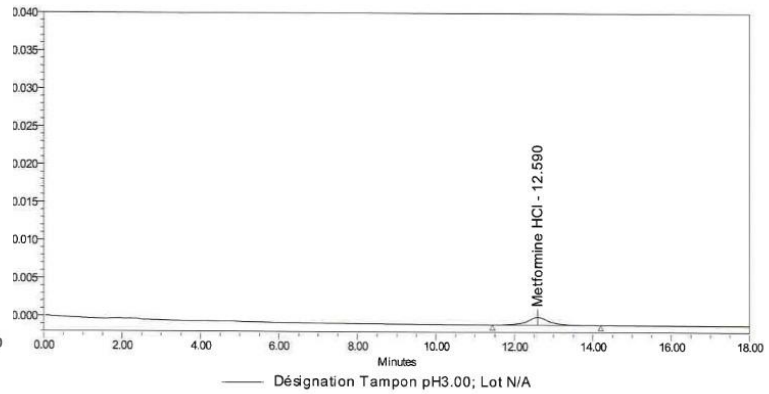
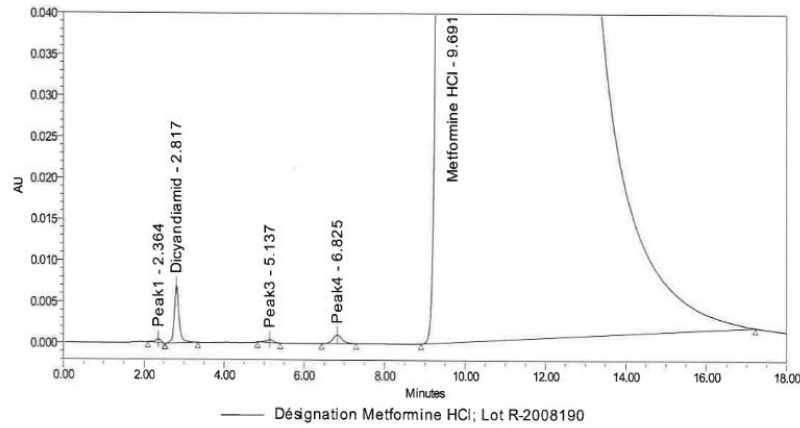
**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	12.597	43643	100.00	1074	171211	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	12.597	1.999521e+001	2.831993e+003	1.131269	

# Annexes



### Peak Results

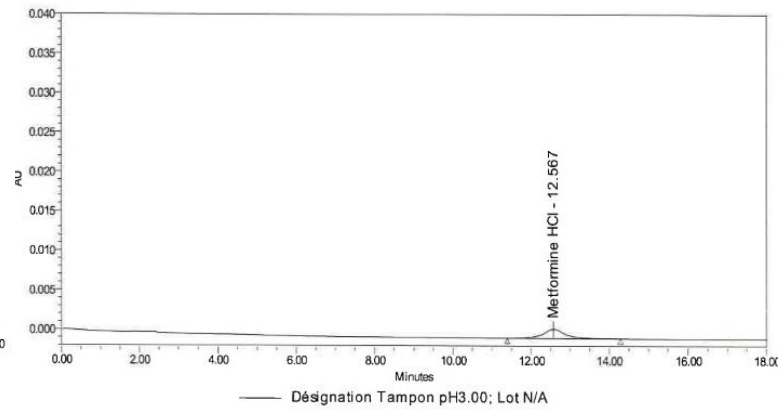
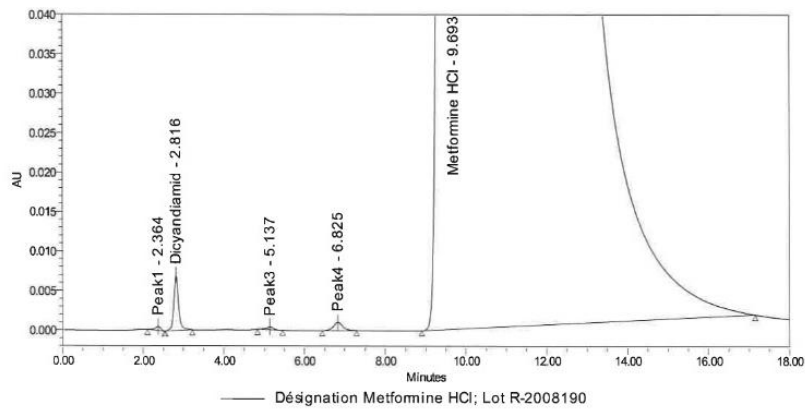
Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.364	4641	0.00	497	171232	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.817	57660	0.02	7004	171232	HPLC-061
3 Peak3	5.137	4734	0.00	366	171232	HPLC-061
4 Peak4	6.825	16960	0.01	1044	171232	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.691	311540552	99.97	3042374	171232	HPLC-061

### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.590	42337	100.00	1044	171224	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.590	1.998305e+001	2.832280e+003	1.099219	



### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.364	4607	0.00	497	171258	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.816	56716	0.02	6974	171258	HPLC-061
3 Peak3	5.137	4720	0.00	367	171258	HPLC-061
4 Peak4	6.825	17014	0.01	1044	171258	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.693	310799373	99.97	3031194	171258	HPLC-061

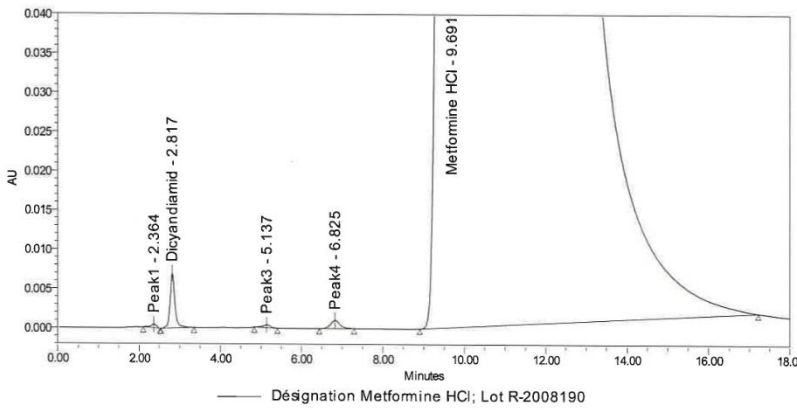
### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.567	46812	100.00	1160	171242	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

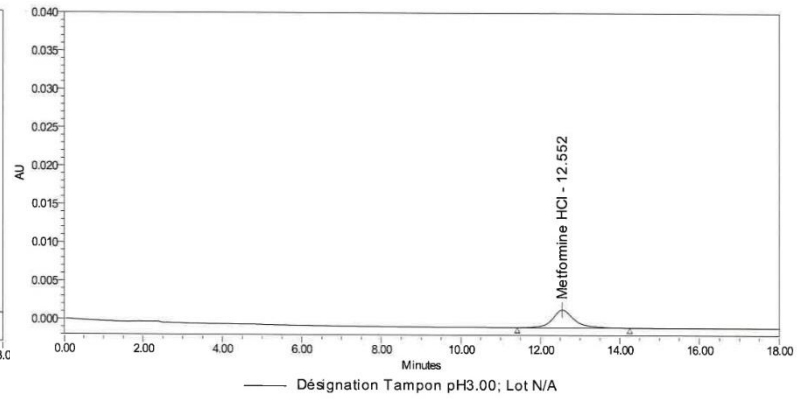
Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.567	1.994431e+001	2.835423e+003	1.135044	

# Annexes



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.364	4641	0.00	497	171232	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.817	57660	0.02	7004	171232	HPLC-061
3 Peak3	5.137	4734	0.00	366	171232	HPLC-061
4 Peak4	6.825	16960	0.01	1044	171232	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.691	311540552	99.97	3042374	171232	HPLC-061

