

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



# **Mémoire de Master Professionnel**

En génie des procédés

Spécialité : Pharmacie industrielle

Thème :

**Validation d'un procédé de fabrication d'une  
forme sèche : Glucophage<sup>®</sup> 1000 mg**

**Présenté par :**

Fridi Nabil

**Encadreur universitaire :** Mme Ait Mesbah

**Maître de stage :** Dr Newfel Ouennouri

Année universitaire 2016/2017

## Remerciements

*Avant tout, je remercie le bon Dieu tout puissant de m'avoir donné la patience, le courage, la volonté et le savoir pour accomplir et réaliser ce modeste travail.*

*Arrivé au terme de la rédaction de ce mémoire, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui, par leur enseignement, leur soutien et leurs conseils m'ont aidé à sa réalisation.*

*Je tiens à témoigner ma reconnaissance, et ma gratitude à Madame **Ait Mesbah**, enseignante à l'Université de Blida 1, promotrice de ce mémoire pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à parfaire mon travail.*

*J'exprime humblement mes remerciements à Monsieur **Newfel Ouennouri**, responsable de transfert et validation chez Novapharm production de m'avoir proposé ce thème et m'avoir toujours porté aide et soutien.*

*Je désire remercier Madame **Hadj ZIANE**, professeur à l'université de Blida 1 et responsable de master Pharmacie industrielle de m'avoir aidé et soutenu dans ces deux années de master.*

*Je remercie toute l'équipe de production et de laboratoire de Novapharm production spécialement **Zakia Hachemi, Fateh Ouadada, Ameer Saib et Amine Saadaoui**.*

*Enfin, au terme de ces remerciements, je tiens à remercier de manière sincère et spéciale, mes parents, mes sœurs, ainsi qu'à tous les membres de ma famille et tous mes amis pour leur soutien surtout **Zoheir, Amina, Mehdi et Chouaib***

# Table des matières

# Pages

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction générale

PRESENTATION DE L'ENTREPRISE .....	11
CHAPITRE I: GENERALITES .....	12
I.1 Médicaments .....	12
I.1.1 DEFINITION.....	12
I.1.2 COMPOSITION DU MEDICAMENT .....	12
I.1.3 ORIGINE DES MEDICAMENTS .....	12
I.1.4 DIFFERENTES FORMES PHARMACEUTIQUES .....	13
I.1.5 LES COMPRIMES.....	13
I.1.6 LES TYPES DES COMPRIMES .....	13
I.1.7 PROCEDES DE FABRICATION DES COMPRIMES .....	14
I.2 La qualité dans l'industrie pharmaceutique .....	14
I.2.1 NOTION DE QUALITE .....	14
I.2.2 NOTION D'ASSURANCE ET DE CONTROLE QUALITE .....	14
I.2.3 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION.....	15
I.3 Validation et réglementation .....	15
I.3.1 DEFINITION DE LA VALIDATION .....	15
I.3.2 HISTORIQUE DE LA VALIDATION .....	15
I.3.3 REGLEMENTATION EN MATIERE DE VALIDATION .....	16
I.4 Validation d'un procédé de fabrication .....	19
I.4.1 VALIDATION CONCOMITANTE .....	19
I.4.2 VALIDATION PROSPECTIVE .....	20
I.4.3 VALIDATION RETROSPECTIVE .....	22
I.4.4 MAITRISE DES CHANGEMENTS, REVUE PERIODIQUE DE LA QUALITE ET REVALIDATION	22
I.4.5 LES PRES REQUIS A LA VALIDATION .....	24
I.5 Etude de capabilité du procédé .....	25
I.6 Etude de stabilité .....	28

I.7	Généralités sur le Glucophage® 1000 mg comprimé pelliculé	29
I.7.1	FORME ET PRESENTATION .....	29
I.7.2	PRESENTATION DE LA METFORMINE .....	29
I.7.3	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA METFORMINE .....	29
I.7.4	CLASSE PHARMACO THERAPEUTIQUE .....	30
I.7.5	PHARMACOCINETIQUE .....	30
I.7.6	PHARMACODYNAMIE .....	31
I.7.7	INDICATIONS.....	32
CHAPITRE II :	VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DU GLUCOPHAGE 1000MG.....	33
II.1	Matériels	33
II.1.1	EQUIPEMENT DE FABRICATION .....	33
II.1.2	APPAREILS DE CONTROLE .....	34
II.1.3	MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT .....	34
II.2	Méthodes	35
II.2.1	DESCRIPTION DU PROCEDE DE FABRICATION .....	35
II.2.2	METHODES DE CONTROLE.....	37
II.2.3	PARAMETRES A VALIDER .....	38
II.2.4	ETUDE DE CAPABILITE .....	42
II.2.5	ETUDE DE STABILITE.....	42
II.3	Résultats et interprétations	42
II.3.1	RESULTAT DE CONTROLE AU COURS DE FABRICATION : .....	42
II.3.2	CONTROLE DE PRODUIT FINI : .....	47
II.3.3	RESULTATS D'ETUDE DE CAPABILITE DE PROCEDE .....	50
II.3.4	RESULTATS D'ETUDE DE STABILITE : .....	51
II.3.5	INTERPRETATION DES RESULTATS.....	52
	Conclusion	

<b>Liste des figures</b>	<b>Pages</b>
<b>Figure 1.1:</b> Différents procédés de fabrication des comprimés .....	13
<b>Figure 1.2 :</b> Les étapes du processus de validation .....	17
<b>Figure 1.3 :</b> Dispersion à six écart types.....	24
<b>Figure 1.4 :</b> Capabilité de deux procédés au regard de l'intervalle de tolérance et de la dispersion.....	25
<b>Figure 1.5 :</b> Capabilité de deux procédés au regard de leur centrage.....	26
<b>Figure 1.6 :</b> Formule développée de la Metformine.....	29
<b>Figure 2.1 :</b> Logigramme du procédé de fabrication.....	35
<b>Figure 2.2 :</b> Représentation graphique des résultats de test du taux d'humidité au cours de fabrication.....	42
<b>Figure 2.3 :</b> Représentation graphique de l'uniformité de mélange.....	42
<b>Figure 2.4 :</b> Représentation des résultats de l'analyse granulométrique.....	43
<b>Figure 2.5 :</b> Représentation graphique des résultats des tests de la masse moyenne....	43
<b>Figure 2.6 :</b> Représentation graphique des résultats des tests de la masse individuelle.	44
<b>Figure 2.7 :</b> Représentation graphique des résultats des tests de la dureté.....	45
<b>Figure 2.8 :</b> Représentation graphique des tests de friabilité.....	45
<b>Figure 2.9 :</b> Représentation graphique des résultats des tests de temps de délitement..	46
<b>Figure 2.10 :</b> Représentation graphique de profile de dissolution.....	48
<b>Figure 2.11 :</b> Rapport de capabilité du procédé pour le lot 1.....	49
<b>Figure 2.12 :</b> Rapport de capabilité du procédé pour le lot 2.....	en annexe
<b>Figure 2.13 :</b> Rapport de capabilité du procédé pour le lot 3 .....	en annexe
<b>Figure 2.13 :</b> Rapport de capabilité du procédé pour le lot 4.....	en annexe
<b>Figure 2.14 :</b> Rapport de capabilité du procédé pour le lot 5.....	en annexe
<b>Figure 2.15:</b> Rapport de capabilité du procédé pour le de lot 6.....	en annexe

## Liste des tableaux

## Pages

Tableau 1.1 : Plan directeur ou Plan d'un Programme de Validation de Procédé.....	20
Tableau 1.2 : La documentation liée à la validation.....	23
Tableau 1.3 : Classification des procédés selon le coefficient de capabilité.....	2
Tableau 2.1 : Les équipements de production .....	32
Tableau 2.2 : Les appareils de contrôle et les tests effectués.....	33
Tableau 2.3 : Formule qualitative de Glucophage 1000 mg.....	33
Tableau 2.4 : Articles de conditionnement.....	34
Tableau 2.5 : Les paramètres à valider et les contrôles à effectuer.....	38
Tableau 2.6 : Spécifications des contrôles en cours de fabrication.....	39
Tableau 2.7 : Spécifications des contrôles réalisés par le laboratoire de contrôle qualité.....	40
Tableau 2.8: Taux d'humidité au cours de fabrication des 6 lots.....	en annexe
Tableau 2.9: Uniformité de dosage de mélange final des 6 lots .....	en annexe
Tableau 2.10: Propriétés physique de mélange final des 6 lots.....	en annexe
Tableau 2.11: Résultats de test de la masse moyenne.....	en annexe
Tableau 2.12 : Résultats des tests de la masse individuelle.....	en annexe
Tableau 2.13: Résultats de test de la dureté sur les 6 lots.....	en annexe
Tableau 2.14: Résultats des tests de friabilité des 6 lots.....	en annexe
Tableau 2.15: Résultats des tests de temps de délitement des 6 lots.....	en annexe
Tableau 2.16: Profile de dissolution de lot 1.....	en annexe
Tableau 2.17 : Profile de dissolution de lot 2.....	en annexe
Tableau 2.18 : Profile de dissolution lot 3.....	en annexe
Tableau 2.19 : Profile de dissolution de lot 4.....	en annexe
Tableau 2.20 : Profile de dissolution de lot 5.....	en annexe
Tableau 2.21 : Profile de dissolution de lot 6.....	en annexe
Tableau 2.22 : Bulletin d'analyse de lot VGA001C.....	47

Tableau 2.23 : Bulletin de contrôle de lot VGA002C.....	en annexe
Tableau 2.24 : Bulletin d'analyse de lot VGA003C.....	en annexe
Tableau 2.25 : Bulletin d'analyse du lot VGA004C.....	en annexe
Tableau 2.26 : Bulletin d'analyse du lot VGA005C.....	en annexe
Tableau 2.27: Bulletin d'analyse du lot VGA006C.....	en annexe
Tableau 2.28 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA001C.....	50
Tableau 2.29 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA001C.....	en annexe
Tableau 2.30 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA001C.....	en annexe
Tableau 2.31 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA002C.....	en annexe
Tableau 2.32 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA002C.....	en annexe
Tableau 2.33 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA002C.....	en annexe
Tableau 2.34 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA003C.....	en annexe
Tableau 2.35 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA003C.....	en annexe
Tableau 2.36 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA003C.....	en annexe
Tableau 2.37 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA004C.....	en annexe
Tableau 2.38 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA004C.....	en annexe
Tableau 2.39 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA004C.....	en annexe
Tableau 2.40 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA005C.....	en annexe
Tableau 2.41 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA005C.....	en annexe
Tableau 2.42 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA005C.....	en annexe
Tableau 2.43 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA006C.....	en annexe
Tableau 2.44 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA006C.....	en annexe
Tableau 2.45 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA006C.....	en annexe

## Liste des abréviations

<b>PA</b>	Principe actif
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization
<b>BPF</b>	Bonne Pratique de Fabrication
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>cGMP</b>	(current) Good Manufacturing Practice
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>EMA</b>	European Medicinal Agency
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation
<b>CMC</b>	Comité de coordination
<b>AQ</b>	Assurance Qualité
<b>APR</b>	Revue Annuel Produit
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>IR</b>	Infra Rouge
<b>UV</b>	Ultra Violet
<b>MP</b>	Matière Première
<b>AC</b>	Article de conditionnement
<b>IPC</b>	In Process Control
<b>LCQ</b>	Laboratoire de Contrôle Qualité
<b>Ph.Eur</b>	Pharmacopée Européenne
<b>PF</b>	Produit Fini
<b>HR</b>	Humidité résiduelle
<b>UFC/g</b>	Unité formant colonie dans un gramme



## ملخص

إن عملية تطوير دواء حتى التسويق هي عملية طويلة تتضمن مراحل مهمة. للوصول الى هذه الغاية يجب التحقق من طريقة التصنيع. إن التحقق من صحة الطريقة يتيح إظهار قدرة العملية على تقديم دواء يجيب على المواصفات حتى على المدى الطويل. تتبع هذه العملية بروتوكول مفصل يتضمن جميع التعليمات والمواصفات التي سيتم تحليلها ومقارنتها هذه الدراسة تناولت كموضوع التحقق من عملية تصنيع غلوكوفاج 1000مغ حتى يتم تسجيل هذا الدواء وتسويقه بعد ذلك في السوق الوطنية.

## Résumé

La démarche pour le développement d'un médicament jusqu'à sa commercialisation est un long processus qui comporte plusieurs étapes importantes. Afin d'arriver à la finalité qui est la mise sur le marché, le procédé qui est déjà conçu, doit être validé. La validation est un moyen qui permet de démontrer la capacité d'un procédé à fournir à chaque fois des médicaments qui répondent aux spécifications préétablis même à long terme. Celle-ci est guidée par un protocole bien détaillé qui regroupe toutes les instructions et les spécifications avec lesquelles les résultats seront analysés et comparés. Ce mémoire porte sur l'étude de la démarche de validation pour le Glucophage 1000mg qui un antidiabétique oral afin de pouvoir enregistrer ce médicament et le commercialiser par la suite sur le marché national.

## Abstract

The approach of the development of a medicine until its marketing is a long process which contains several important stages. To arrive at the purpose which is the placing on the market, the process which is already designed, must be validated. The validation is a way which allows to demonstrate the capability of a process to supplied every time a medicine which answer the specifications pre-established even in the long term. This one is guided by a protocol detailed well which groups all the instructions and the specifications with which the result will be analyzed and compared. This thesis made the study of the approach of validation for Glucophage<sup>®</sup> 1000 mg which is an antidiabetic to validate the process, be able to record this medicine and market it afterward in the national market.

## Introduction générale

L'objectif de l'industrie pharmaceutique comme toute autre industrie est de produire et vendre, et comme dans le domaine des médicaments tout est soumis à des contraintes réglementaires, la commercialisation des produits pharmaceutiques nécessitent le passage par des étapes bien définies.

Pour assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, ces derniers doivent être testés sur leur qualité et stabilité. Et pour cela, les producteurs pharmaceutiques sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils maîtrisent tous les aspects critiques des opérations spécifiques de fabrication de ces médicaments. Pour ce faire, ils procèdent à la validation.

La validation est une démarche qui a pour objectif de prouver d'une façon documenté qu'un procédé de fabrication est capable de produire d'une manière répétées un médicament qui répond aux spécifications préétablis. Elle permet d'étudier la capabilité et la répétabilité du procédé tout en assurant la conformité du médicament.

Afin de pouvoir commercialiser tous les produits qui sont désignés dans le contrat qui lie Novapharm production et Merck, le laboratoire algérien est entrain de valider le procédé de fabrication d'un nouveau dosage de Glucophage® qui est le 1000 mg.

Ce travail présente le concept de la validation prospective d'un procédé de fabrication en industrie pharmaceutique en se basant sur l'analyse de chaque étape afin d'obtenir le statut validé et pouvoir enregistrer le médicament au niveau du ministère de la santé et le mettre sur le marché algérien.

## Présentation de l'entreprise

Novapharm est un laboratoire privé algérien fondé en 1995, situé dans la zone industrielle de Bouismail (40 km d'Alger) wilaya de Tipaza.

L'investissement de Novapharm dans le domaine pharmaceutique comprend une unité de production de différentes formes galéniques qui répond aux exigences les plus strictes en matière de qualité et au standard international de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), un laboratoire de recherche et développement ainsi qu'un laboratoire de contrôle qualité agréé par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) et par leur partenaires.

En 2014, le géant allemand de l'industrie pharmaceutique Merck (11 milliards d'euros de chiffres d'affaires) et Novapharm ont signé un accord pour faire une collaboration afin de produire des princeps en Algérie.

La production de leur co-entreprise « Nova-Merck » qui a démarré en 2015 est consacrée aux médicaments destinés au traitement du diabète dans premier temps et de l'hypertension artérielle dans un deuxième temps. L'usine produit di Glucophage® à des doses de 500, 850 et 1000 mg. Grace au partage des bonnes pratiques de fabrication, de transfert de technologie et de savoir-faire, la co-entreprise aura un impact positif sur la disponibilité des produits de Merck dans le marché algérien.

La capacité de cette co-entreprise est de 300 millions comprimés par an qui sera ensuite qui sera ensuite extensible à 500 millions par an.

## Chapitre I : Généralités

### I.1 Médicaments

#### I.1.1 Définition [1]

L'article L115 du code de la santé publique définit un médicament comme étant un produit :

- ✓ préparé et présenté pour guérir ou prévenir les maladies ;
- ✓ administré en vue d'obtenir un diagnostic ;
- ✓ administré pour restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques de l'homme ou de l'animal.

#### I.1.2 Composition du médicament [2]

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est constitué d'un ou plusieurs principes actifs, de substances auxiliaires ou excipients et d'articles de conditionnements.

##### ➤ Principe actif

Un principe actif est par définition, une matière première qui, incorporée en petite quantité confère au médicament son activité thérapeutique.