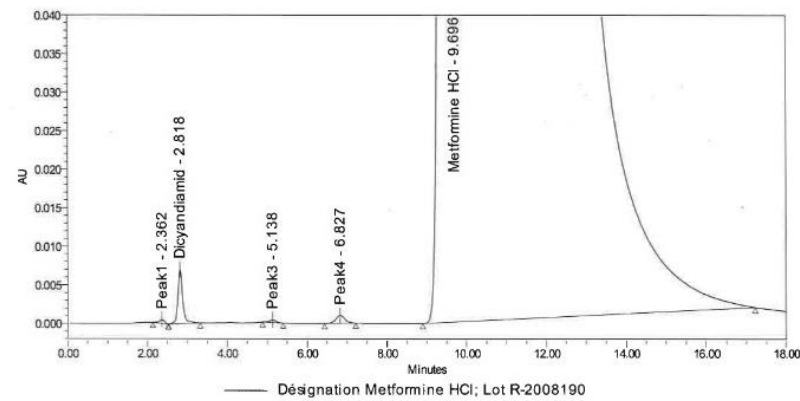


**Peak Results**

PeakName	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.552	91244	100.00	2343	171233	HPLC-061

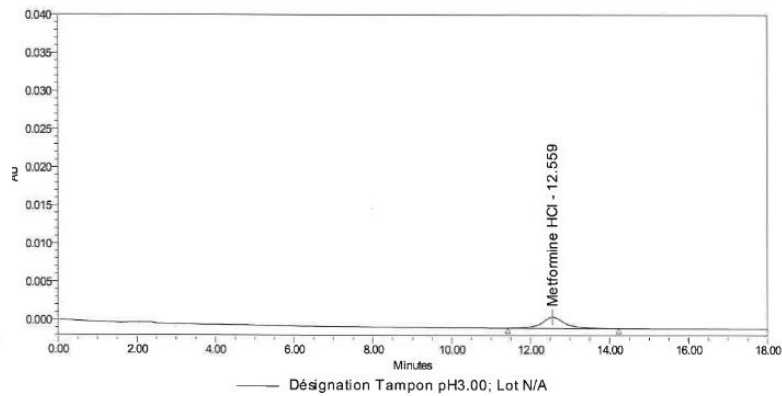
**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.552	1.991917e+001	2.997473e+003	1.188310	



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.362	4518	0.00	500	171175	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.818	57973	0.02	7014	171175	HPLC-061
3 Peak3	5.138	4262	0.00	354	171175	HPLC-061
4 Peak4	6.827	16397	0.01	1033	171175	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.696	311710532	99.97	3048334	171175	HPLC-061



**Peak Results**

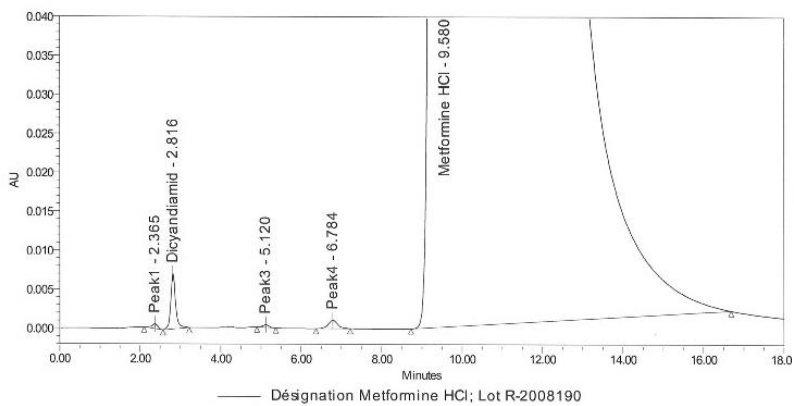
Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.559	58482	100.00	1462	171259	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.559	1.993223e+001	2.860870e+003	1.152012	

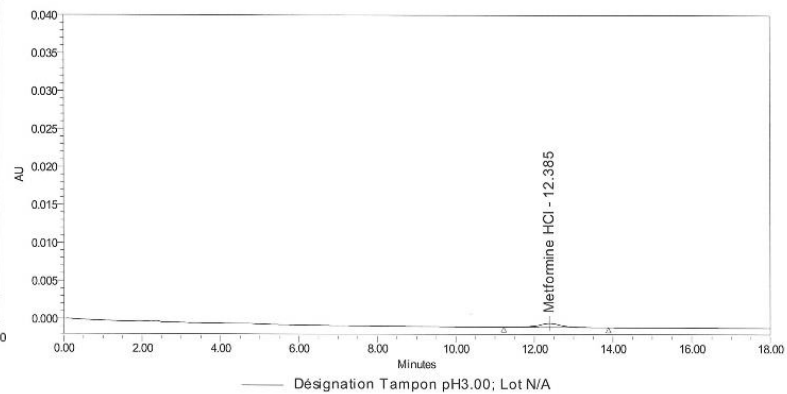
# Annexes

## Annexe 2 : Résultats du test de la méthode de nettoyage avec augmentation du nombre de blanc (test 2)



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.365	6249	0.00	608	171388	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.816	59227	0.02	7106	171388	HPLC-061
3 Peak3	5.120	3849	0.00	344	171388	HPLC-061
4 Peak4	6.784	17240	0.01	1065	171388	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.580	309125969	99.97	3064456	171388	HPLC-061

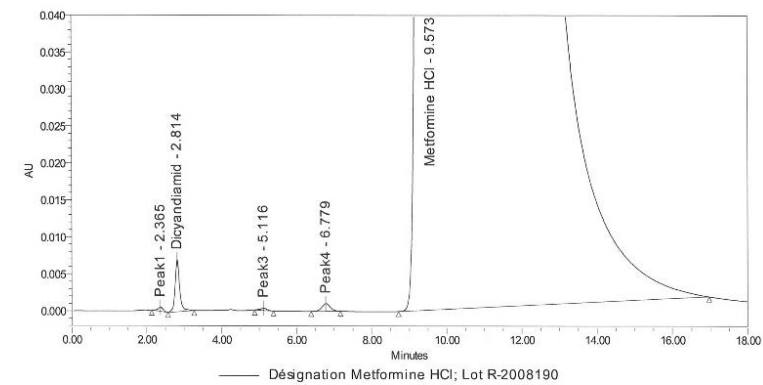


**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.385	21563	100.00	526	171392	HPLC-061

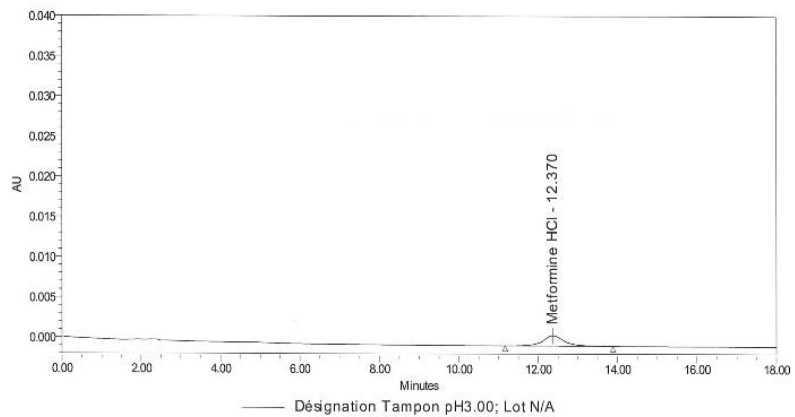
**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.385	1.964102e+001	2.727678e+003	1.125716	



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.365	5452	0.00	555	171418	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.814	59282	0.02	7063	171418	HPLC-061
3 Peak3	5.116	4015	0.00	348	171418	HPLC-061
4 Peak4	6.779	16645	0.01	1048	171418	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.573	308530371	99.97	3062694	171418	HPLC-061