##### ➤ Excipients :

On définit un excipient, comme tout composant, autre que le principe actif qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. Inactif par lui-même sur la maladie, sa fonction est de faciliter l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif (P.A)

Sa principale qualité est son inertie :

- Vis-à-vis du principe actif.
- Vis-à-vis du conditionnement primaire.
- Vis-à-vis de l'organisme.

#### I.1.3 Origine des médicaments [2]

Les médicaments proviennent de diverses origines :

- Végétale (plante),
- Animale (tissus humains ou animaux),
- Microbiologique (vaccins),
- Minérale,

- Biotechnologique (génie génétique),
- Synthétique pour la grande majorité des matières premières.

#### **I.1.4 Différentes formes pharmaceutiques**

On distingue trois formes pharmaceutiques :

- Formes liquides : suspensions, sirops, solutions...etc.
- Formes semi-solides : émulsions, crèmes, gels, pommades, suppositoires...etc.
- Formes sèches : comprimés, gélules, granulés...etc.

#### **I.1.5 Les comprimés [3]**

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les particules sont constituées du ou des principes actifs additionnés ou non d'excipients tels que diluants, liants, désagrégeant, lubrifiants, colorants, aromatisants et composés, pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif.

#### **I.1.6 Les types des comprimés [3]**

La pharmacopée distingue plusieurs catégories de comprimés oraux :

- Les comprimés non enrobés ;
- Les comprimés enrobés ;
- Les comprimés spéciaux : effervescents, solubles, dispersibles, à utiliser dans la cavité buccale, gastrorésistants, à libération modifiée.

### I.1.7 Procédés de fabrication des comprimés [4]

Les comprimés peuvent être obtenus par plusieurs procédés (voir figure 1)

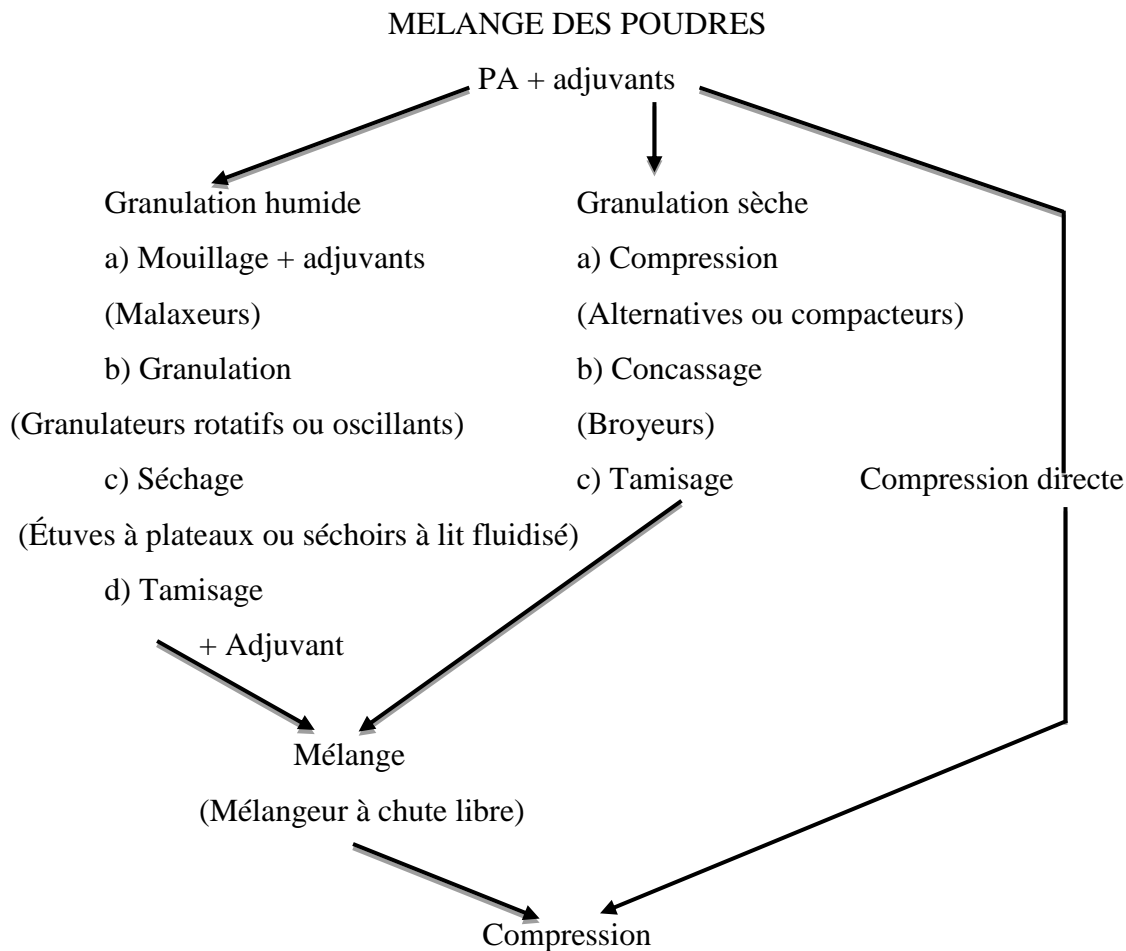


Figure 1.1: Différents procédés de fabrication des comprimés

## I.2 La qualité dans l'industrie pharmaceutique

### I.2.1 Notion de qualité [5]

La qualité telle que définie par l'ISO correspond à : « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les exigences spécifiées. »

### I.2.2 Notion d'assurance et de contrôle qualité [2]

L'assurance qualité est définie comme la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise. Il faut donc la distinguer du contrôle qualité :

- Le contrôle qualité se traduit par la succession de contrôles tout au long de la fabrication.
- L'assurance qualité comprend le contrôle de la qualité mais apporte en plus des mesures et des dispositions d'organisation qui, mises en place systématiquement sous forme de procédures écrites et de documents de suivi, permettent de maîtriser la qualité et d'assurer la traçabilité du produit.

### **I.2.3 Bonnes pratiques de fabrication**

Les BPF correspondent à un texte de référence pour le producteur. Il constitue un des éléments de l'assurance de la qualité et garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

## **I.3 Validation et réglementation**

### **I.3.1 Définition de la validation [6]**

La FDA a proposé des directives avec la définition suivante pour la validation de processus :

La validation de processus établit la preuve documentée, qui fournit un haut degré d'assurance, qu'un processus spécifique produira systématiquement un produit respectant les spécifications et caractéristiques de qualité prédéterminées.

### **I.3.2 Historique de la validation [7]**

Avant le début des années 1960, les industries pharmaceutiques n'étaient pas obligées de prouver la sécurité de leurs médicaments.

Avant 1962, les écarts aux spécifications étaient démontrés en prélevant des échantillons sur le produit fini et en les analysants.

En 1962, aux Etats-Unis, l'amendement de Kefauver-Harris (respectivement sénateur et procureur) exige des fabricants de médicaments de démontrer l'efficacité, la sécurité de leurs produits, et de déclarer leur effets indésirables à la FDA.

C'est en 1963 que les premiers règlements cGMP, basés sur les directives de contrôle ont été publiés et devenus effectifs

En 1978, l'expression « procédé de fabrication validé » a été définie dans « Drug Process Inspections Compliance Program » un programme exigeant la conduite d'un échantillonnage massif et d'essais sur les lots fabriqués.

En 1987, une directive sur les principes généraux de validation de procédé a été émise pour les industries pharmaceutiques (U.S FDA, 1987), cette directive a été mise à jour (U.S FDA, 2011).

En 1989, première édition du guide européen GMP : il remplace toutes les directives nationales dans l'union européenne.

En Europe 2001, l'annexe 15 du guide GMP intitulé « Qualification et Validation » (Commission Européenne 2001) et la « Note for Guidance on Process Validation » (EMA, 2001).

En 2011, une nouvelle directive a apparue « Nouvelle Directive Process Validation : General Principles and Practices ».

### **I.3.3 Réglementation en matière de validation**

Les opérations de production pharmaceutique doivent suivre des instructions et des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits répondant aux exigences du dossier d'AMM et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité passe par la validation de procédé de fabrication qui permet d'évaluer méthodiquement les facteurs qui ont une incidence sur le produit fini.

Les recommandations et les concepts exposés dans les directives décrites ci-dessous peuvent être appliqués à l'usage des fabricants de produits pharmaceutiques et fournissent une base pour la construction d'une approche complète sur la validation :

#### **I.3.3.1 GMP européenne**

##### **- Chapitre 5 « Production » [8]**

Dans ce chapitre, il y a quatre recommandations qui font référence à la validation:

- Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.



- Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.
- Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.
- Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

- **Ligne directrice 15 « Qualification et Validation » [8]**

Cette annexe décrit les principes généraux de la qualification et de la validation. Elle décrit la documentation à mettre en œuvre pour toute planification de validation, et donne les définitions des validations existantes. Elle rappelle que les industriels doivent démontrer leur maîtrise des aspects critiques des opérations spécifiques. Une évaluation de la qualification ou la validation doit être effectuée pour vérifier leur bon déroulement:

- Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation.
- La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
- Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.
- Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

**I.3.3.2 GMP américaine [9]**

Aux états unis, les GMP sont régies par le code of Federal Regulations, Title 21, part 211 (FDA, 2010). Il est constitué de 11 chapitres généraux, similaires à ceux décrits

dans le guide européen. Ce guide ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé.

Suite à la demande de plusieurs industries pharmaceutiques à la FDA d'une directive spécifique pour connaître les obligations de ces derniers pour assurer la conformité du médicament avec les exigences de la validation de procédé, la FDA a émis une directive intitulée « Guideline on General Principles of Process Validation, 1987 Guideline » sur les principes des procédures qui doivent être suivis lors de la validation. La surveillance réglementaire a permis à la FDA d'acquérir plus d'expérience sur la validation, et de mettre à jour des recommandations en matière de validation « Process Validation : General Principles and practices, 2011 Guideline ».

Cette directive a décrit les activités de la validation d'un procédé de fabrication pharmaceutique en trois étapes englobant tout le cycle de vie du produit :

- **Etape 1 Conception du procédé** : pour définir le procédé de routine selon l'expérience acquise pendant le développement et les changements d'échelle et établir une stratégie pour le contrôle du procédé.
- **Etape 2 Validation du procédé** : pour confirmer que le procédé est capable d'une fabrication de routine reproductible.
- **Etape 3 Vérification continue du procédé** : pour fournir l'assurance continue que le procédé est sous contrôle pendant la production de routine par des procédures qualité et une amélioration continue.

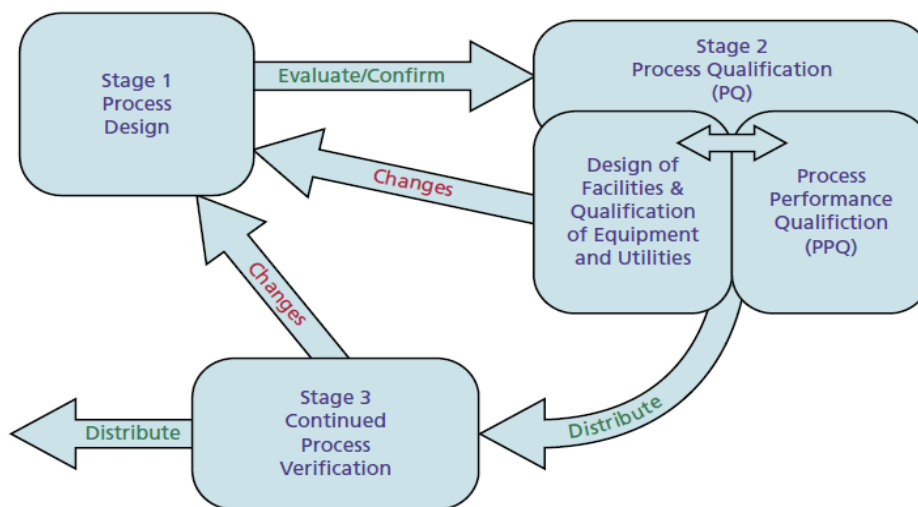


Figure 1.2 : Les étapes du processus de validation [10]

### **I.3.3.3 Agences européennes des médicaments**

- Directive de 2001

Cette directive tend à systématiser les données devant être incluses dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Néanmoins, il est reconnu que toutes les données de validation ne sont pas toujours disponibles lors du dépôt du dossier : cette directive tend alors de lier les études de développement à l'échelle laboratoire et pilote, le développement de procédé et son optimisation, avec les données à l'échelle industrielle.

- Révision de 2010

Le but est de mettre à jour la directive vis-à-vis de l'utilisation des technologies actuelles et fait suite au développement des nouvelles directives ICH.

### **I.3.3.4 ICH**

L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use est le nom complet d'ICH. Cette harmonisation fut initiée la première fois dans les années 1980 et vise à développer un marché unique des produits pharmaceutiques. L'ICH fut officielle en Avril 1990 (International Conference on Harmonization, 2010).

La vision principale de l'ICH est de développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé applicable tout au long du cycle de vie, basé sur une approche intégrant la gestion du risque qualité et la science. Les documents élaborés ont été :

- Q8 : Développement pharmaceutique ;
- Q8R : Révision du développement pharmaceutique ;
- Q9 : Gestion du risque ;
- Q10 : Système qualité pharmaceutique

## **I.4 Validation d'un procédé de fabrication**

### **I.4.1 Validation concomitante [11]**

La validation concomitante repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions du

procédé et évaluées pour valider celui-ci. Il faut rédiger un protocole pour définir les informations à recueillir et à évaluer.

Cette méthode peut convenir aux fabricants établis depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication.

### **I.4.2 Validation prospective [12]**

Dans la validation prospective du procédé, un plan expérimental appelé le protocole de validation est exécuté (après l'achèvement des procès de qualification) avant que le processus ne soit mis dans l'utilisation commerciale. La plupart des efforts de validation exigent un certain degré d'expérimentation éventuelle pour produire des données de support de validation. Ce type particulier de validation de processus est normalement effectué en relation avec l'introduction de nouveaux produits de médicament et leurs procédés de fabrication.

Le programme de validation de processus formalisé ne devrait jamais être entrepris jusqu'à ce que les opérations et les procédures aient été complétées d'une manière satisfaisante:

- Les installations et l'équipement dans lequel la validation de procédé doit être conduite respectent des exigences CGMP (l'achèvement de qualification d'installation).
- Les opérateurs et le personnel surveillant qui fabriquera le lot (s) de validation a une compréhension du processus et ses exigences.
- La conception, la sélection et l'optimisation de la formule ont été complété.
- L'utilisation d'essais de qualification des lots pilotes-de-laboratoire a été complétée, dans lequel les pas de traitement critique et les variables ont été identifiés et le contrôle opérationnel provisionnel a fourni des limites pour chaque paramètre critique de test.
- Informations techniques détaillées sur le produit et la fabrication ont été fourni, y compris la preuve documentée de la stabilité du produit
- Finalement, au moins un essai à l'échelle pilote a été fait et démontré, que en transposant à l'échelle industrielle n'y avait pas d'écart significatif de la performance attendue du processus.

Les étapes et la chronologie exigées pour effectuer une attribution de validation de procédé sont décrites dans le tableau en dessous. L'objectif de la validation prospective

est de prouver ou démontrer que le processus marchera conformément à un plan directeur de validation ou un protocole préparé pour les essais à l'échelle pilote.

En pratique, d'habitude trois lots sont préparés pour des buts de validation

La stratégie choisie pour la validation de processus devrait être simple et directe.

Les facteurs suivants sont présentés pour la considération du lecteur:

- L'utilisation de beaucoup de composants différents devrait être incluse, c'est-à-dire, des PAs et des excipients majeurs.
- Les lots devraient être exécutés en succession et dans des jours et par des équipes différentes.
- Les lots devraient être fabriqués dans l'équipement et des installations désignées pour la production finale.
- Les variables critiques de procédé devraient être mises dans leurs gammes d'exploitation et ne devraient pas excéder leurs limites de contrôle supérieur et inférieur pendant l'opération de processus. Les résultats de production devraient être bien dans les spécifications de produit fini.
- La non-satisfaction des exigences du protocole de validation en ce qui concerne des entrées et des sorties de contrôle du procédé devrait être soumis à la revalidation après une analyse minutieuse de données de processus et la revue formel.

Objectif	Preuves ou démonstration que le processus fonctionne
Type de validation	Prospective, simultanée, rétrospective, revalidation
Type de processus	Produit chimique, pharmaceutique, automatisation, nettoyage
Définition de processus	Organigramme, équipement/composants, in-process, produit fini
Définition des résultats de processus	Activité, rendement, paramètres physiques
Définition de méthodes de contrôle	Méthode, instrumentation, calibrage, traçabilité, précision, exactitude
Analyse de processus	Les modules critiques et les variables définies par la capacité de processus conception et programme testant
Limites de contrôle des variables critiques	Défini par la capacité de processus conception et programme testant
Préparation de protocole de validation	Installations, équipement, processus, nombre de lots de validation, fréquence d'échantillonnage,
Organisation pour la validation	Méthode utilisée, critère de succès Responsabilité et autorité

Planification des lots de validation	Calendrier, disponibilité de matériel et disposition
Lots de validation	Surveillance, administration, documentation
Résultat de validation	Résumé de données, analyses et conclusions
Rapport final et recommandations	Processus validés, autres essais, plus de tests

Tableau 1.1 : Plan directeur ou Plan d'un Programme de Validation de Procédé [12]

### **I.4.3 Validation rétrospective [11]**

Si un produit est fabriqué depuis longtemps, mais s'il n'a pas été validé selon un protocole prospectif, la validation rétrospective peut, dans certains cas, remplacer la validation concomitante si celle-ci n'est pas une option réaliste (par exemple lorsqu'il y a l'équivalent de plusieurs années de production d'un vaccin en stock ou si l'établissement est passé à une autre production). On peut examiner et analyser le produit, la fabrication et les méthodes de test pour montrer l'uniformité et le caractère complet des méthodes et procédés. Cette forme de validation n'est en général pas reconnue pour plusieurs raisons : l'absence de protocoles de validation indique habituellement un manque de documentation et les données ne sont consignées que sous la forme accepté/rejeté, ce qui empêche les analyses statistiques, celles-ci requérant des données numériques. De plus, les analyses rétrospectives ne peuvent être faites que sur un système, un élément du matériel ou un procédé qui n'a jamais été révisé, réparé ou modifié. Il en résulte donc qu'à moins d'avoir une bonne documentation sur les interventions pratiquées, on ne peut pas connaître la période couverte par l'analyse rétrospective. Ce point s'applique également à des modifications qui, sur le moment, ont pu paraître mineures, mais sans évaluation de l'AQ ni plan directeur des validations, les effets éventuels de ces changements n'ont pas été analysés spécifiquement.

Pour les tests analytiques, il est possible de faire une analyse rétrospective des valeurs des étalons ou des témoins pour de nombreux essais si les numéros de lots, les modifications éventuelles des paramètres du test, des techniciens ou du matériel ont été bien documentés. Si les données sont disponibles, la validation rétrospective d'un essai analytique est possible.

### **I.4.4 Maîtrise des changements, revue périodique de la qualité et revalidation**

#### **I.4.4.1 Maîtrise des changements [13]**

La maîtrise des changements est un " système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou

effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure."

Le Change Control est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit.

En effet, avant toute mise en place, le changement portant sur la fabrication, le conditionnement, les articles de conditionnement, le contrôle, le stockage de tout produit fabriqué et contrôlé sur le site, doit être évalué et autorisé.

### **I.4.4.2 La revue annuelle des produits [14]**

La revue annuelle des produits (APR) représente le bilan de tous les événements survenus pour un produit fini ayant une autorisation de mise sur le marché, tout au long des différents étapes de fabrication et au cours d'une période déterminée.

Cette revue doit être conduite avec l'objectif de :

- Vérifier la conformité et la robustesse des procédés de production
- Contrôle des spécifications des matières premières et produit fini
- Mettre en évidence les dérives
- Identifier les mesures correctives ou préventives à mettre en œuvre, ainsi les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire en vue d'améliorer la qualité du produit.

A chaque début d'année, un programme d'APR est établi par l'assurance qualité en tenant compte des résultats de la revue précédente. Les produits, les lots impactés par la revue et la date d'établissement seront fixés dans le programme.

En fonction de ce programme, des données sont collectées, des tendances sont établies et interprétées par les différents départements et transmises à l'assurance qualité pour compilation.

Tout process validé doit faire l'objet d'une évaluation périodique, qui doit être documentée, elle permet de vérifier que le process reste conforme à la validation initiale et qu'aucun changement majeur ne remet en cause sa validation.

### I.4.4.3 Revalidation [12]

Les conditions exigeant l'étude de revalidation et la documentation sont inscrites comme suit :

- Le changement d'un composant critique (se réfère d'habitude aux matières premières)
- Changement ou remplacement dans une pièce critique d'équipement modulaire
- Changement d'une installation et/ou d'une usine (d'habitude emplacement ou site)
- Augmentation ou diminution significative dans la taille de lot (d'habitude l'ordre de grandeur)
- Les lots séquentiels qui échouent à respecter les spécifications de processus et le produit

Quelques études de situations de requalification de performance peuvent être nécessaires avant d'entreprendre des missions de revalidation spécifiques.

Les directives de validation de processus de FDA se réfèrent à un système d'assurance qualité mis en place qui exige la revalidation quand il y a des changements significatifs.

### I.4.5 Les pré-requis à la validation

#### I.4.5.1 Documentation

Comme toute opération en industrie pharmaceutique qui doit être guidée par une documentation claire et détaillée, la validation a sa documentation spécifique qui concerne l'acheminement des étapes et la façon comment agir à chaque stade.

Le tableau 1.2 suivants rassemble les documents liés à la validation :

Documents	Rôle
Plan maître de validation	C'est un document qui couvre l'établissement dans son ensemble et décrit tout ce qui doit être validé ainsi que le moment de ces validations
Protocole de validation	Il décrit en détail une étude globale et planifiée pour examiner l'uniformité du fonctionnement d'un nouveau système ou une nouvelle méthode.
Instructions de fabrication	Ils représentent les instructions écrites détaillées pour les méthodes de routine, réalisées au cours de toute



	activité en relation avec la fabrication de produits pharmaceutiques.
--	-----------------------------------------------------------------------

Tableau 1.2 : La documentation liée à la validation

### I.5 Etude de capabilité du procédé [19, 20,21]

L'étude de capabilité permet de vérifier si un procédé est apte à produire les performances compatibles avec la qualité attendue. Pour un procédé, l'étude de capabilité compare l'intervalle de tolérance à la dispersion, c'est-à-dire la performance demandée à la performance réellement obtenue. Lors de l'étude d'un procédé, le terme capabilité désigne son aptitude.

L'intervalle de tolérance est défini par la distance comprise entre les tolérances supérieure et inférieure. Si les valeurs obtenues à partir des échantillons dépassent ces tolérances, les échantillons sont alors considérés comme non-conformes, partant la production correspondante. Cet intervalle théorique dans lequel le paramètre doit évoluer, est le plus souvent déterminé par le service de développement lors de la mise au point galénique et des études de faisabilité. Par exemple, l'intervalle de tolérance correspond aux normes figurant dans le dossier d'AMM.

Pour le paramètre étudié, la dispersion du procédé est définie par le calcul de son écart type. Dans le cas idéal, la distribution de ce paramètre suit une loi de Gauss centrée sur la valeur moyenne. De plus, l'écart type de ce paramètre est correctement maîtrisé. La dispersion à « six écarts types » ( $6\sigma$ ) correspond à l'intervalle contenant 99.73 % des valeurs du paramètre étudié. Autrement dit, la probabilité de trouver une valeur comprise entre plus ou moins trois écarts types est de 0.9973 soit 99.73 %.

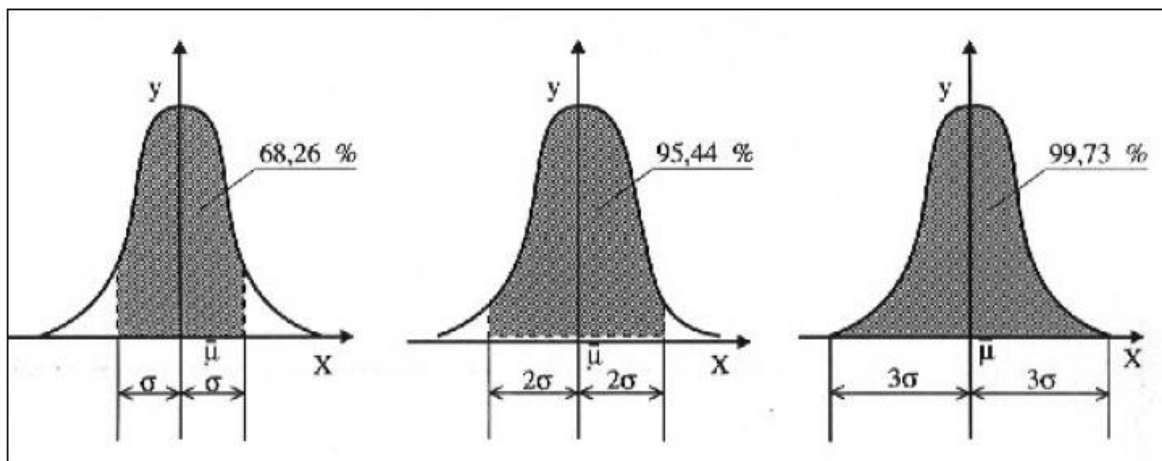


Figure 1.3 : Dispersion à six écarts types

Plus la dispersion du paramètre sera faible, plus l'écart type sera réduit et plus le risque de dépasser les tolérances seront faible ou si l'on préfère, plus l'écart type sera réduit, plus la production sera conforme.

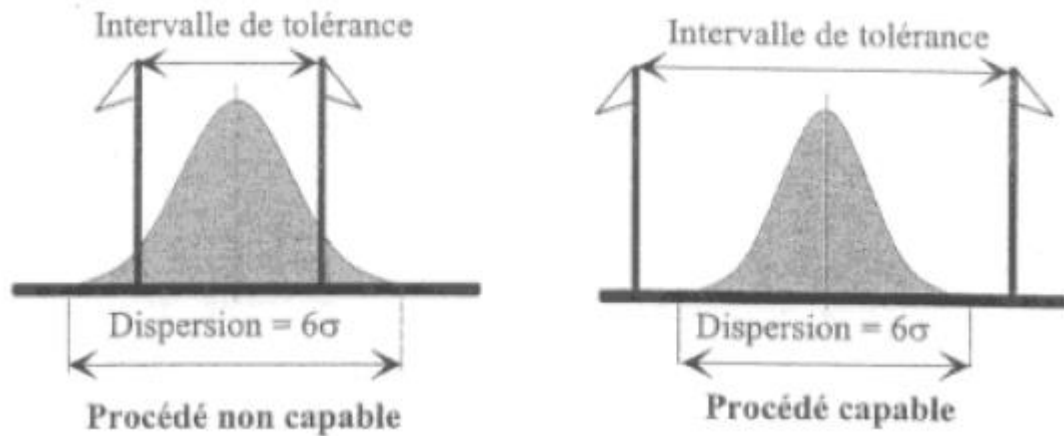


Figure 1.4 : Capacité de deux procédés au regard de l'intervalle de tolérance et de la dispersion

La figure met en évidence la différence entre un procédé non capable et un procédé capable :

- Le premier procédé présente une dispersion supérieure aux tolérances. Il en résulte un pourcentage certain de production non-conforme.
- Le second procédé est caractérisé par une dispersion qui ne dépasse pas les limites de l'intervalle de tolérance. Toute la production est conforme.

A partir de l'intervalle de tolérance et la dispersion, deux types de capacité sont étudiés :

- La capacité potentielle
- La capacité réelle
- **La capacité potentielle (Cp)**

La capacité potentielle (Cp) compare l'intervalle de tolérance (IT) des spécifications à la dispersion du procédé.

La formule permettant de calculer la capacité est la suivante :

$$C_p = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{\text{Dispersion}} = \frac{IT}{6\sigma}$$

L'interprétation des études de capabilité est résumée dans le tableau 1.3 ci-après :

$\frac{IT}{6\sigma}$	$C_p \leq 0,67$	$0,67 < C_p \leq 1,00$	$1,00 < C_p \leq 1,33$	$1,33 < C_p \leq 1,67$	$1,67 < C_p \leq 2,00$	$C_p > 2,00$
Cp	Très mauvaise	Mauvaise	Très moyenne	Moyenne	Bonne	Très bonne

Tableau 1.3 : Classification des procédés selon le coefficient de capabilité

Un procédé est apte ou « capable », lorsque sa dispersion ne dépasse pas 75 % de l'intervalle de tolérance soit Cp supérieur à 1,33.

- **La capabilité réelle (Cpk)**

La capabilité réelle permet de mesurer le centrage du procédé par rapport à la valeur cible attendue.

Pour caractériser la performance d'un procédé, le calcul de la capabilité potentielle n'est pas suffisant. En effet, l'étude de la capabilité potentielle ne reflète pas la tendance centrale du procédé, car deux procédés ayant une dispersion identique, peuvent se situer différemment au sein de l'intervalle de tolérance.

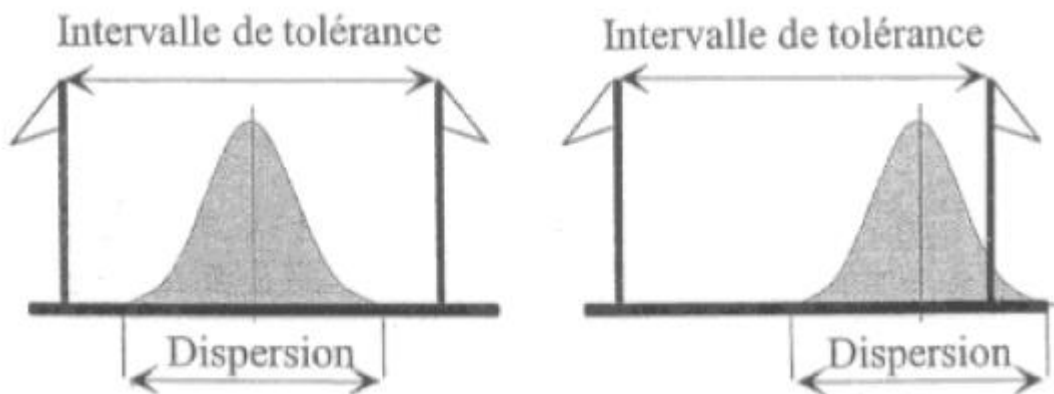


Figure 1.5 : Capabilité de deux procédés au regard de leur centrage

Le premier procédé est centré alors le second est décentré, cependant leurs capabilité potentielles sont comparable puisque leur dispersions sont identiques. Dans ces deux cas, le risque d'obtenir une production hors norme, c'est-à-dire en dehors les limites de tolérance, est différent. C'est pourquoi, il est nécessaire de mettre en place un autre indicateur, la capabilité réelle, notée Cpk, Tenant compte du centrage du procédé.

$$Cpk = \frac{\text{Distance (moyenne - limite la plus proche)}}{\frac{1}{2} \text{ de la dispersion}}$$

Lorsque les indicateurs Cp et Cpk sont identiques, le procédé est parfaitement centré sur la valeur cible.

## I.6 Etude de stabilité [18]

La stabilité est définie comme étant « l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimique, physique, microbiologique et biopharmaceutique dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité ».

### Objectif des essais de stabilité :

- Sur le PA :
  - Définir la stabilité intrinsèque de la molécule
  - Orienter le choix des méthodes d'analyses sur le PF
  - Déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage
- Sur le PF :
  - Identifier les produits de dégradation
  - Mettre en place des techniques analytiques permettant d'identifier et de quantifier ses produits de dégradation
  - Déterminer la durée de validité du médicament
  - Définir les conditions de conservation jusqu'à péremption ainsi qu'après ouverture du contenant pendant le stockage et en cours d'utilisation.

Après la fabrication de lots de validation, on soumet des échantillons de ces derniers à une étude de stabilité réelle et accélérée selon un protocole bien déterminé.

Cette étude consiste à mettre des prélèvements représentatifs des lots de validations dans une enceinte avec une température et humidité résiduelle contrôlée.

L'étude de stabilité est effectuée en :

- **Stabilité en temps Accéléré** : Les échantillons de produit fini à tester sont conservés dans une enceinte climatique à une température de  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  et à une humidité relative de  $75 \pm 5\%$  pendant 6 mois ( $T_0, T_3, T_6$ ).

- **Stabilité en temps Réel** : Les échantillons de produit fini à tester sont conservés dans une enceinte climatique à une température de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  et à une humidité relative de  $60 \pm 5\%$  pendant **36** mois ( $T_0, T_3, T_6, T_9, T_{12}, T_{18}, T_{24}, T_{36}$ ).

- **Stabilité en temps Intermédiaire** : Les échantillons de produit fini à tester sont Conservés dans une enceinte climatique à une température de  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  et à une humidité relative de  $65 \pm 5\%$  pendant **36** mois (T<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>9</sub>, T<sub>12</sub>, T<sub>18</sub>, T<sub>24</sub>, T<sub>36</sub>).

## **I.7 Généralités sur le Glucophage® 1000 mg comprimé pelliculé**

### **I.7.1 Forme et présentation**

Le Glucophage 1000 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé sécable blanc, ovale, biconvexe, avec une barre de cassure. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Il est présenté dans une boîte de 30 comprimés avec trois blisters.