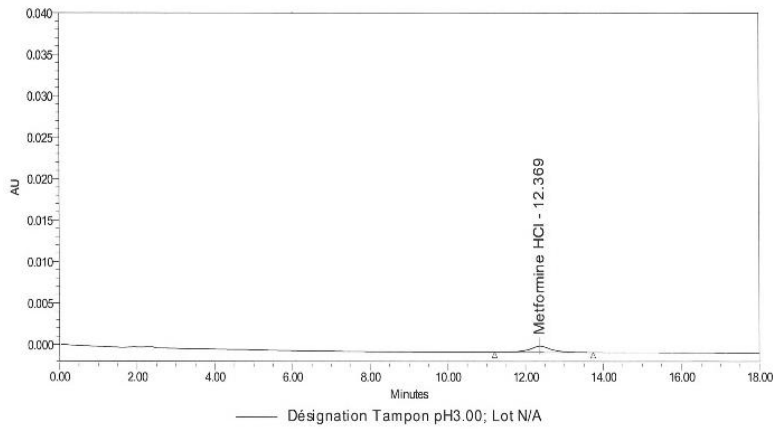
**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.370	50037	100.00	1296	171406	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.370	1.961671e+001	2.986728e+003	1.130911	

# Annexes

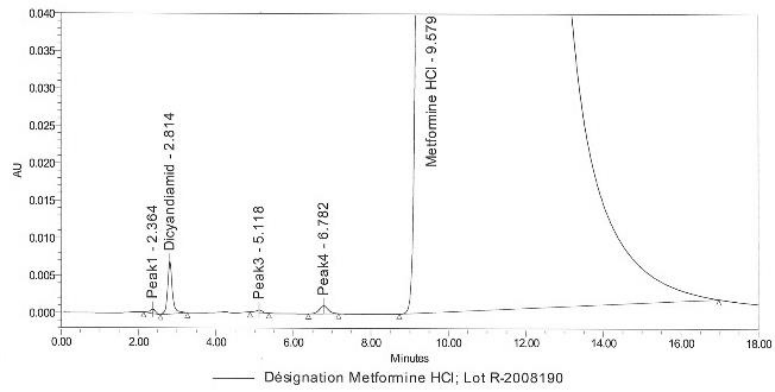


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.369	29478	100.00	747	171419	HPLC-061

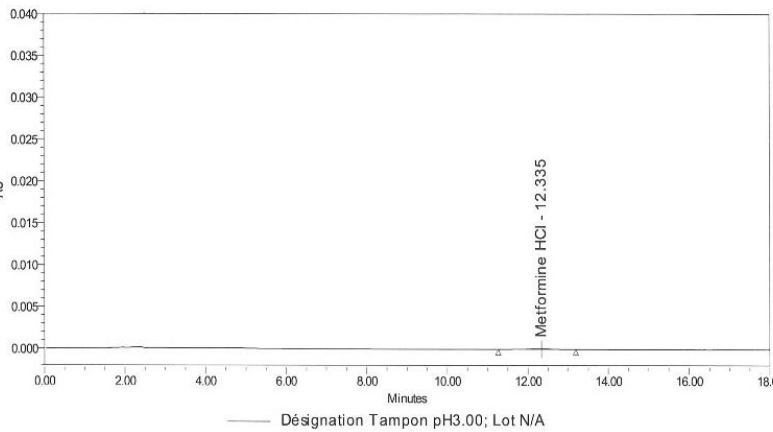
### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.369	1.961422e+001	2.835398e+003	1.035746	



### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.364	5583	0.00	567	171405	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.814	59468	0.02	7077	171405	HPLC-061
3 Peak3	5.118	4079	0.00	351	171405	HPLC-061
4 Peak4	6.782	16726	0.01	1053	171405	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.579	309208600	99.97	3065009	171405	HPLC-061

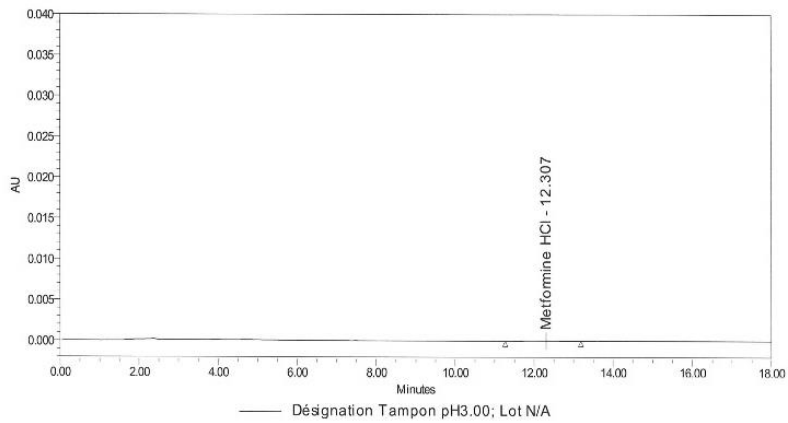


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.335	3989	100.00	86	171431	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.335	1.955887e+001	1.746103e+003	0.892141	



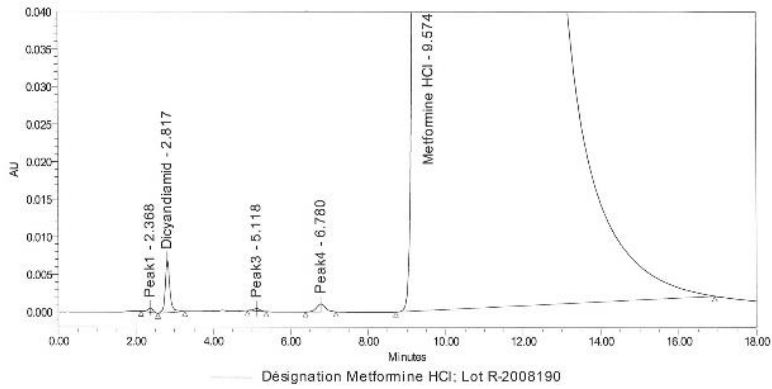
### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.307	2261	100.00	46	171432	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

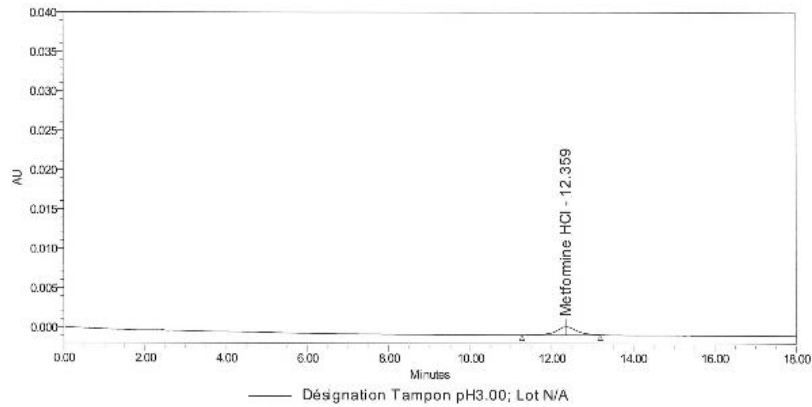
Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.307	1.951214e+001	1.418765e+003	0.888098	

# Annexes



### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.368	5583	0.00	567	171440	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.817	59008	0.02	7060	171440	HPLC-061
3 Peak3	5.118	4003	0.00	349	171440	HPLC-061
4 Peak4	6.780	16609	0.01	1049	171440	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.574	307387778	99.97	3055942	171440	HPLC-061

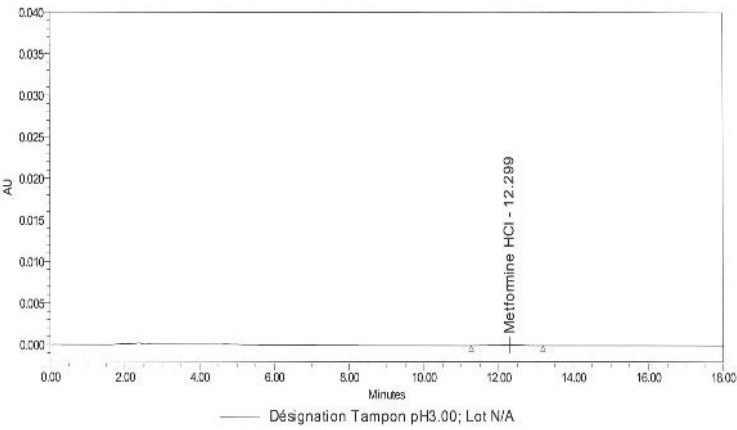


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.359	36641	100.00	1024	171441	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.359	1.959896e+001	3.141220e+003	0.957411	

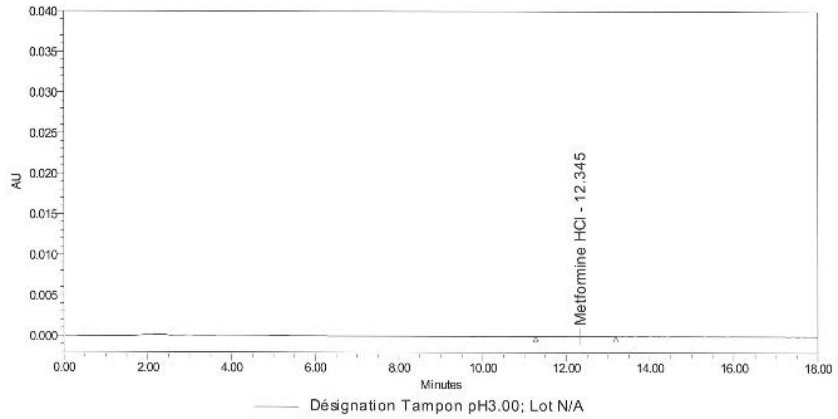


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.299	3552	100.00	76	171442	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.299	1.949899e+001	1.654714e+003	0.907243	



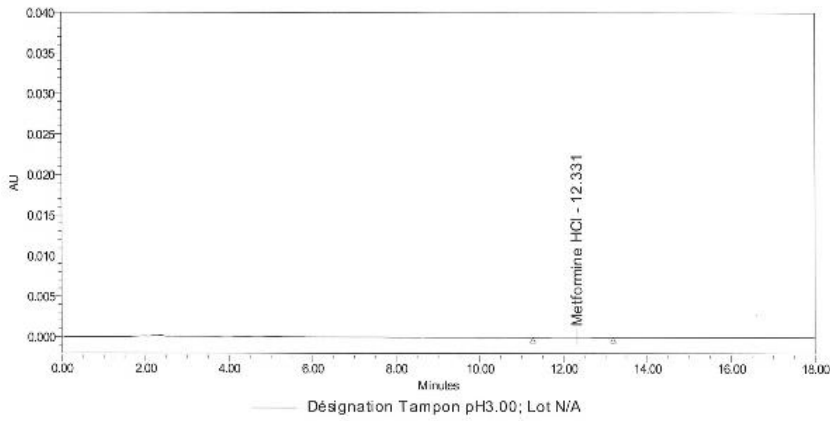
### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.345	1894	100.00	39	171443	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.345	1.957428e+001	1.624098e+003	0.859690	

# Annexes

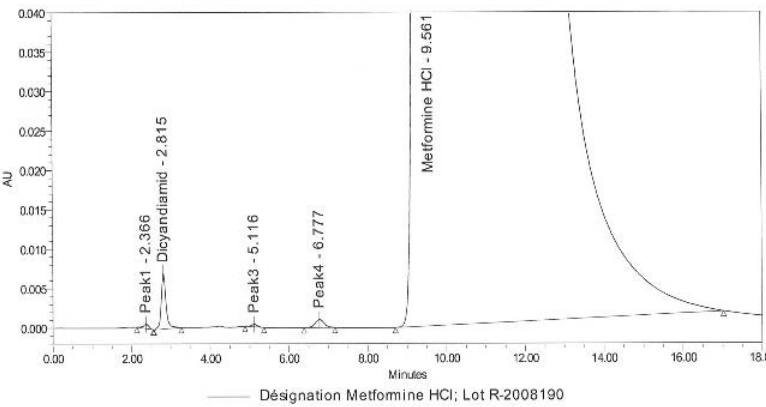


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.331	1198	100.00	24	171444	HPLC-061

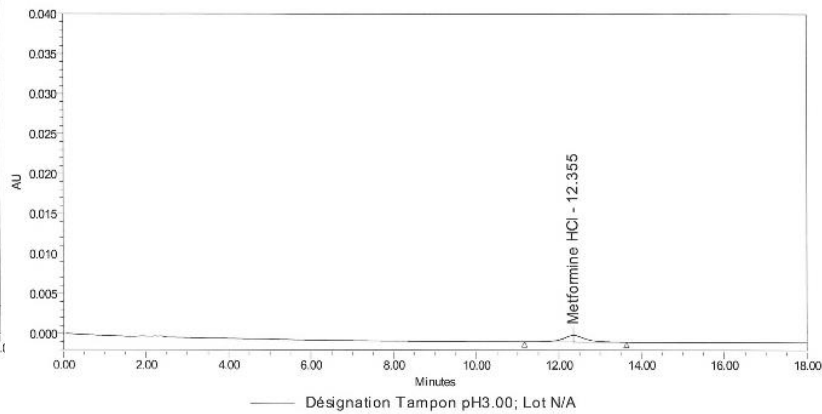
### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.331	1.955111e+001	1.285589e+003	0.847202	



### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.366	5414	0.00	560	171452	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.815	59232	0.02	7081	171452	HPLC-061
3 Peak3	5.116	4033	0.00	353	171452	HPLC-061
4 Peak4	6.777	16697	0.01	1053	171452	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.561	308923742	99.97	3041640	171452	HPLC-061



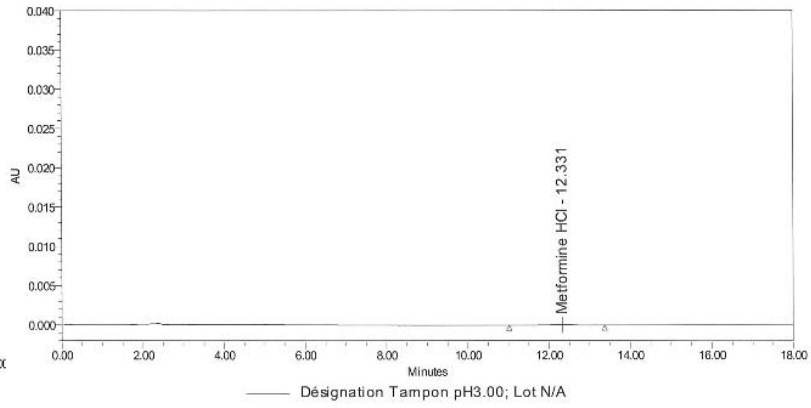
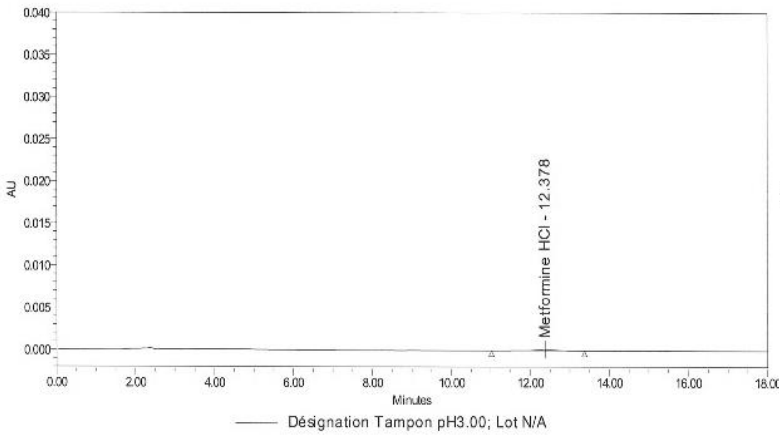
### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.355	32268	100.00	837	171456	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.355	1.959097e+001	2.953857e+003	1.067484	