### **I.7.2 Présentation de la metformine [15]**

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

### **I.7.3 Propriétés physico-chimiques de la Metformine**

- Formule brute :  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5$
- Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs.
- Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

- Forme moléculaire développée :

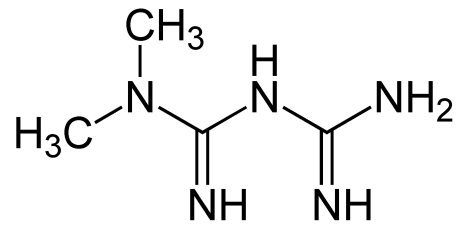


Figure 1.6 : Formule développée de la Metformine

- Nomenclature : Dimethylbiguanidine
- Poids moléculaire : 129.1636 g/mol

**I.7.4 Classe pharmaco thérapeutique :** Antidiabétiques oraux ; biguanides (code ATC : A10BA02). [16]

#### **I.7.5 Pharmacocinétique [16]**

##### **Absorption :**

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) est atteinte en 2,5 heures environ (T<sub>max</sub>). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou à 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C<sub>max</sub>) n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

**Distribution :**

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution.

**Métabolisme :**

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

**Élimination :**

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

**I.7.6 Pharmacodynamie [16]**

**Mécanisme d'action :**

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes : en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse ; au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ; enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

### **I.7.7 Indications [17]**

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez l'adulte, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.



## Chapitre II : Validation du procédé de fabrication du Glucophage 1000mg.

La validation du procédé de fabrication est une étape indispensable pour l'enregistrement d'un médicament au niveau du ministère de la santé et sa commercialisation. Elle consiste à fabriquer trois lots successifs avec des paramètres similaires et l'évaluation des résultats obtenus avec les spécifications.

Le dosage qui est déjà fabriqué est le Glucophage® 850 mg selon le contrat signé entre Novapharm et Merck Serono. Et cette fois le dosage qui sera fabriqué est le 1000 mg et prochainement le 500 mg.

Dans le cas du Glucophage 1000 mg, la validation est réalisée par rapport à deux fournisseurs de matière première du principe actif ce qui représente six lots. L'objectif étant d'apporter la preuve documentée que les locaux, les équipements, les conditions opératoires retenues conduisent de manière reproductible à un produit conforme aux spécifications retenues.

### II.1 Matériels

#### II.1.1 Equipement de fabrication

Tous les équipements utilisés dans le procédé de fabrication de Glucophage 1000 mg et qui sont regroupés dans le tableau 1.2 ci-dessous, sont qualifiés et le personnel qui réalise les opérations de fabrication est bien formé sur les procédures de mise en marche de chaque équipement.

Désignation des équipements	Opération
Hotte à flux laminaire	Pesée
Balance Ohaus	Pesée
Cuve de préparation de solution de mouillage Goavec	Préparation solution de mouillage
Mélangeur granulateur GEA	Granulation
Sécheur à lit d'air fluidisé GEA	Séchage
Calibreur Frewitt	Calibrage
Mélangeur Servolift	Mélange final
Presse à comprimés Fette 2200 i	Compression
Dépoussiéreur et détecteur de métaux	Dépoussiérage/détection des métaux
Cuve de préparation de solution de pelliculage	Préparation solution de pelliculage
Turbine de pelliculage OHARA FASTCOAT 60	Pelliculage
Blistereuse Marchesini MB 421	Conditionnement primaire
Encartonneuse CAMPMM	Conditionnement secondaire

Tableau 2.1: Les équipements de production

### II.1.2 Appareils de contrôle

Pour les appareils de contrôle, certains sont utilisés au niveau de la production dans le local de contrôle en cours de fabrication et d'autres au niveau de laboratoire de contrôle qualité. Le tableau 2.2 rassemble tous les appareils de contrôle.

Appareils de contrôle	Test
<b>Au niveau de local de contrôle en cours de fabrication</b>	
Balance Sartorius	Masse moyenne-masse individuelle
Friabilimètre Elctrolab	Friabilité
Duromètre Elctrolab	Dureté
Pieds à coulisse	Epaisseur
Dessiccateur Ohaus	Humidité résiduelle
Délitest Elctrolab	Test de désagrégation
Cloche à vide	Test d'étanchéité des blisters
<b>Au niveau de laboratoire de contrôle qualité</b>	
Balance	Masse moyenne, masse individuelle et test de sécabilité
Friabilimètre	Friabilité
Duromètre	Dureté
Pieds à coulisse	Epaisseur
Dessiccateur	Humidité résiduelle
Délitest	Test de désagrégation
Dissolutest	Test de dissolution
HPLC	Test des impuretés
UV	Dosage de la Metformine

Tableau 2.2: Appareils de contrôle et les tests effectués

### II.1.3 Matières premières et articles de conditionnement

Après la réception des matières premières et des articles de conditionnement dans le site, ils seront identifiés et mis en quarantaine jusqu'à la libération par le laboratoire de contrôle qualité.

- **MP :**

Composants	Fonction	Fournisseur
Metformine hydrochloride	Principe actif	Merck Calais (1) Merck Meyzieu (2)
Povidone	Liant	Alliance chimie Algérie/ BASF
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	Alsochem Algérie/ Peter Greeven
Opadry	Agent de pelliculage	DOWN Chemical/ Colorcon
Talc	Faciliter la glisse des comprimés pelliculés	Univar/ MP PHARMA France/ Luzenac
Eau purifiée	Solvant de mouillage et de pelliculage	

Tableau 2.3 : Formule qualitative de Glucophage 1000 mg

- AC :

Article de conditionnement	Fournisseur
Film d'aluminium Glucophage 1000 mg (20 µm)	PINTFA/ Helioflex
PVC transparent (250 µm)	PRINTFA/Helioflex
Etui Glucophage 1000 mg	LE BOUQUET

Tableau 2.4 : Articles de conditionnement

## II.2 Méthodes

### II.2.1 Description du procédé de fabrication

La fabrication ne peut démarrer que lorsque toutes les MP rentrant dans la composition de ce produit soient contrôlées et sont conformes aux exigences de la pharmacopée européenne.

Les trois lots de validation de Glucophage® 1000 mg doivent être fabriqués en succession avec des paramètres similaires.

La granulation d'un lot se fait en cinq fractions. Après le calibrage de chaque fraction, une quantité définie de lubrifiant est incorporée dans le contenant, donc l'ajout de l'excipient au mélange se fait dans le local de granulation.

Après la fin de calibrage de la dernière fraction et l'incorporation du lubrifiant, le contenant est transféré au local de mélange final qui sera réalisé dans le mélangeur.

Le mélange final est soumis à un contrôle d'humidité ; si le résultat est conforme, le contenant est transféré au local de compression pour réaliser cette opération à l'aide d'une presse à comprimer.

Après l'étape de compression, les comprimés nus sont transférés dans le local de pelliculage pour subir un pelliculage à l'aide d'une turbine de pelliculage à tambour perforé.

Le schéma représenté par la figure 2.1 résume toutes les étapes de procédé de fabrication du Glucophage® 1000mg :

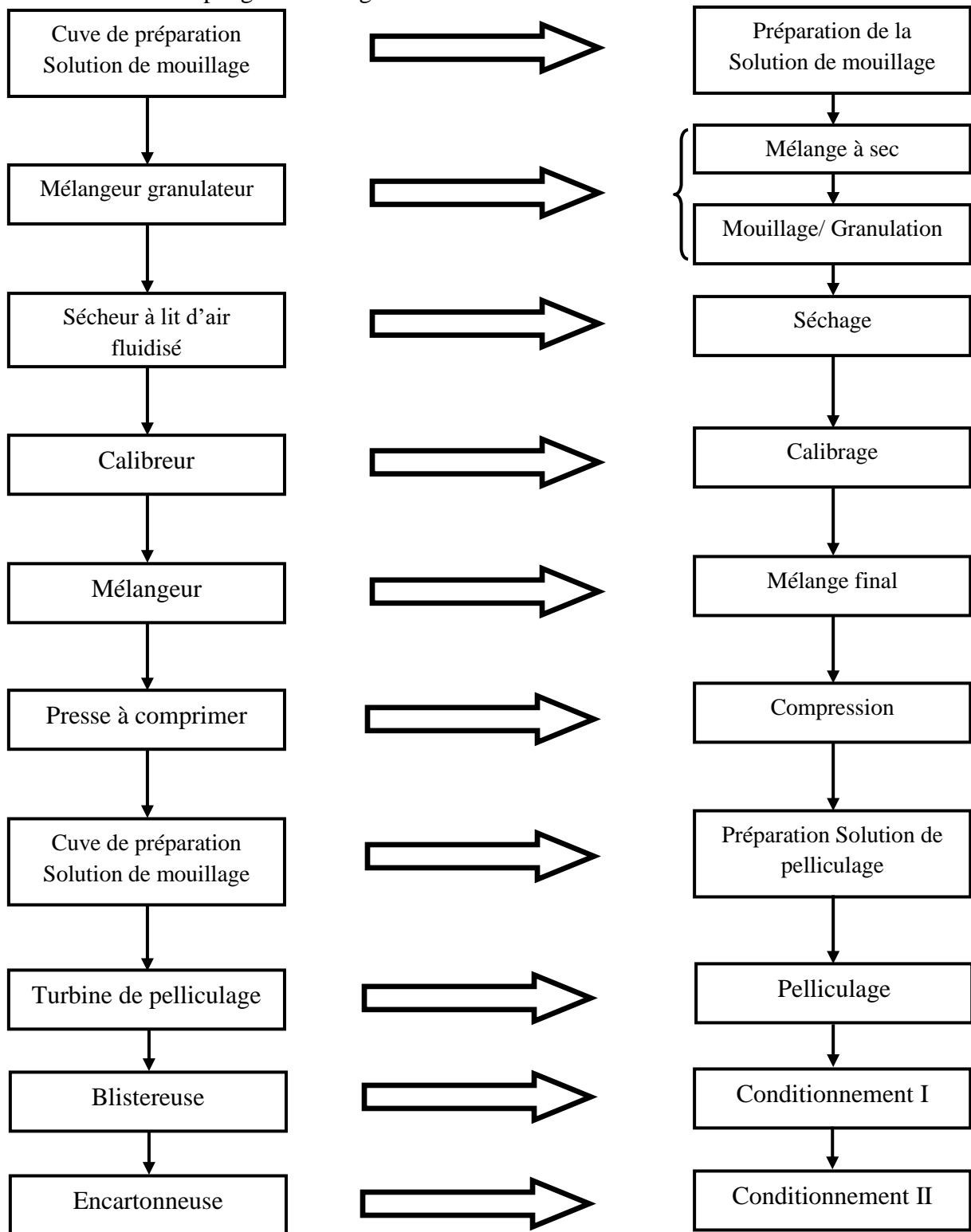


Figure 2.1 : Logigramme du procédé de fabrication

### II.2.2 Méthodes de contrôle

#### ➤ Contrôles effectués au local d'IPC :

##### - Contrôle d'humidité résiduelle :

Ce test est effectué sur un échantillon de grain après séchage et après le mélange final. Il consiste à déterminer le pourcentage d'humidité résiduelle dans 10 grammes de grain à l'aide d'un dessiccateur

##### - Contrôle d'aspect :

Ce contrôle consiste à évaluer visuellement l'aspect de 20 comprimés nus et pelliculés

##### - Contrôle de masse moyenne :

Ce contrôle consiste à peser 20 comprimés et déterminer la masse moyenne.

##### - Uniformité de masse :

Ce test consiste à peser 20 comprimés individuellement.

##### - Dureté :

La mesure de la dureté des comprimés renseigne sur la force nécessaire pour provoquer leur rupture. Ce test est réalisé sur un échantillon de 10 comprimés.

##### - Epaisseur :

Cet essai est réalisé à l'aide d'un pied à coulisse. Il est destiné à déterminer l'épaisseur des comprimés par mm.

##### - Désagrégation :

Ce test consiste à déterminer la durée nécessaire pour que les comprimés se délitent. Il est réalisé à l'aide d'un délitest à six tubes et dans chaque tube sera placé un comprimé. Les six tubes sont placés ensuite dans le vase cylindrique contenant l'eau à 37 °C. L'essai est satisfaisant si tous les comprimés se désagrègent au bout de 20 min.

##### - Friabilité :

Ce test permet d'évaluer sur le comprimé, soumis à des chocs mécaniques, si la surface est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou rupture. Il est réalisé sur dix comprimés.

#### ➤ Contrôles effectués au LCQ :

##### - Contrôle de l'aspect :

Ce contrôle consiste à évaluer visuellement l'aspect de 20 comprimés.

##### - Contrôle de la masse moyenne

Ce contrôle consiste à peser 20 comprimés et déterminer la masse moyenne.

- Uniformité de masse

Les comprimés doivent satisfaire le test d'uniformité de masse effectué comme spécifié dans la Ph.Eur Edition en vigueur 2.9.5

- Test de sécabilité :

Ce test s'effectue sur 15 comprimés on les divisant en deux à la main, en pesant chacun des 30 demi-comprimés individuellement et en calculant la masse moyenne. Les comprimés satisfont à l'essai si la masse individuelle de chaque demi-comprimé se situe au plus en dehors des limites 85 % et 115 % de la masse moyenne.

- Test de dissolution

Ce test est effectué sur 6 comprimés. Il est réalisé selon la Ph.Eur Edition en vigueur (2.9.3). Les échantillons sont analysés par spectrophotométrie UV.

- Test des impuretés :

L'essai des impuretés est réalisé par chromatographie liquide à haute pression, permettant la détection de Cyanoguanidine et autres impuretés (Mélamine, Monométhylbiguanide, Guanylmélamine et diméthylmélamine)

**II.2.3 Paramètres à valider**

La validation d'un procédé consiste à valider les paramètres de chaque étape du procédé de fabrication. Le tableau suivant regroupe les étapes et les paramètres à valider ainsi que les contrôles à effectuer.

<b>Étapes</b>	<b>Paramètres à valider</b>	<b>Contrôles</b>
Préparation de la solution de mouillage	Vitesse d'agitation Durée d'agitation Durée de repos	Aspect de la solution après repos
<b>Granulation</b>		
Broyage	Vitesse des pales	Aspect de la poudre
Granulation	Vitesse des pales Vitesse des couteaux	Aspect du granulé
Séchage	Température d'air d'entrée Durée de séchage Débit d'air	Humidité résiduelle Aspect du granulé sec
Calibrage	Taille de la grille Vitesse du calibreur Durée de calibrage	Humidité résiduelle
<b>Mélange final</b>		
Mélange final	Vitesse du mélangeur Durée de mélange	Humidité résiduelle Aspect du granulé
<b>Compression</b>		

Compression	Vitesse de la tourelle Vitesse de distributeur Hauteur de remplissage Hauteur de tranche de compression Hauteur de tranche de pré-compression Force de compression Force de pré-compression	Masse moyenne Masse individuelle Dureté Epaisseur Désagrégation Friabilité Aspect
Préparation solution de pelliculage	Vitesse d'agitation lors d'incorporation Durée d'incorporation Vitesse d'agitation après incorporation Durée d'agitation Durée de repos	Aspect de la solution après repos
<b>Pelliculage</b>		
Pelliculage	Débit d'air d'entrée Température d'air de soufflage Vitesse de rotation de la turbine Débit de pulvérisation Pression d'atomisation Pression d'angle de pulvérisation Différence de pression	Aspect Masse moyenne Dureté (à titre d'information)
Conditionnement	Température de thermoformage Température de thermo scellage Pression d'air pour thermo scellage Cadence mise en blister	Conditionnement I : Conformité du compostage Etanchéité des blisters Identité du film aluminium Aspect du scellage Qualité de la découpe Conditionnement II : Conformité du compostage étui Contrôle des notices Contrôle des blisters Contrôle des vignettes

Tableau 2.5 : Les paramètres à valider et les contrôles à effectuer

Prélèvements et contrôles

➤ **Contrôle :**

Après optimisation des paramètres du procédé de fabrication, les contrôles réalisés en cours de production sont résumés dans le tableau 2.6 :

Etapes	Paramètres à contrôler	Méthode de contrôle	Exigences
Broyage de la Metformine	Aspect de la poudre	Inspection visuelle	Poudre fine avec absence de motte
Granulation	Aspect du granulé	Inspection visuelle	Aspect visuel
Séchage	Taux d'humidité	IR à 85 °C, 10 g 5 min	Norme : 1.25-1.40 %
	Aspect du granulé	Inspection visuelle	Qualité du granulé conforme
Calibrage	Taux d'humidité	IR à 85 °C, 10g 5min	Norme : 1.25-1.40 %
Mélange final	Aspect	Inspection visuelle	Granulé blanc
	Taux d'humidité	IR à 85 °C, 10 g 5 min	Norme : 1.25-1.40 %
Compression	Aspect	Inspection visuelle	Comprimés blancs ovales,

			biconvexes, avec une barre de sécabilité sur chaque face et gravé « 1000 » sur une face
	Masse moyenne	Spécification du produit	1060 mg ± 2.5 % (1033.5-1086.5 mg)
	Uniformité de masse	Ph. Eur (2.9.5)	Maximum comprimé toléré 2/20 (±5 % de la masse moyenne) Aucun comprimé 0/20 (±10% de la masse moyenne)
	Dureté	Ph.Eur (2.9.5) et spécification du produit	[30-200] N
	Epaisseur	Spécification du produit	6.2 à 6.6 mm
	Friabilité	Ph.Eur (2.9.7)	≤ 1.0 %
	Désintégration	Spécification interne	≤ 30 minutes
Pelliculage	Aspect	Inspection visuelle	Comprimés blancs pelliculés ovales, Biconvexes avec une barre de sécabilité sur chaque face et gravés « 1000 » sur une face
	Masse moyenne	Après préchauffage Toutes les 15 min Après refroidissement	A titre d'information
	Dureté	Avant chargement Avant pulvérisation En fin de pelliculage	A titre d'information
	Prise de masse des comprimés	Après préchauffage Toutes les 15 min Après refroidissement	A titre d'information Doit être proche de la quantité théorique qui est 21 mg par comprimés

Tableau 2.6 : Spécifications des contrôles en cours de fabrication

Le tableau suivant représente les spécifications des contrôles effectués au niveau du laboratoire de contrôle qualité :

Etapes	Paramètres à contrôler	Méthode de contrôle	Exigences
Mélange final	Aspect	Inspection visuelle	Granulé blanc
	Titre en Metformine HCL	Teneur en % par UV	[95-105] %
	Taux d'humidité	IR à 85 °C, 10g, 5 min	Norme : [1.1-1.8] %
	Etude rhéologique ( Granulométrie, densité , écoulement)	Ph.Eur(2.9.34)  Ph.Eur (2.9.36)  Ph.Eur (2.9.38)	Pour information
Compression	Aspect	Inspection visuelle	Comprimés blancs ovales, biconvexes, avec une barre de sécabilité sur chaque face et gravés sur « 1000 »



			sur une face
	Masse moyenne	Ph.Eur (2.9.5)	1060 mg $\pm$ 2.5 % (1033.5-1086.5 mg) Norme interne: [1040-1080 mg]
	Uniformité de masse	Ph.Eur (2.9.5)	Maximum comprimés toléré 2/20 ( $\pm$ 5% de la masse moyenne) Aucun comprimé 0/20 ( $\pm$ 10 % de la masse moyenne)
	Désintégration	Ph. Eur. 2.9.1	$\leq$ 30 min
	Dissolution	Ph. Eur. 2.9.3	$\geq$ 75 % (Q) à 45 min
	Dosage (UV)	Ph. Eur. 2.2.25	950-1050 mg/cp (1000mg $\pm$ 5%)
Pelliculage	Aspect	Inspection visuelle	Comprimés blancs pelliculés ovales, biconvexes, avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face
	Masse moyenne	Ph.Eur (2.9.5)	1018-1124 mg
	Uniformité de masse	Ph.Eur (2.9.5)	Maximum comprimés toléré 2/20 ( $\pm$ 5% de la masse moyenne) Aucun comprimé 0/20 ( $\pm$ 10 % de la masse moyenne)
	Test de sécabilité	Ph.Eur, monographie N 478	Maximum demi comprimé toléré 1/30 ( $\pm$ 15 % de la masse moyenne) Aucun demi-comprimé toléré ( $\pm$ 25 % de la masse moyenne)
	Désagrégation	Ph. Eur. 2.9.1	$\leq$ 30 min
	Dissolution	Ph. Eur. 2.9.3	$\geq$ 5 % à 5 min $\geq$ 24 % à 10 min $\geq$ 38 % à 15 min $\geq$ 60 % à 25 min $\geq$ 75 % (Q) à 45 min
	Dosage moyen (UV)	Ph. Eur. 2.2.25	950 – 1050 mg/cp (1000mg $\pm$ 5 %)
	Impuretés (HPLC) ➤ Cyanoguanidine ➤ Autre impureté ➤ Total des impuretés	Ph. Eur. 2.2.29	$\leq$ 0.02 % $\leq$ 0.10 % $\leq$ 0.50 %
	Qualité microbiologique • Germes aérobies totaux • Levures et moisissures • Escherichia coli	Ph.Eur (5.1.4) version en vigueur	$\leq$ 1000 UFC/g $\leq$ 100 UFC/g Absence dans 1g

Tableau 2.7 : Spécifications des contrôles réalisés par le laboratoire de contrôle qualité

### **II.2.4 Etude de capabilité**

L'étude de capabilité permet de mesurer la performance d'un procédé et de comparer la dispersion des résultats d'un paramètre par rapport à l'intervalle de tolérance.

Cette étude qui était réalisée à l'aide de logiciel MINITAB représente les résultats des tests de masse moyenne des lots de validations. Ce logiciel est utilisé pour faire des études statistiques pour les procédés à partir des données récoltées qui permet aussi de faire des représentations graphiques pour pouvoir mieux interpréter ces données.

Ces études statistiques permettent d'avoir une maîtrise et une bonne connaissance d'un procédé. Ce logiciel permet aussi de calculer le coefficient de capabilité. Ce coefficient qui permet de classer le procédé selon son niveau de capabilité. Tout procédé ayant un coefficient supérieur à 1.33 est dit un procédé apte ou capable.

Cette étude permet lors du passage au lot de routine de minimiser la fréquence des tests réalisés au cours de la fabrication ; elle permet aussi de mieux apercevoir certains cas où les résultats se rapprochent d'une limite plus que d'une autre afin d'investiguer et d'entreprendre des actions pour que les résultats soient centrés et donc éviter que le procédé donne des résultats hors spécifications dans le cas des anomalies rencontrées.

### **II.2.5 Etude de stabilité**

Les lots de validation de Glucophage® 1000 mg seront soumis à une étude de stabilité pendant 3 ans selon un plan d'échantillonnage, une fréquence de contrôle et des conditions de stockage qui sont détaillées dans la première théorique.

Les prélèvements effectués des lots de validation doivent être représentatifs pour permettre de réaliser tous les tests durant toute la période d'étude de stabilité. Les tests réalisés sur ces échantillons sont les mêmes que ceux réalisés sur le produit fini avec les mêmes normes.

## **II.3 Résultats et interprétations**

### **II.3.1 Résultat des contrôles en cours de fabrication :**

#### **1. Taux d'humidité :**

La figure 2.2 présente les résultats des tests du taux d'humidité des six lots de validation dont les valeurs sont regroupées dans le tableau 2.8 (en annexe).

Les trois premiers lots (VGA001C, VGA002C et VGA003C) sont fabriqués avec la MP du fournisseur (1) alors que les lots VGA004C, VGA005C et VGA006C sont fabriqués avec la MP du fournisseur (2).

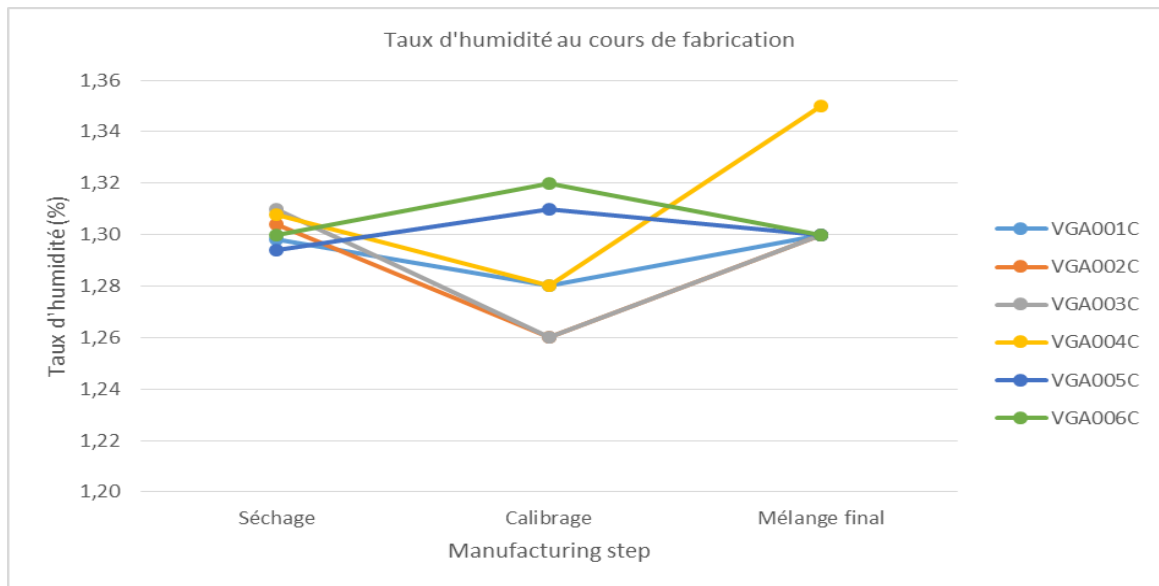


Figure 2.2 : Représentation graphique des résultats de test de taux d'humidité au cours de fabrication

Les limites de ce test étant comprises entre [1.25%-1.40%], la représentation des résultats obtenus met en évidence la conformité de ce test qui traduit l'obtention d'un granulé avec une humidité résiduelle demandée.

## 2. Uniformité du mélange

La figure 2.3 représente l'uniformité de dosage du principe actif dans le mélange. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.9 (en annexe).

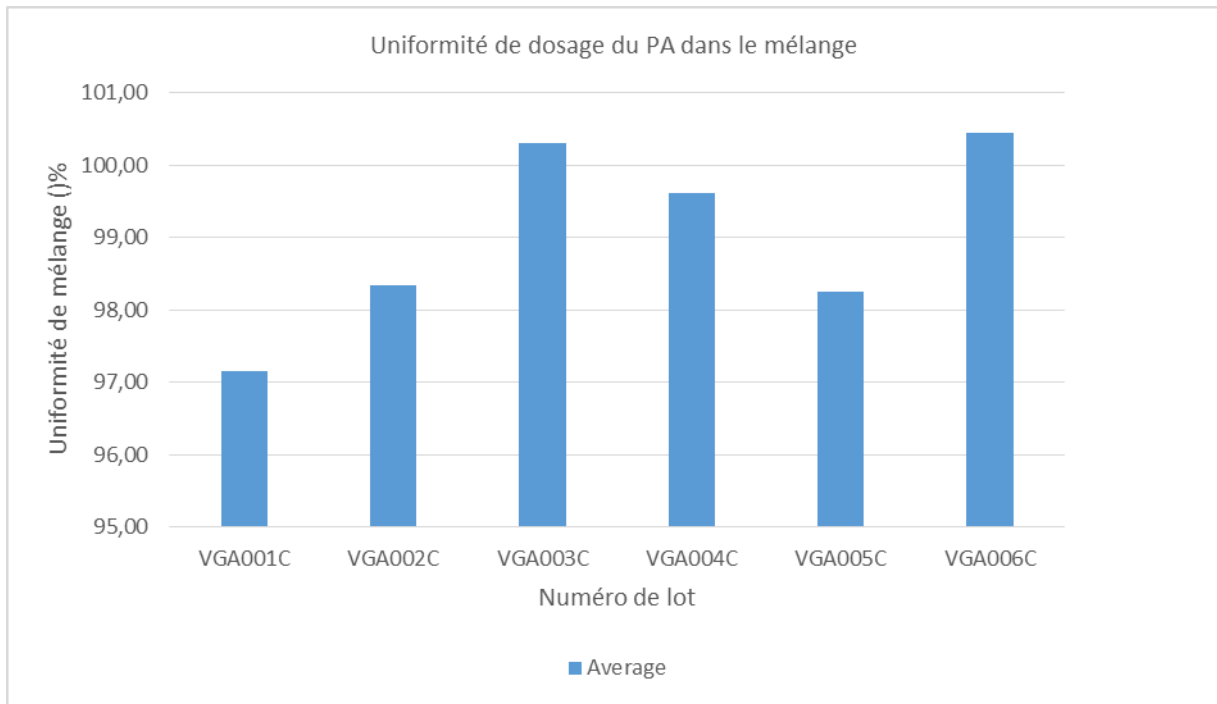


Figure 2.3 : Représentation graphique de l'uniformité du dosage dans le mélange

La représentation obtenue démontre que tous les résultats sont compris dans l'intervalle toléré qui de 95 % à 105%.

### 3. L'analyse granulométrique

La figure suivante représente les résultats de l'analyse granulométrique des prélèvements effectués sur les six lots de validations et qui sont regroupés dans le tableau 2.10 (en annexe).

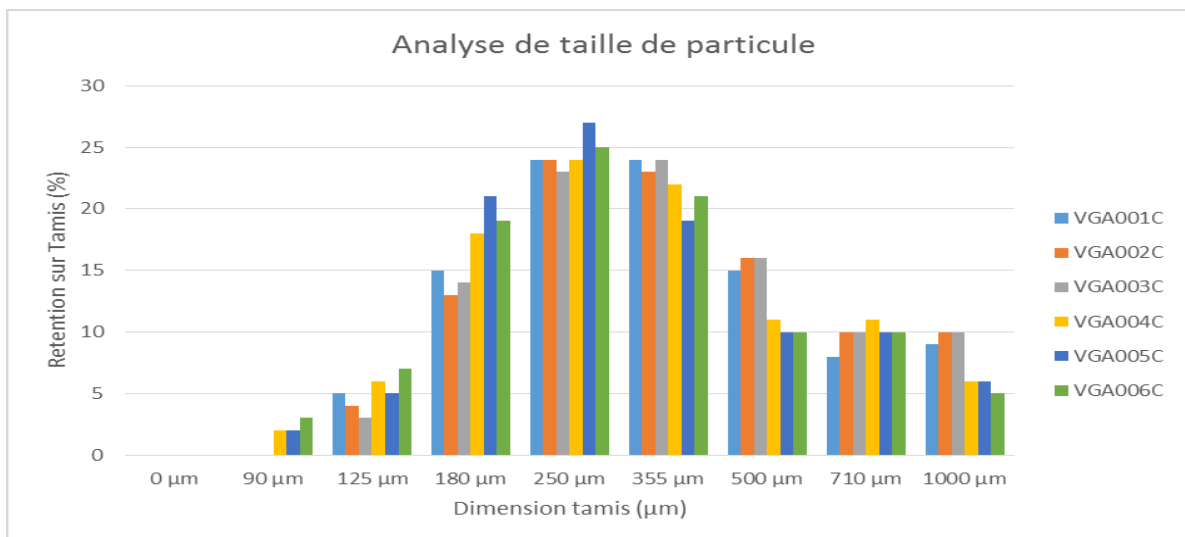


Figure 2.4 : Représentation graphique des résultats de l'analyse granulométrique

Cette figure montre que les grains obtenus dans les six lots ont pratiquement une taille voisine et ne contiennent pas trop de particules fines et c'est le but recherché pour éviter des problèmes dans l'étape suivante qui est la compression.

#### 4. Masse moyenne

La figure 2.5 représente les résultats du test de masse moyenne des six lots de validation (voir les valeurs dans le tableau 2.11 (en annexe). Les tests sont réalisés chaque 15 minute.

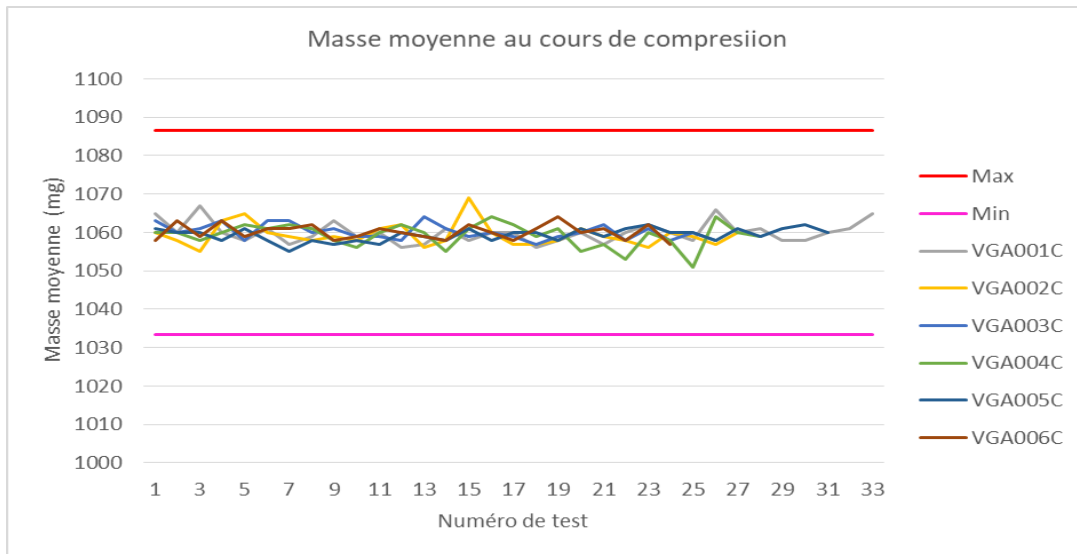


Figure 2.5 : Représentation graphique des résultats du test de la masse moyenne

Le graphe montre que la masse des comprimés obtenus dans les six lots est bien centrée entre les deux limites inférieure et supérieure et de ce fait, les comprimés nus obtenus ont une qualité qui réponde aux spécifications requises.