# Annexes



### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.378	5138	100.00	130	171464	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

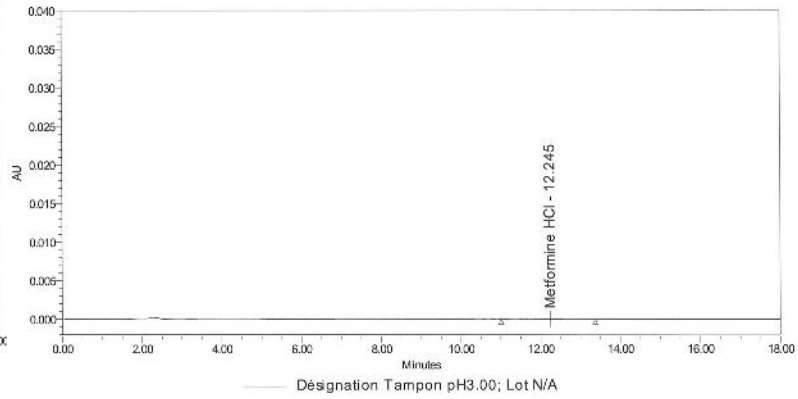
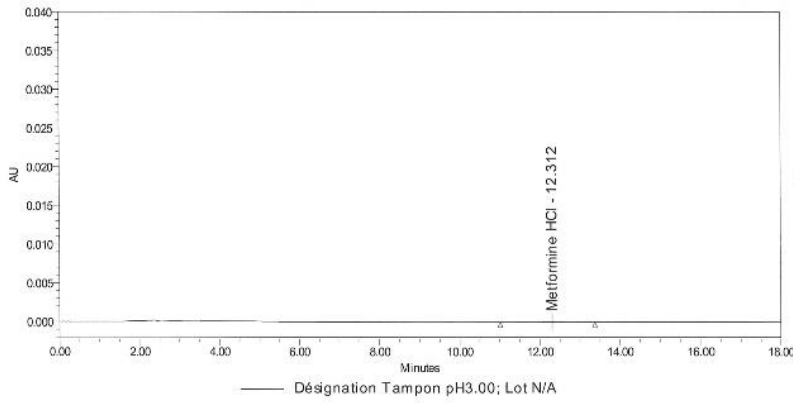
Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.378	1.963020e+001	3.029230e+003	0.871016	

### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.331	1716	100.00	40	171465	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.331	1.955143e+001	2.370462e+003	0.926190	



### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.312	1244	100.00	23	171466	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.312	1.952004e+001	1.381319e+003	0.861556	

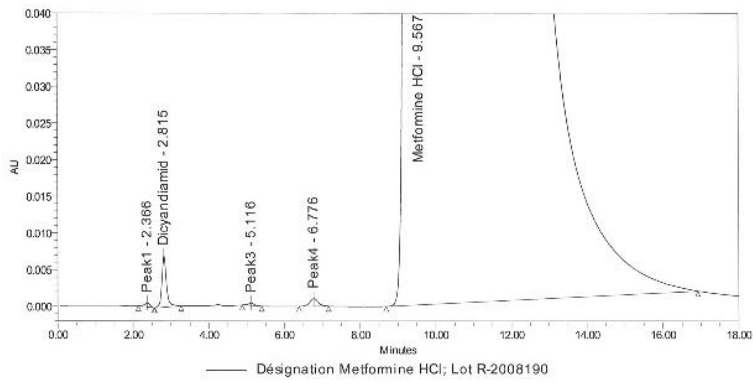
### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.245	428	100.00	10	171467	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

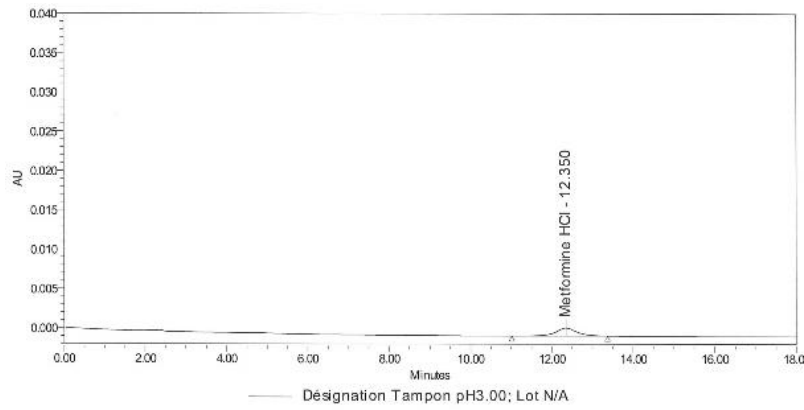
Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.245	1.940916e+001	2.706571e+003	1.947701	

# Annexes



### Peak Results

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Peak1	2.366	5436	0.00	564	171475	HPLC-061
2	Dicyandiamid	2.815	59080	0.02	7066	171475	HPLC-061
3	Peak3	5.116	4027	0.00	353	171475	HPLC-061
4	Peak4	6.776	16757	0.01	1054	171475	HPLC-061
5	Metformine HCl	9.567	306015393	99.97	3029146	171475	HPLC-061

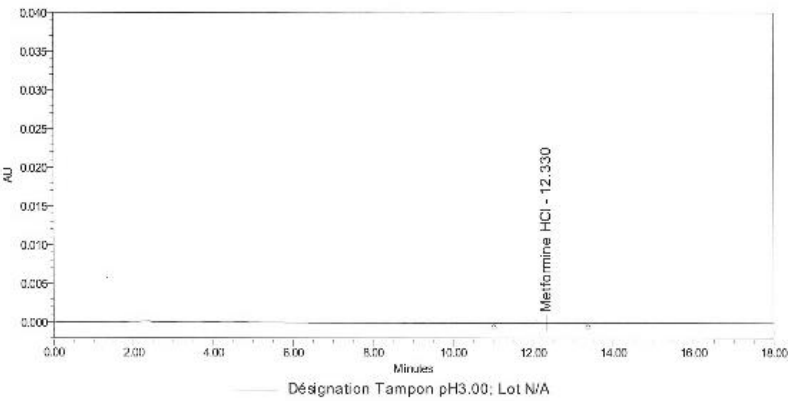


### Peak Results

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.350	37074	100.00	1004	171476	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.350	1.958272e+001	3.064597e+003	1.030917	

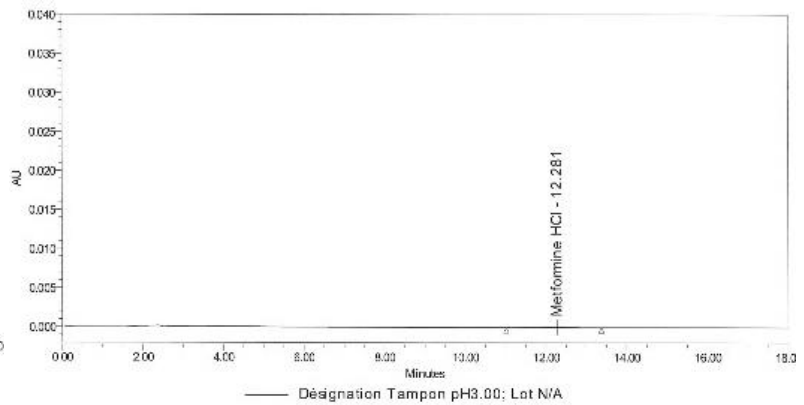


### Peak Results

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.330	3425	100.00	74	171477	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.330	1.955087e+001	2.124009e+003	0.878282	



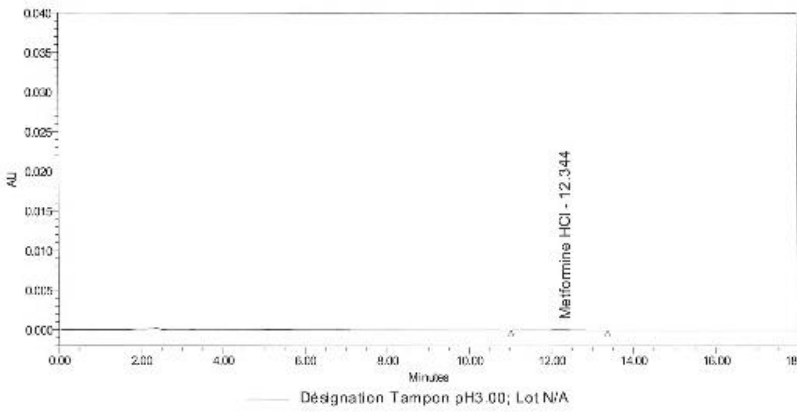
### Peak Results

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.281	2183	100.00	40	171478	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.281	1.946769e+001	1.375715e+003	1.016365	

# Annexes

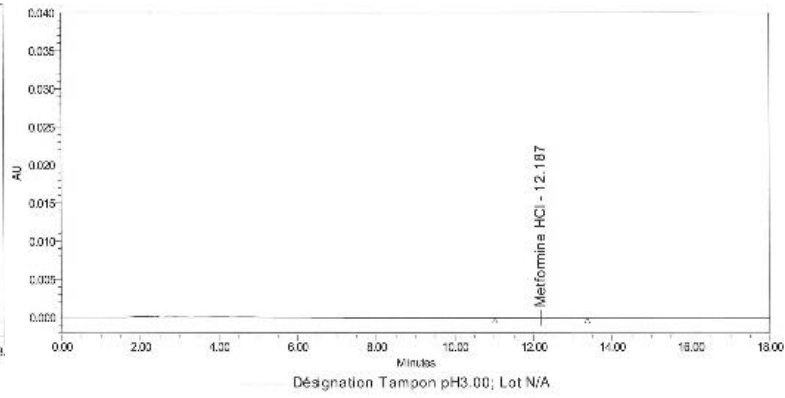


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.344	1144	100.00	20	171479	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.344	1.957330e+001	1.031395e+003	0.764743	

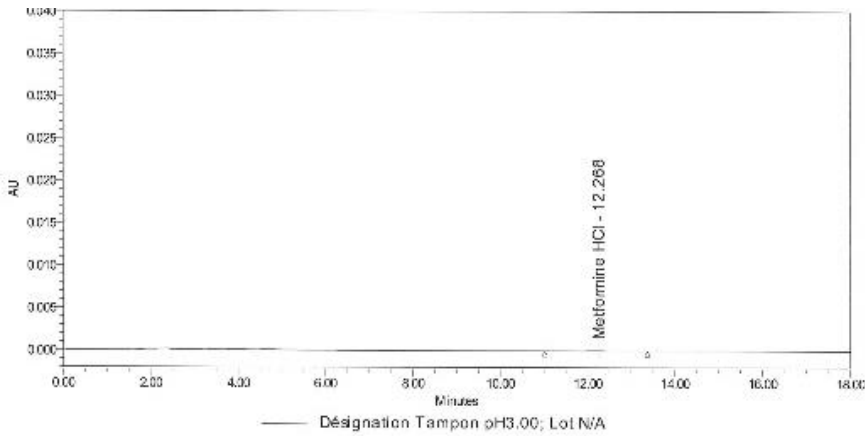


### Peak Results

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.187	501	100.00	11	171480	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.187	1.931250e+001	1.539836e+003	0.727254	



### Peak Results

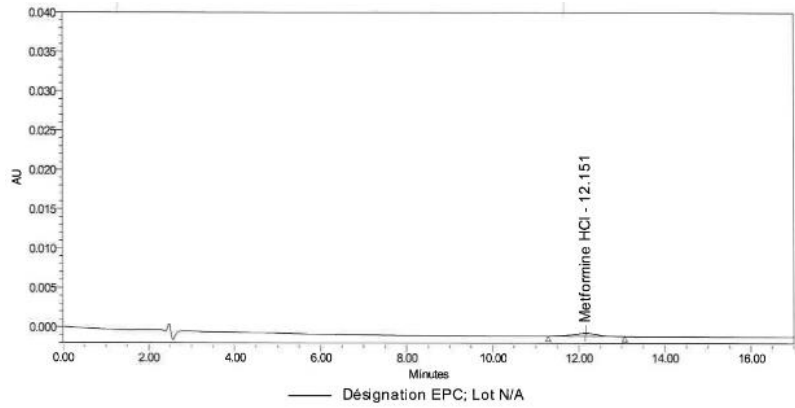
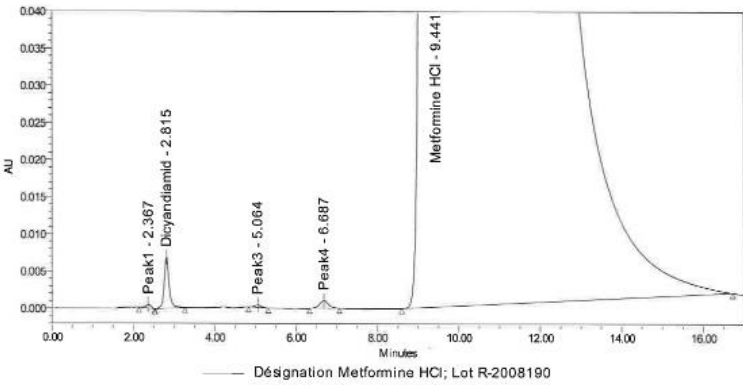
Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.268	397	100.00	8	171481	HPLC-061

### System Suitability Separation Results

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.268	1.944587e+001	6.226038e+002	0.672523	

# Annexes

## Annexe 3 : Résultats du test de la méthode de nettoyage avec de l'EPC (test 3)



**Peak Results**

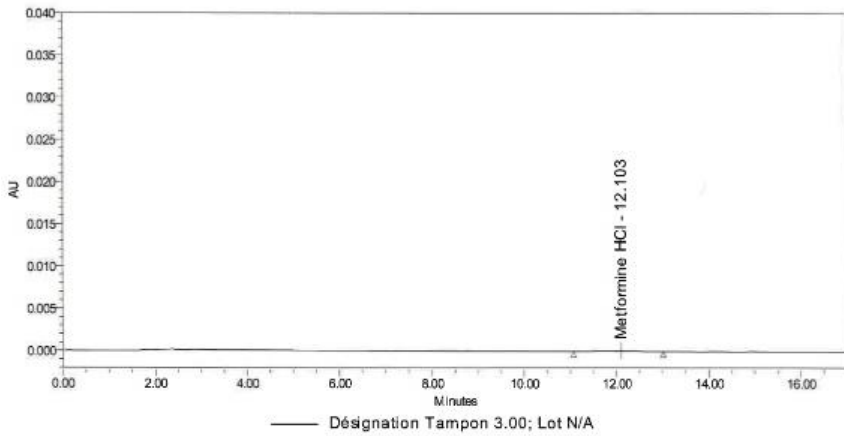
	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Peak1	2.367	4668	0.00	522	173123	HPLC-061
2	Dicyandiamid	2.815	57738	0.02	6882	173123	HPLC-061
3	Peak3	5.064	3755	0.00	328	173123	HPLC-061
4	Peak4	6.687	15938	0.01	1026	173123	HPLC-061
5	Metformine HCl	9.441	296060814	99.97	2916723	173123	HPLC-061

**Peak Results**

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.151	14891	100.00	391	173127	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.151	1.925185e+001	2.747299e+003	0.972083	