#### 5. Masse individuelle

La figure 2.6 représente les résultats du test de la masse individuelle du comprimé et qui sont résumés dans le tableau 2.12 (en annexe). Cette représentation regroupe les valeurs des masses inférieures en bas et les valeurs des masses supérieures en haut avec les deux limites supérieure et inférieure.

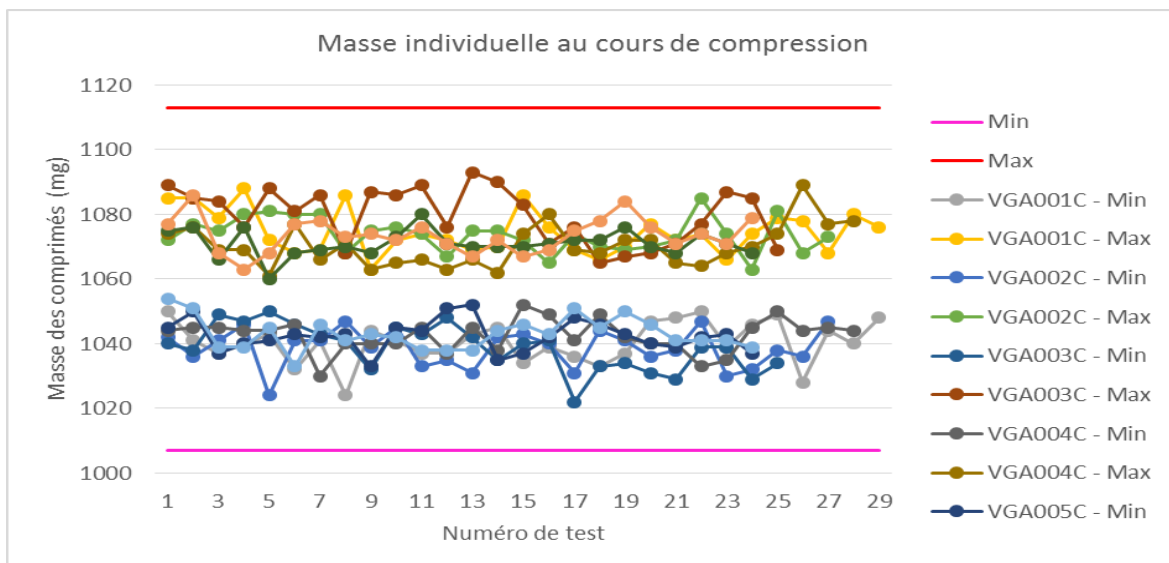


Figure 2.6 : Représentation graphique du test de la masse individuelle

Cette représentation démontre que tous les résultats de ce test sont conformes et qu'il n'y a aucun résultat hors spécifications.

### 6. Dureté

La figure 2.7 représente les résultats du test de la dureté des comprimés des six lots de validation qui sont regroupés dans le tableau 2.13 (en annexe)

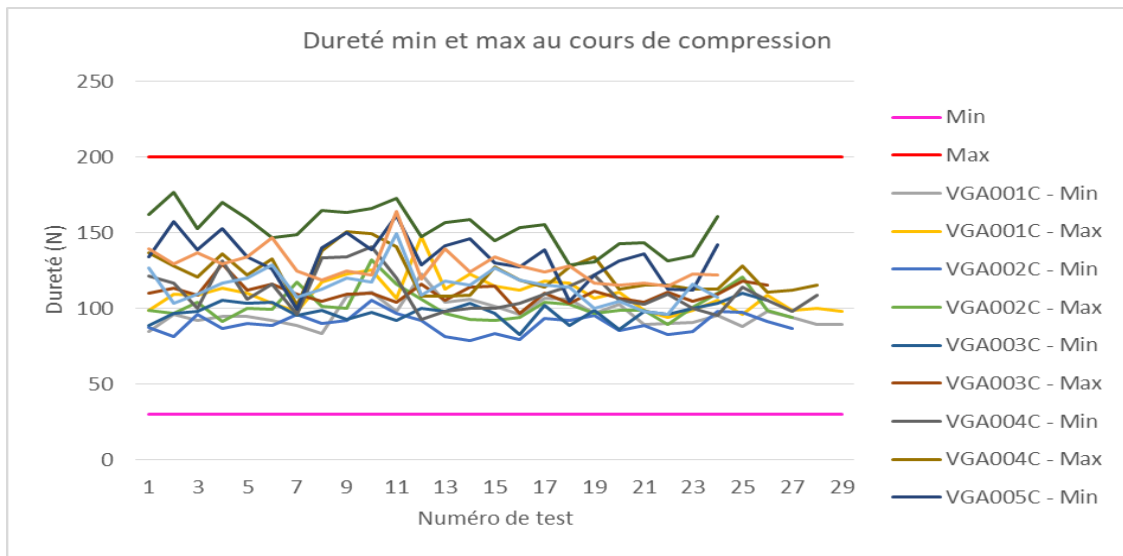


Figure 2.7 : Représentation graphique des résultats des tests de la dureté

D'après ce graphe, on constate que les valeurs des tests du dureté minimum et maximum sont dans les normes.

### 7. Friabilité

La figure 2.8 représente les résultats du test de friabilité des comprimés des six lots de validation et qui sont regroupés dans le tableau 2.14 (en annexe)

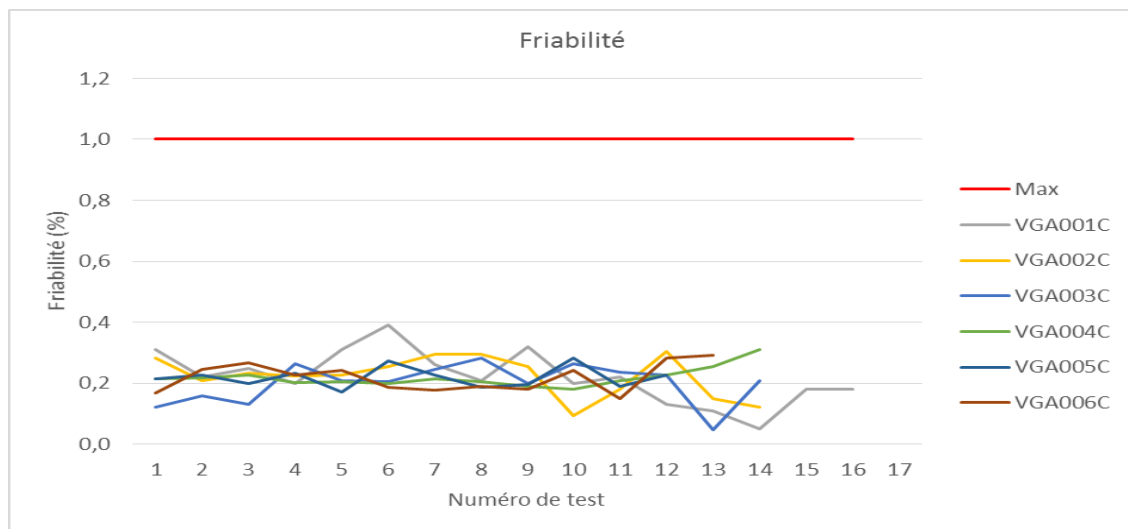


Figure 2.8 : Représentation graphique de test de friabilité

A partir de cette figure, nous constatons que les comprimés nus obtenus ont une bonne friabilité qui réponde aux normes exigées.

### 8. Temps de délitement

La figure 2.9 représente les résultats du test de délitement des comprimés des six lots de validation et qui sont résumés dans le tableau 2.15 (en annexe)

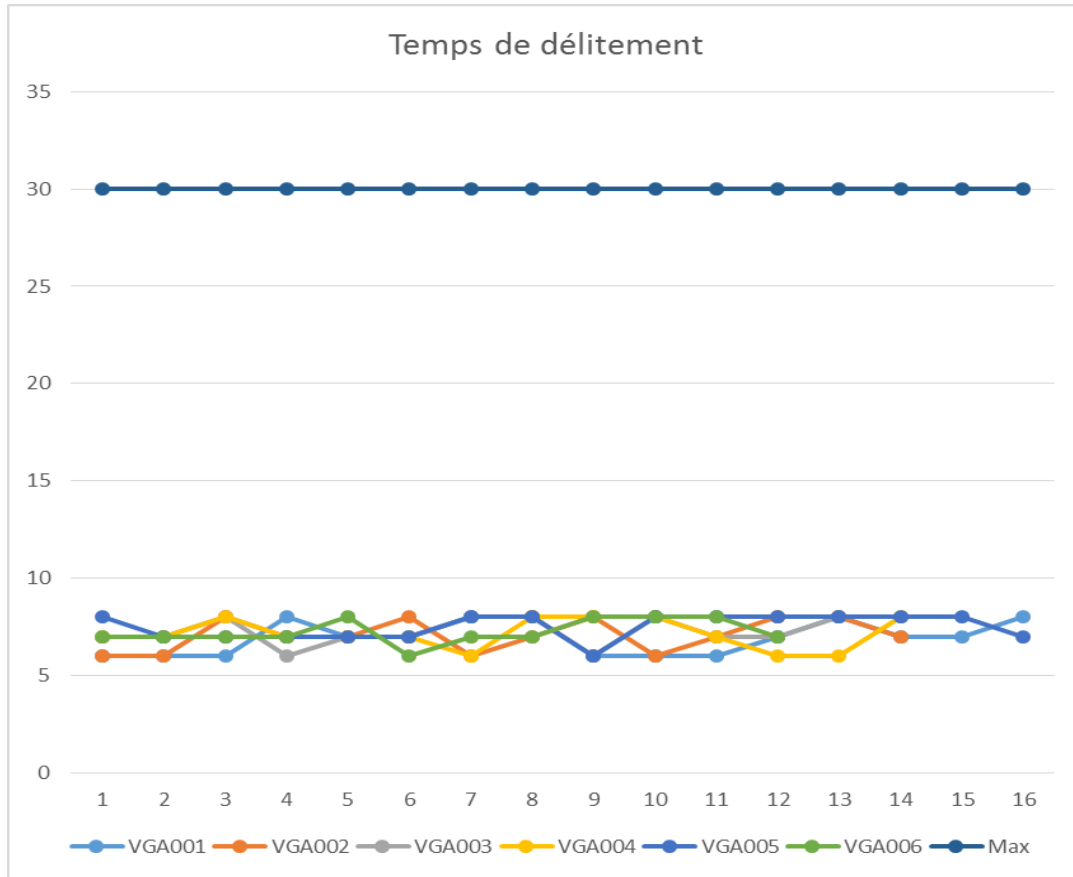


Figure 2.9 : Représentation graphique du test de délitement

La figure obtenue montre que les comprimés nus obtenus des 6 lots se désintègrent tous au bout de 7 à 8 minutes, ce qui est en dessous de la limite de tolérance et confirme la qualité du produit.

### II.3.2 Contrôle de produit fini :

Les résultats des tests effectués sur le produit fini au niveau du LCQ sont résumés dans le tableau 2.22 ci-dessous et les tableaux 2.23 à 2.27 (en annexe) :

Chapitre II : Validation du procédé de fabrication

Détermination	Normes	Résultats Lot : VGA001C (Glucophage 1000mg)			
		Fraction 1	Fraction 2	Fraction 3	Fraction 4
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	[1018mg – 1124mg]	1069,56 mg	1075,56 mg	1072,74 mg	1079,67 mg
Masse individuelle	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20
T1= poids moyen calculé ±5%	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
T2= poids moyen calculé ±10%					
Sécabilité	1/30	0/30	0/30	0/30	0/30
T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 15%	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 25%					
Désagrégation	Max 30 min	08 min	08 min	08 min	08 min
Dosage de la Metformine HCL	[950 – 1050] mg/Cp	1005 mg	1012 mg	1012 mg	1016 mg
Profil de dissolution %					
5 min	≥ 5%	29 %			
10 min	≥24%	50 %			
15 min	≥38%	62 %			
25 min	≥60%	88%			
35 min	NA	89%			
45 min	Pas inférieur à 75 % à 45 min	99%			
60 min	NA	100%			
Les Impuretés :					
Cyanoguanidine	≤0.02%	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Autre impuretés	≤0.10%	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Total des impuretés	≤0.50%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Qualité microbienne :					
Germes aérobies totaux(DGAT)	≤1000 UFC/g	<10 UFC/g			
Levures et moisissures(DMLT)	≤100 UFC/g	<10UFC /g			
E. coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g			

Tableau 2.22 : Bulletin d'analyse de lot VGA001C



Les bulletins d'analyses ont montrés que tous les tests sont conformes aux spécifications exigées par la pharmacopée et le dossier technique du produit.

- **Profile de dissolution :**

La figure suivante représente le profil de dissolution des prélèvements effectués sur les six lots de validation et qui sont regroupés dans les tableaux 2.16 à 2.21 (en annexe).

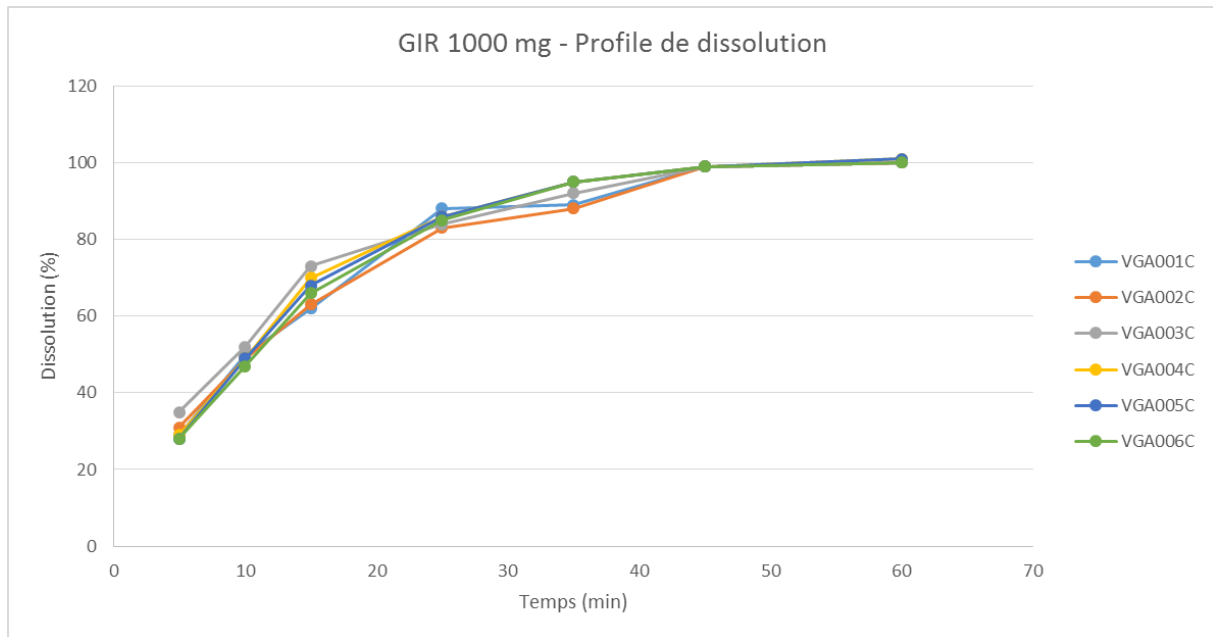


Figure 2.10 : Représentation graphique de profile de dissolution

La figure démontre que les comprimés obtenus avec les lots ont des profils presque identiques et qu'ils répondent aux normes citées dans le tableau 2.8 ce qui nous permet de conclure que la dissolution de ce produit est conforme par rapport aux spécifications exigées.

### II.3.3 Résultats de l'étude de capacité du procédé.

La figure 2.11 représente le rapport de capacité du premier lot de validation du premier lot. Les rapports des cinq autres lots sont représentés dans les figures 2.12 à 2.16 (en annexe).