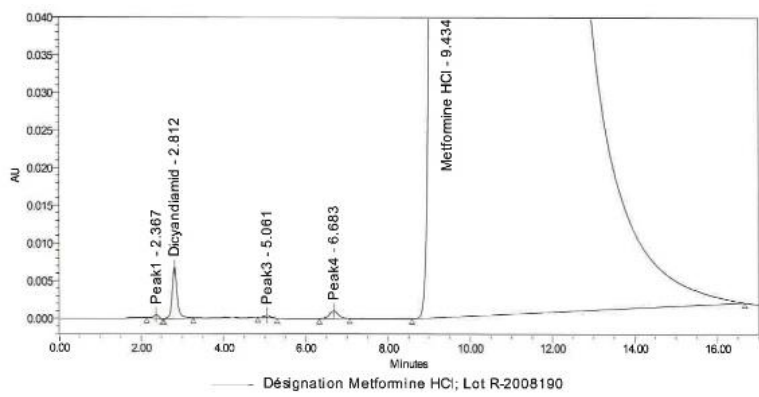
**Peak Results**

	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1	Metformine HCl	12.103	3692	100.00	79	173131	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

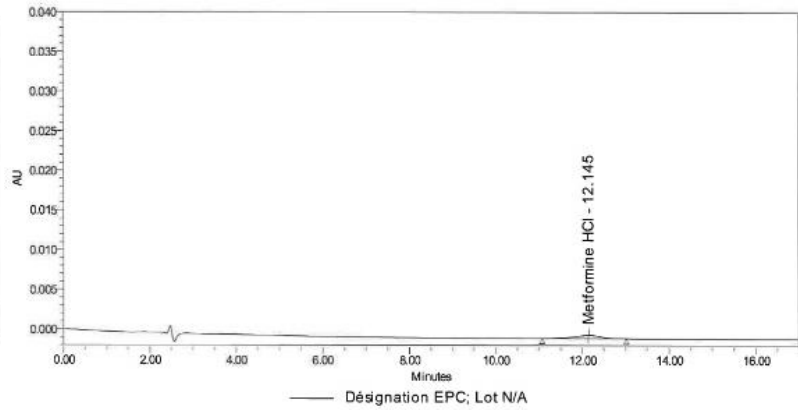
	Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1	Metformine HCl	12.103	1.917215e+001	1.758426e+003	0.899380	

# Annexes



**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.367	4503	0.00	509	173139	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.812	57403	0.02	6847	173139	HPLC-061
3 Peak3	5.061	3741	0.00	330	173139	HPLC-061
4 Peak4	6.683	15967	0.01	1026	173139	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.434	295549550	99.97	2914493	173139	HPLC-061

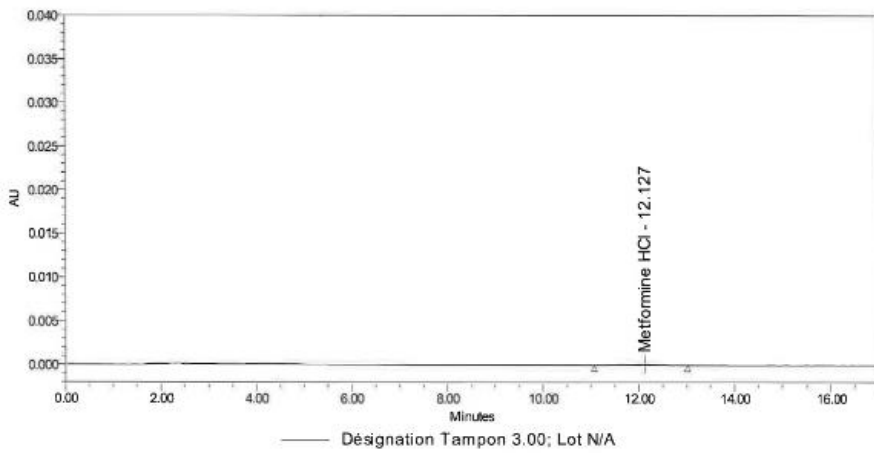


**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.145	16925	100.00	411	173140	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.145	1.924093e+001	2.521486e+003	0.894703	



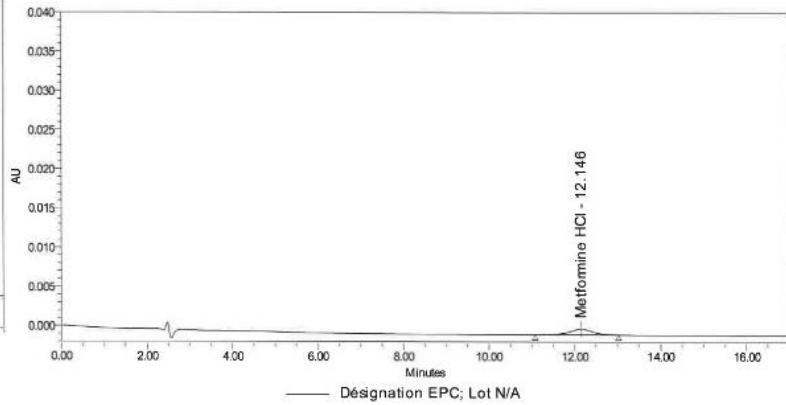
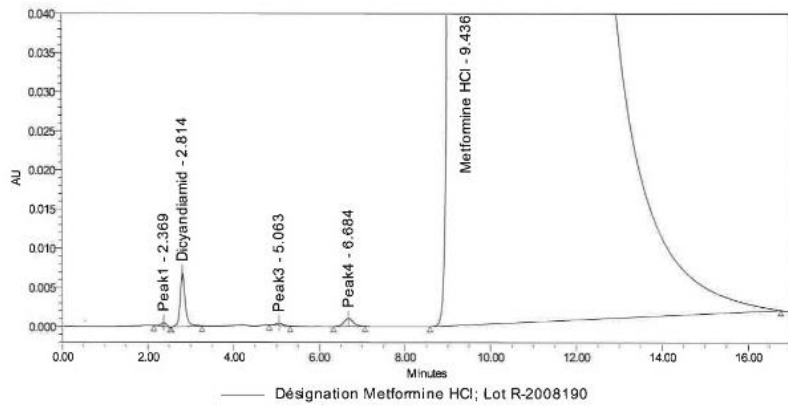
**Peak Results**

Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.127	5458	100.00	124	173141	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.127	1.921185e+001	2.131376e+003	0.851511	

# Annexes



**Peak Results**

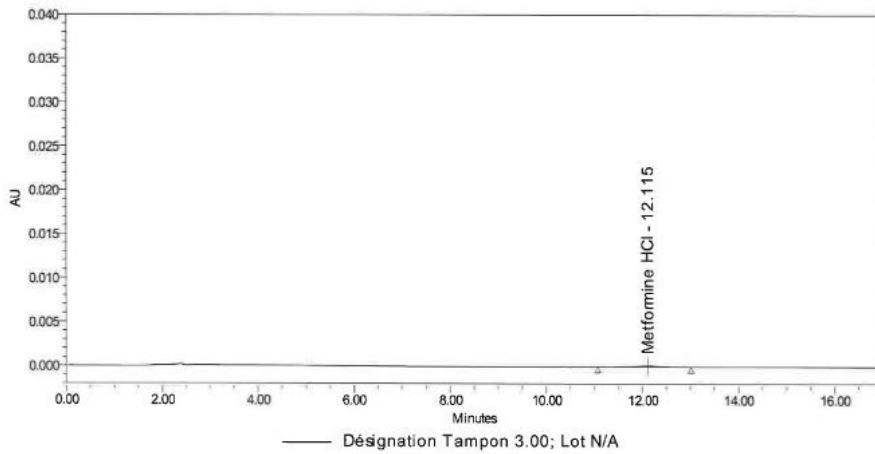
Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Peak1	2.369	4523	0.00	511	173149	HPLC-061
2 Dicyandiamid	2.814	57327	0.02	6864	173149	HPLC-061
3 Peak3	5.063	3805	0.00	334	173149	HPLC-061
4 Peak4	6.684	16053	0.01	1031	173149	HPLC-061
5 Metformine HCl	9.436	295260859	99.97	2912400	173149	HPLC-061

**Peak Results**

PeakName	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.146	28477	100.00	758	173150	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

PeakName	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.146	1.924368e+001	2.903751e+003	0.933903	



**Peak Results**

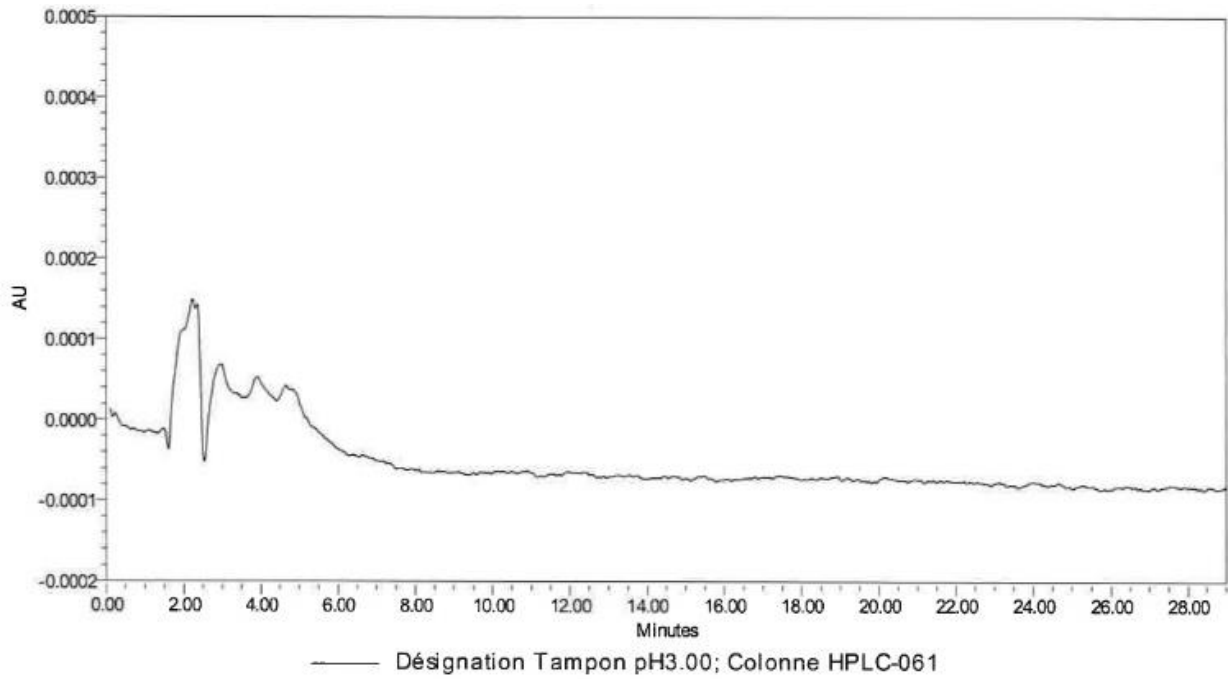
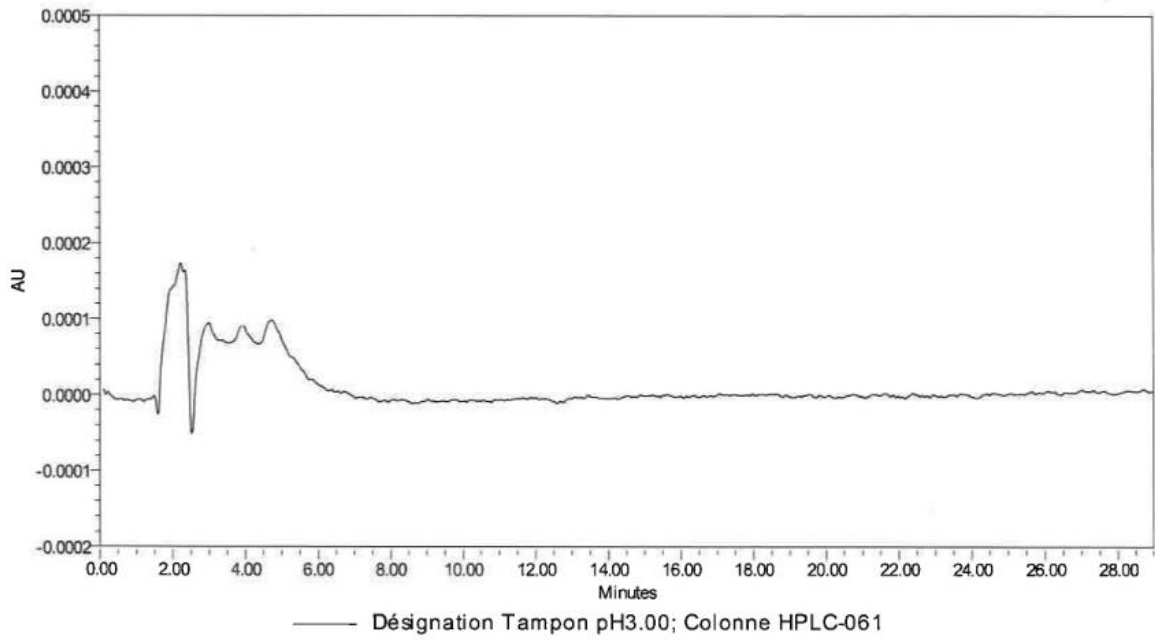
Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Result Id	Colonne
1 Metformine HCl	12.115	4958	100.00	108	173151	HPLC-061

**System Suitability Separation Results**

Peak Name	RT	K Prime	EP Plate Count	Symmetry Factor	Resolution
1 Metformine HCl	12.115	1.919218e+001	1.792134e+003	0.898397	

## Annexes

### Annexe 4 : Résultats du test du changement des solutions de needle wash et seal wash (test 4)



## Résumé

Ce travail réalisé au sein du laboratoire pharmaceutique Novo Nordisk a eu comme but d'évaluer et d'améliorer le processus de nettoyage de l'équipement HPLC appliqué aux tests de la metformine HCl, antidiabétique oral prescrit dans le traitement du diabète de type 2.

Des traces de metformine HCl étant détectées dans le blanc constitué de la phase mobile lors des analyses HPLC, la méthodologie A3 du lean management a été utilisée afin d'identifier l'origine de ces traces et proposer des solutions pour les éliminer.

Pour cela, divers tests ont été réalisés notamment le test du carryovers de l'équipement, l'augmentation du nombre de vials de blanc et le changement de solvant de nettoyage du needle wash (rinçage de l'aiguille) et du seal wash (rinçage des joints de piston).

L'ensemble des résultats obtenus ont mis en évidence l'efficacité du changement de solvant pour le needle wash et le seal wash dans l'élimination des traces de metformine HCl dans tous les blancs de la séquence d'analyse, démontrant ainsi une efficacité accrue et améliorant la fiabilité des résultats analytiques.

**Mots clés :** HPLC, metformine HCl, méthodologie A3, lean management

## Abstract

This work, carried out at the Novo Nordisk pharmaceutical laboratory, aimed to evaluate and improve the cleaning process of HPLC equipment used in the analysis of metformin HCl, an oral antidiabetic prescribed for the treatment of type 2 diabetes. Residual traces of metformin HCl were detected in the blank sample composed of the mobile phase during HPLC analyses. The A3 methodology from lean management was employed to identify the source of these traces and propose effective solutions for their elimination. Various tests were conducted, including equipment carryover testing, increasing the number of blank vials, and changing the cleaning solvent for the needle wash and seal wash. The results highlighted the efficacy of changing the solvent for needle wash and seal wash in completely eliminating traces of metformin HCl from all blanks in the analysis sequence. This demonstrated increased efficiency and improved the reliability of analytical results.

**Keywords:** HPLC, metformin HCl, A3 methodology, lean management.