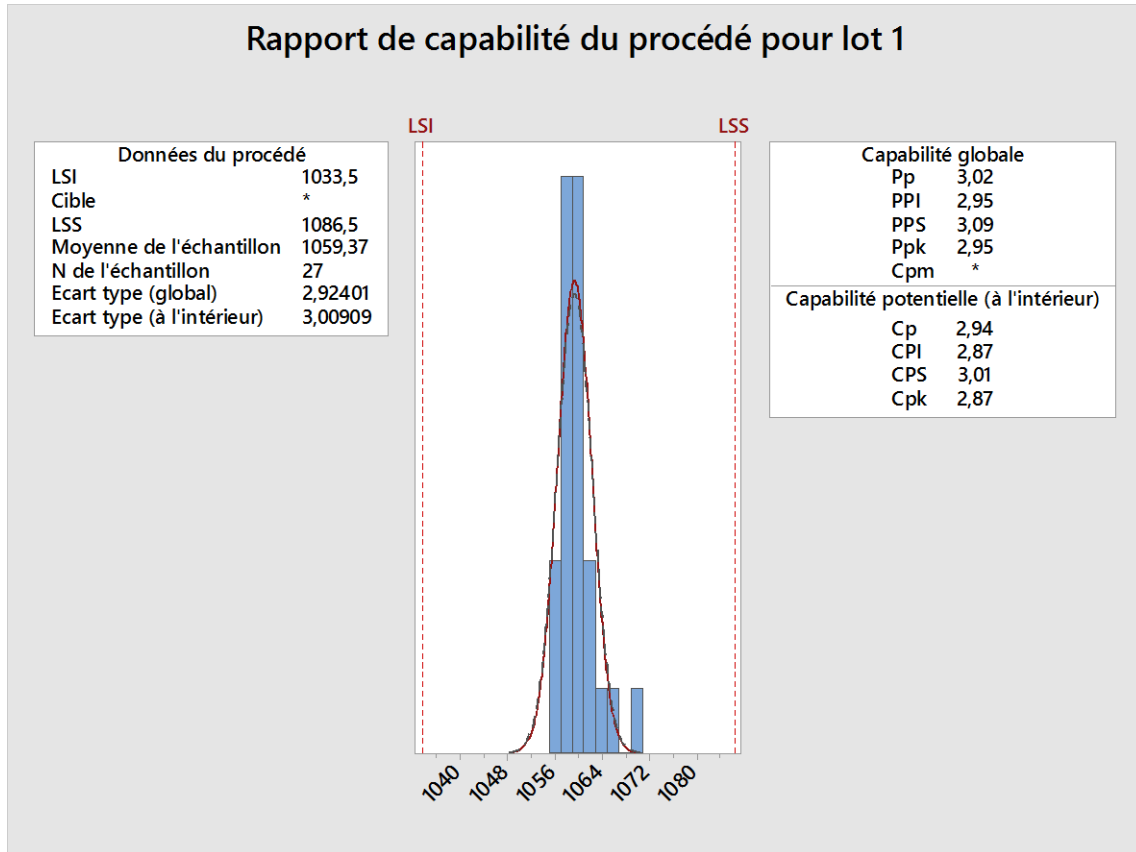


Figure 2.11 : Rapport de capacité du procédé du lot VGA001C

D'après le coefficient de capacité obtenu par le logiciel Minitab, ce procédé a une très bonne capacité ( $C_p > 2$ ).

### II.3.4 Résultats de l'étude de stabilité :

Les résultats des contrôles effectués sur les comprimés de Glucophage 1000mg, mis en stabilité sur une période de 3 mois aux conditions (25°C/60%HR), (30°C/65%HR) et (40°C/75%HR) pour les six lots de validation sont reportés dans les tableaux 2.28 et 2.29 à 2.45 (en annexe).

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA001C Conditions climatiques : 25 ° C et 60 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1076 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Perte à la dessiccation</b>	Pour information	1.0%	1.05%
<b>Dureté</b>	Pour information	391,475 N	348,614 N
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00%	0.00%
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	97%
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1011 mg/cp	1009 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.28: Résultats des tests d'étude de stabilité de lot VGA001C

### II.3.5 Interprétation des résultats

La validation est considérée comme concluante :

- Si les résultats des tests effectués dans le cadre de ce protocole satisfont aux critères d'acceptation prédéfinis.
- Si les analyses physicochimiques et microbiologiques sont conformes aux spécifications réglementaires, ainsi qu'aux spécifications internes définies dans le dossier technique.
- Si la revue des dossiers de lots ne montre aucun écart ni aucune anomalie ou déviation non maîtrisée dans l'exécution des opérations de fabrication ainsi que dans le dossier de contrôle.

Lors de cette validation, ont été mis en évidence :

- Les paramètres susceptibles d'influencer la qualité du produit au cours des différentes étapes concernées par la présente validation.
- Le contrôle et l'évaluation de ces différents paramètres par rapport aux équipements et les spécifications déterminées dans le protocole de validation.

#### - **Contrôle au cours de fabrication :**

Les contrôles en cours de fabrication réalisés dans les locaux IPC et LCQ ont démontré la conformité du produit après chaque étape de fabrication :

- Après l'étape de granulation, le grain avait une humidité résiduelle dans les normes. En se basant sur la distribution granulométrique, il n'y avait pas de grain fin ce qui a conduit à l'obtention d'un produit intermédiaire conforme et a permis d'éviter des problèmes au niveau de l'étape de compression ;
- Après compression, nous avons constaté que les comprimés obtenus ont une dureté, friabilité et une épaisseur conformes ce qui a facilité la réalisation des prochaines étapes du procédé. La masse des comprimés étant dans les normes fournie la preuve que le dosage souhaité sera délivré.
- Les tests réalisés au cours du pelliculage ont montré la conformité de cette étape et donc l'obtention de produit fini qui réponde aux spécifications exigées.

#### - **Contrôle du produit fini**

Le contrôle de produit fini au laboratoire LCQ a démontré la conformité de tous les tests réalisés en comparant les résultats aux normes.

#### - **Etude de capacité du procédé :**

Les rapports de l'étude de capacité réalisée par le logiciel MINITAB montrent que les résultats des masses moyennes sont bien centrés dans les deux limites et c'est le but

recherché. Selon le coefficient de capabilité obtenu par le logiciel, ce procédé a une très bonne capabilité ( $C_p > 2,00$ ) qui prouve que le procédé est très apte (ou a une grande capacité) à donner à chaque fois un produit identique et qui réponde aux spécifications définies.

- **Etude de stabilité :**

D'après les résultats des tests réalisés sur le produit mis en stabilité, aucun changement significatif n'a été observé sur le produit durant la période de trois mois dans les conditions : (25°C / 60% HR) , (30°C / 65% HR) et (40°C / 75% HR) pour les six lots de validation, ce qui rassure de la qualité du produit fabriqué, néanmoins, cette étude sera étalée sur une durée de 3ans.

En conclusion, la conformité de tous les contrôles des paramètres pharmaco-techniques, analytiques et microbiologiques aux spécifications définies dans le protocole de validation ainsi que les résultats des tests de l'étude de stabilité (même pour une durée de 3 mois) rassure de la qualité du procédé et le passage en production de ce produit.

De plus, la validation de procédé de fabrication de la spécialité Glucophage® 1000mg comprimés pelliculés est concluante avec de la Metformine hydrochlorique provenant des deux fournisseurs sélectionnés.

## Conclusion :

La validation d'un procédé de fabrication est une étape indispensable dans le cycle de vie d'un médicament. Elle permet non seulement d'apporter la preuve documentée de la répétabilité et la capacité du procédé mais aussi elle contribue à l'enregistrement du produit au niveau du ministère de la santé afin de pouvoir le commercialiser.

La validation prospective du procédé de fabrication de Glucophage® 1000 mg a permis de définir la démarche appropriée à suivre pour mettre en place une validation d'un nouveau produit et qui est basée sur le respect des réglementations en vigueur d'une part et la bonne réalisation de chacune des étapes de cette opération d'autre part.

L'objectif est de garantir la capacité de toute l'opération de fabrication et la reproductibilité à long terme en s'assurant de la stabilité du produit fabriqué même après la mise sur le marché.

Par cette étude, nous avons donné la preuve que la validation du procédé de fabrication de Glucophage® 1000 mg est concluante avec la matière première des deux fournisseurs définis, ce qui permettra l'enregistrement et la commercialisation de ce nouveau dosage par, Novapharm.

Le paramètre capacité rajouté à cette étude a permis d'avoir la preuve que ce procédé a une grande capacité à fournir une qualité semblable et reproductible, ce qui permettra d'éviter d'avoir des résultats hors normes même dans le cas de contraintes externes au procédé.

Enfin, l'étude de validation est une démarche qui fait partie de l'assurance qualité et qui permet de rassurer et de satisfaire le patient en garantissant la qualité demandée.

## Liste des références bibliographiques :

- [1] Documentation juridique ministère de la santé et de la population algérienne, 1997
- [2] Alain le HIR ; ‘ pharmacie galénique BP (bonne pratique de fabrication des médicaments) 8eme Edition, Masson ; paris, 2002.
- [3] Pharmacie galénique B.P, 2<sup>e</sup> édition, Olivier ALLO, 2007.
- [4] Alain le HIR ; ‘ pharmacie galénique BP (bonne pratique de fabrication des médicaments) 8eme Edition, Masson ; Paris, 2002.
- [5] Normes internationales ISO
- [6] U.S. Food and Drug Administration. GMPs, CFR 21, Parts 210 and 211 (1978).
- [7] Pharmatech essential insights for pharma manufacturing. FDA’s new process validation guidance; industry reaction, question and challenges 2011. [En ligne], disponible sur [www.pharmatech.com](http://www.pharmatech.com)
- [8] Bonnes pratiques de fabrication, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Bulletin officiel No 2011/8 bis.
- [9] Guidance for Industry, Process Validation: General principles and Practices. U.S. Food and Drug Administration, 2011.
- [10] FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited.
- [11] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication, partie 2 : Validation.
- [12] Pharmaceutical Process Validation: An international third edition, Revised and Expanded (Robert A. Nash; Alfred H. Wachter), 2003.
- [13] Glossaire des bonnes pratiques de fabrication 2011/8bis
- [14] Fondements de la revue qualité produits. Biarritz : 2007, congrès A3P n°21. Pleinard J.F 2007
- [15] Pr Rachid DENINE, cours de pharmacie galénique, 2<sup>ème</sup> édition. Office des publications universitaires, 2013.
- [16] <http://www.doctissimo.fr/medicament-METFORMINE>
- [17] <http://www.vidal.fr>
- [18] <http://www.doctissimo.fr>
- [19] PERIGORD Michel, formation à la maîtrise statistique des procédés, une démarche participative, collection management 2000, les éditions d’organisations, Paris, 1990.

**[20]** VIGUIER Michel, Pratique de la maîtrise statistique des procédés : MSP ou SPC (Statistical Process Control), La petite encyclopédie de la qualité, Les éditions d'Organisations ; Paris, 1989.

**[21]** TIXIER Gilles, Les études d'aptitude dans le cadre de la maîtrise des procédés consultable sur le site internet : [http : www.reseau-case.com/gti/amplitude/](http://www.reseau-case.com/gti/amplitude/)



N° de lot	Séchage	Calibrage	Mélange final
VGA001C	1.30	1.28	1.30
VGA002C	1.30	1.26	1.30
VGA003C	1.31	1.26	1.30
VGA004C	1.31	1.28	1.35
VGA005C	1.29	1.31	1.30
VGA006C	1.30	1.32	1.30

**Tableau 2.8: Taux d'humidité au cours de fabrication des 6 lots de validation**

Points de prélèvement	VGA001C	VGA002C	VGA003C	VGA004C	VGA005C	VGA006C
Début haut (P1)	96,8	97,2	98,5	99,8	99,0	100,9
Début milieu (P2)	96,1	97,7	99,5	100,0	96,7	102,1
Début bas (P3)	98,8	98,0	100,4	99,8	97,5	101,3
Gauche haut (P4)	95,8	99,8	101,3	99,3	97,5	101,4
Gauche milieu (P5)	97,9	97,3	101,3	98,9	98,6	101,0
Gauche bas (P6)	97,6	99,1	100,9	99,6	98,5	101,7
Milieu haut (P7)	95,5	98,9	99,7	99,5	100,1	98,9
Milieu (P8)	96,9	98,6	100,4	99,9	100,0	99,1
Milieu bas (P9)	98,9	96,9	100,9	99,3	98,2	99,2
Au niveau de la vanne (P10)	97,2	99,9	100,3	100,0	98,3	98,9
Moyenne	97,15	98,34	100,31	99,61	98,25	100,45
RSD (%)	1,15	1,04	0,82	0,35	1,03	1,19
Max	98,9	99,9	101,3	100,0	100,1	102,1
Min	95,5	96,9	98,5	98,9	96,7	98,9

**Tableau 2.9: Uniformité de dosage de mélange final des 6 lots de validation**

	VGA001C	VGA002C	VGA003C	VGA004C	VGA005C	VGA006C
Taux d'humidité	1,25	1,2	1,27	1,3	1,3	1,3
Écoulement	3	3	3	3	3	3
0 $\mu\text{m}$	0	0	0	0	0	0
90 $\mu\text{m}$	0	0	0	2	2	3
125 $\mu\text{m}$	5	4	3	6	5	7
180 $\mu\text{m}$	15	13	14	18	21	19
250 $\mu\text{m}$	24	24	23	24	27	25
355 $\mu\text{m}$	24	23	24	22	19	21
500 $\mu\text{m}$	15	16	16	11	10	10
710 $\mu\text{m}$	8	10	10	11	10	10
1000 $\mu\text{m}$	9	10	10	6	6	5
Densité vrac M/V 10	0,71	0,72	0,71	0,71	0,71	0,72
Densité tapée M/V500	0,76	0,78	0,77	0,77	0,76	0,76
Aptitude au tassement V10-V500	7	9	16	10	8	6
Indice de compressibilité	5,03	6,5	11,4	7,1	5,7	4,3
<b>Rendement</b>	98,41	99,64	100,08	99,53	99,53	99,41

**Tableau 2.10: Propriétés physique de mélange final des 6 lots de validation**

	VGA001C	VGA002C	VGA003C	VGA004C	VGA005C	VGA006C
	1065	1060	1063	1060	1061	1058
	1060	1058	1060	1060	1060	1063
	1067	1055	1061	1058	1060	1059
	1060	1063	1063	1060	1058	1063
	1058	1065	1058	1062	1061	1059
	1061	1060	1063	1061	1058	1061
	1057	1059	1063	1062	1055	1061
	1059	1058	1060	1061	1058	1062
	1063	1059	1061	1058	1057	1058
	1059	1058	1059	1056	1058	1059
	1060	1061	1059	1060	1057	1061
	1056	1062	1058	1062	1060	1060
	1057	1056	1064	1060	1059	1059
	1061	1058	1061	1055	1058	1058
	1058	1069	1059	1061	1061	1062
	1060	1060	1060	1064	1058	1060
	1060	1057	1059	1062	1060	1058
	1056	1057	1057	1059	1060	1061
	1058	1058	1059	1061	1058	1064
	1060	1061	1060	1055	1061	1060
	1057	1059	1062	1057	1059	1061
	1060	1058	1058	1053	1061	1058
	1062	1056	1061	1060	1062	1062
	1060	1060	1058	1058	1060	1057
	1058	1059	1060	1051	1060	
	1066	1057	1058	1064	1058	
	1060	1060		1060	1061	
	1061			1059	1059	
	1058				1061	
	1058				1062	
	1060				1060	
	1061					
	1065					
Moyenne (mg)	1060,0	1059,4	1060,2	1059,3	1059,4	1060,2
Déviat Standard (%)	0,25	0,27	0,18	0,29	0,15	0,18
Max	1067	1069	1064	1064	1062	1064
Min	1056	1055	1057	1051	1055	1057

Tableau 2.11: Résultats des tests de la masse moyenne

	VGA001C – Min	VGA001C – Max	VGA002C – Min	VGA002C – Max	VGA003C – Min	VGA003C – Min
	1050	1085	1042	1072	1040	1040
	1041	1085	1036	1077	1038	1038
	1037	1079	1041	1075	1049	1049
	1040	1088	1046	1080	1047	1047
	1043	1072	1024	1081	1050	1050
	1032	1068	1041	1080	1046	1046
	1041	1069	1041	1080	1043	1043
	1024	1086	1047	1068	1041	1041
	1044	1063	1039	1075	1032	1032
	1041	1072	1045	1076	1045	1045
	1037	1074	1033	1074	1043	1043
	1037	1072	1035	1067	1048	1048
	1043	1069	1031	1075	1042	1042
	1045	1070	1042	1075	1035	1035
	1034	1086	1043	1072	1040	1040
	1039	1076	1040	1065	1041	1041
	1036	1069	1031	1074	1022	1022
	1033	1066	1044	1070	1033	1033
	1037	1070	1041	1069	1034	1034
	1047	1077	1036	1070	1031	1031
	1048	1072	1038	1072	1029	1029
	1050	1074	1047	1085	1039	1039
	1039	1066	1030	1074	1039	1039
	1046	1074	1032	1063	1029	1029
	1049	1079	1038	1081	1034	1034
	1028	1078	1036	1068		
	1044	1068	1047	1073		
	1040	1080				
	1048	1076				
Moyenne (mg)	1040,4	1074,6	1038,7	1073,7	1038,8	1038,8
Deviation Standard (%)	0,610	0,618	0,560	0,486	0,669	0,669
Masse individuelle Max		1088		1085		
Masse individuelle Min	1024		1024		1022	1022

Tableau 2.12 : Résultats des tests de la masse individuelle

VGA003 C – Min	VGA003C – Max	VGA004C – Min	VGA004 C - Max	VGA005 C - Min	VGA005 C – Max	VGA006 C - Min	VGA006 C - Max
1040	1089	1044	1074	1045	1075	1054	1077
1038	1085	1045	1076	1050	1076	1051	1086
1049	1084	1045	1069	1037	1066	1039	1068
1047	1076	1044	1069	1040	1076	1039	1063
1050	1088	1044	1061	1041	1060	1045	1068
1046	1081	1046	1077	1043	1068	1033	1077
1043	1086	1030	1066	1042	1069	1046	1078
1041	1068	1040	1071	1043	1070	1041	1073
1032	1087	1040	1063	1033	1068	1043	1074
1045	1086	1040	1065	1045	1073	1042	1072
1043	1089	1045	1066	1044	1080	1038	1076
1048	1076	1037	1063	1051	1071	1038	1071
1042	1093	1045	1066	1052	1070	1038	1067
1035	1090	1038	1062	1035	1070	1044	1072
1040	1083	1052	1074	1037	1070	1046	1067
1041	1071	1049	1080	1042	1071	1043	1069
1022	1076	1041	1069	1048	1072	1051	1075
1033	1065	1049	1068	1046	1072	1045	1078
1034	1067	1042	1072	1043	1076	1050	1084
1031	1068	1040	1072	1040	1070	1046	1076
1029	1071	1040	1065	1039	1068	1041	1071
1039	1077	1033	1064	1042	1074	1041	1074
1039	1087	1035	1068	1043	1071	1041	1071
1029	1085	1045	1070	1037	1068	1039	1079
1034	1069	1050	1074				
		1044	1089				
		1045	1077				
		1044	1078				
1038,8	1079,9	1042,6	1070,3	1042,4	1071,0	1043,1	1073,6
0,669	0,778	0,472	0,586	0,456	0,371	0,469	0,494
	1093		1089		1080		1086
1022		1030		1033		1033	
1007		1007		1007		1007	
	1113		1113		1113		1113

(Suite tableau 2.12)

	Min	Max	VGA001C – Min	VGA001C - Max	VGA002C – Min	VGA002C – Max	VGA003C – Min
	30	200	84,9	98,9	87,1	98,7	88,4
	30	200	96,2	109	81,6	96,7	96,9
	30	200	92,1	108,8	96,3	104,2	98,2
	30	200	94,5	113	86,4	91	105,1
	30	200	94,9	109,8	90,2	99,9	103,1
	30	200	91,7	103,2	88,5	99,2	104,1
	30	200	88,9	97,7	95,8	117,4	95,5
	30	200	83,3	117,5	89,7	101	98,5
	30	200	108,2	122,5	91,7	99,9	92,5
	30	200	110,4	125,3	105,3	132	97
	30	200	97,7	106,5	96,7	115,8	92,2
	30	200	122,4	147,5	91,8	105,8	99,9
	30	200	104,3	112,4	81	96,7	97,9
	30	200	105,9	122,8	78,6	92,4	103,2
	30	200	101,2	114,4	83	92,2	96,8
	30	200	95,7	111,7	79	94,1	82,4
	30	200	106,7	117,8	93,1	104,1	101,9
	30	200	106	116,7	92,1	102,9	88,8
	30	200	96,8	106,5	95,1	96,5	98,7
	30	200	102,5	110,5	85,3	98,9	86
	30	200	89	98,5	88,7	98,6	97,9
	30	200	90,1	94,2	82,8	89,3	96,2
	30	200	90,9	98,7	84,7	100,6	100,1
	30	200	95,1	105,1	98,1	110,1	103,2
	30	200	87,7	96,3	97,3	120,3	110,1
	30	200	98	108,6	91,1	98,5	105,5
	30	200	93,7	98,4	86,5	94	
	30	200	89,3	100,1			
	30	200	89,6	97,8			
	30	200	95,7	103,8			
Moyenne (mg)			96,8	109,1	89,5	101,9	97,7
Déviation Standard (%)			8,7	10,1	7,1	9,4	6,5
Max			122,4	147,5	105,3	132	110,1
Min			83,3	94,2	78,6	89,3	82,4

Tableau 2.13: Résultats de test de la dureté sur les 6 lots de validation

Annexes

VGA003C - Max	VGA004C - Min	VGA004C – Max	VGA005C – Min	VGA005C – Max	VGA006C - Min	VGA006C - Max
110	121,4	136,5	133,7	161,7	126,3	139,1
113,1	116,9	128,1	157	176,9	103,2	129,1
108,3	100,3	120,4	138,6	152,6	109,4	136,3
129	131	136,1	152,8	170,1	116,6	129,2
111,7	105,7	121,9	133,9	159,2	119,8	133,8
115,7	116	132,9	125,9	146,3	128,9	146,7
109,4	96,2	101,7	99,3	148,6	107,4	124,7
104,6	133,6	137,7	139,8	164,4	112,4	118,7
109,4	134,1	150,9	149,7	163,6	119,9	124,9
110,1	140,3	149	138,6	166,2	117,4	122,2
103,7	119,7	140,5	161,3	172,4	149,5	163,7
115,9	92,9	107,7	128,8	147,5	108,6	119,6
105	97,8	107,9	141,2	156,4	117,7	139,4
114,2	100,2	108,7	145,9	158,8	115,3	124
114,8	100,3	127,3	129,7	144,4	126,9	134,1
96,7	103,6	118,3	127,4	153,2	118,6	128,1
110	109,2	114	138,7	155,5	115,2	124,1
103,3	114,6	127,3	104,5	128,3	113,9	127,9
111,4	122,1	133,8	121,7	130,8	100,3	116,4
106,5	105,3	112,8	131,1	142,7	104,4	115,3
104,2	102,5	115,3	136	143,6	98,3	116,3
110,3	109,1	115,6	112,9	131,5	96,3	114,8
104,7	99,9	112,5	112,2	134,5	115,8	122,6
109,6	95,5	112,6	142,1	160,9	107,4	121,7
118,1	114,1	128				
115	105,6	110,4				
	97,9	112,1				
	108,6	115				
110,2	110,5	122,7	133,5	152,9	114,6	128,0
5,5	11,5	10,5	11,4	8,6	9,8	8,6
129	140,3	150,9	161,3	176,9	149,5	163,7
96,7	92,9	101,7	99,3	128,3	96,3	114,8

**(Suite tableau 2.13)**

	Max	VGA001C	VGA002C	VGA003C	VGA004C	VGA005C	VGA006C
	1,0	0,31	0,283	0,123	0,216	0,216	0,169
	1,0	0,22	0,208	0,16	0,218	0,227	0,246
	1,0	0,25	0,235	0,131	0,228	0,199	0,266
	1,0	0,2	0,225	0,264	0,2016	0,235	0,227
	1,0	0,31	0,228	0,208	0,207	0,17	0,244
	1,0	0,39	0,256	0,207	0,199	0,274	0,188
	1,0	0,26	0,296	0,245	0,216	0,226	0,179
	1,0	0,21	0,296	0,283	0,206	0,188	0,189
	1,0	0,32	0,256	0,199	0,189	0,197	0,18
	1,0	0,2	0,094	0,265	0,18	0,283	0,243
	1,0	0,22	0,18	0,238	0,208	0,189	0,15
	1,0	0,13	0,305	0,227	0,227	0,227	0,283
	1,0	0,11	0,151	0,047	0,254		0,292
	1,0	0,05	0,122	0,209	0,311		
	1,0	0,18					
	1,0	0,18					
Moyenne (mg)		0,22	0,22	0,20	0,22	0,22	0,22
Déviat Standard (%)		37,6	28,6	31,4	14,2	14,8	20,3
Max		0,39	0,305	0,283	0,311	0,283	0,292
Min		0,05	0,094	0,047	0,18	0,17	0,15

Tableau 2.14: Résultats des tests de friabilité des 6 lots de validation

VGA001C	VGA002C	VGA003C	VGA004C	VGA005C	VGA006C	Max
6	6	7	7	8	7	30
6	6	7	7	7	7	30
6	8	8	8	7	7	30
8	7	6	7	7	7	30
7	7	7	7	7	8	30
7	8	7	7	7	6	30
8	6	8	6	8	7	30
8	7	8	8	8	7	30
6	8	6	8	6	8	30
6	6	8	8	8	8	30
6	7	7	7	8	8	30
7	8	7	6	8	7	30
8	8	8	6	8		30
7	7		8	8		30
7				8		30
8				7		30

Tableau 2.15: Résultats des tests de temps de délitement des 6 lots de validation



Comprimé	Pourcentage libéré à 5 min (%) $\geq 5\%$	Pourcentage libéré à 10 min (%) $\geq 24\%$	Pourcentage libéré à 15 min (%) $\geq 38\%$	Pourcentage libéré à 25 min (%) $\geq 60\%$	Pourcentage libéré à 35 min (%) NA	Pourcentage libéré à 45 min (%) Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min	Pourcentage libéré à 60 min (%) NA
1	26,97	48,91	59,77	86,77	88,62	98,08	99,31
2	31,04	51,02	65,27	88,27	89,84	99,04	99,99
3	29,20	50,22	61	87,83	89,75	99,04	99,92
4	27,06	48,92	59,20	87,47	88,46	98,58	100,27
5	29,28	50,11	61,75	88,10	88,83	98,05	98,44
6	27,94	49,15	61,42	87,48	88,64	97,26	98,97
7	26,43	48,46	59,79	86,9	88,71	98,40	99,16
8	29,03	50,26	61,61	87,74	89,61	98,70	100,01
9	29,26	50,67	62,91	87,58	89,45	98,63	100,15
10	29,52	50,56	63	87,61	89,59	98,70	100,20
11	29,78	51,32	62,64	87,47	89,30	98,78	99,66
12	29,82	51,04	62,54	87,5	89,18	98,88	99,90
Moyenne (%)	29	50	62	88	89	99	100
CV (%)	4,8	1,9	2,7	0,5	0,6	0,5	0,6

Tableau 2.16: Profile de dissolution de lot 1

Comprimé	Pourcentage libéré à 5 min (%) $\geq 5\%$	Pourcentage libéré à 10 min (%) $\geq 24\%$	Pourcentage libéré à 15 min (%) $\geq 38\%$	Pourcentage libéré à 25 min (%) $\geq 60\%$	Pourcentage libéré à 35 min (%) NA	Pourcentage libéré à 45 min (%) Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min	Pourcentage libéré à 60 min (%) NA
1	29,74	49,23	61,16	82,99	87,40	99,12	99,66
2	30,73	50,84	62,48	83,31	88,01	99,30	100,40
3	31,71	51,55	63,16	83,62	88,41	99,39	100,30
4	30,94	50,19	62,62	83,42	87,25	99,03	100,54
5	30,10	48,36	62,15	82,99	87,83	99,32	99,43
6	31,86	49,86	62,90	83,84	88,50	97,64	100,10
7	31,28	47,67	62,84	84,09	88,37	98,76	100,44
8	31,45	47,52	63,58	84,35	88,68	99,01	99,78
9	29,76	46,28	62,13	83,35	88,33	97,04	100,67
10	31,30	50,86	63,65	82,66	88,24	99,14	100,05
11	29,09	46,84	62,29	82,31	87,09	98,91	99,71
12	28,60	47,02	62,26	81,84	86,72	98,41	99,56
Moyenne (%)	31	49	63	83	88	99	100
CV (%)	3,5	3,7	0,9	0,9	0,7	0,7	0,4

Tableau 2.17 : Profile de dissolution de lot 2

Comprimé	Pourcentage libéré à 5 min (%) ≥ 5%	Pourcentage libéré à 10 min (%) ≥24%	Pourcentage libéré à 15 min (%) ≥38%	Pourcentage libéré à 25 min (%) ≥60%	Pourcentage libéré à 35 min (%) NA	Pourcentage libéré à 45 min (%) Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min	Pourcentage libéré à 60 min (%) NA
1	35.95	52.64	73.61	84.25	92.97	99.68	99.71
2	35.76	52.34	73.39	83.88	92.56	99.65	99.89
3	34.06	49.82	68.28	82.90	91.57	98.87	99.22
4	35.58	51.80	74.01	83.85	91.91	99.49	99.57
5	34.58	51.49	72.58	83.39	91.73	99.86	99.39
6	35.18	51.84	72.75	83.63	91.84	99.92	99.27
7	35.18	52.08	74.16	83.76	91.75	97.69	99.57
8	35.50	51.99	73.90	84.52	91.37	99.70	99.78
9	34.85	51.86	73.24	83.63	91.88	99.60	99.60
10	34.68	51.71	73.11	83.86	92.02	99.38	99.80
11	35.39	52.21	73.72	84.01	91.88	99.35	99.80
12	35.82	52.27	73.52	83.99	92.87	99.31	99.50
Moyenne (%)	35	52	73	84	92	99	100
CV (%)	1.6	1.4	2.1	0.5	0.5	0.6	0.2

**Tableau 2.18 : Profile de dissolution lot 3**

Comprimé	Pourcentage libéré à 5 min (%) ≥ 5%	Pourcentage libéré à 10 min (%) ≥24%	Pourcentage libéré à 15 min (%) ≥38%	Pourcentage libéré à 25 min (%) ≥60%	Pourcentage libéré à 35 min (%) NA	Pourcentage libéré à 45 min (%) Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min	Pourcentage libéré à 60 min (%) NA
1	29,07	47,93	68,65	85,67	94,83	99,46	101,37
2	29,19	48,46	69,51	86,11	95,02	99,42	100,42
3	29,69	48,86	70,25	85,90	94,87	99,23	101,63
4	28,69	50,10	68,51	85,80	94,20	99,29	101,19
5	30,72	48,62	70,58	85,49	94,41	98,99	100,90
6	29,43	48,24	70,41	85,77	94,27	100,37	100,74
7	29,61	49,29	70,17	85,90	94,94	98,70	101
8	28,81	48,13	70,54	86,09	95,59	99,97	100,90
9	28,79	48,32	70,72	86,21	94,29	99,03	100,34
10	27,99	48,60	70,19	86,31	94,43	98,84	100,94
11	29,25	49,09	69,98	86,11	94,52	97,19	101,00
12	30,12	49,13	70,85	86,06	94,67	99,82	101,02
Moyenne (%)	29	49	70	86	95	99	101
CV (%)	2,4	1,2	1,1	0,3	0,4	0,8	0,4

**Tableau 2.19 : Profile de dissolution de lot 4**

Comprimé	Pourcentage libéré à 5 min (%) ≥ 5%	Pourcentage libéré à 10 min (%) ≥24%	Pourcentage libéré à 15 min (%) ≥38%	Pourcentage libéré à 25 min (%) ≥60%	Pourcentage libéré à 35 min (%) NA	Pourcentage libéré à 45 min (%) Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min	Pourcentage libéré à 60 min (%) NA
1	27,31	46,55	66,99	86,11	95,03	98,55	100,80
2	28,50	49,68	68,30	85,95	94,97	99,50	100,52
3	27,31	49,19	68,03	85,79	93,98	98,40	100,72
4	28,84	49,40	67,93	85,99	95,39	98,48	100,73
5	29,54	48,13	68,28	85,84	94,41	99,07	100,80
6	29,54	48,36	68,34	84,93	94,32	98,42	100,36
7	27,94	47,12	67,07	84,87	94,87	98,69	100,29
8	28,18	47,33	67,95	86,19	95,10	98,82	100,22
9	29,23	49,38	68,10	86,32	94,81	98,69	100,34
10	26,71	49,25	68,17	85,33	94,65	99,12	100,50
11	26,94	49,18	68,25	85,40	94,97	98,19	100,50
12	29,40	48,99	68,30	85,27	94,79	98,42	100,56
Moyenne (%)	28	49	68	86	95	99	101
CV (%)	3,7	2,1	0,7	0,6	0,4	0,4	0,2

Tableau 2.20 : Profile de dissolution de lot 5

Comprimé	Pourcentage libéré à 5 min (%) ≥ 5%	Pourcentage libéré à 10 min (%) ≥24%	Pourcentage libéré à 15 min (%) ≥38%	Pourcentage libéré à 25 min (%) ≥60%	Pourcentage libéré à 35 min (%) NA	Pourcentage libéré à 45 min (%) Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min	Pourcentage libéré à 60 min (%) NA
1	27,43	46,58	65,13	84,81	94,91	99,23	100,14
2	27,56	47,42	65,70	84,36	95,34	98,33	99,05
3	27,82	47,27	65,99	85,61	95,16	99,90	100,14
4	29,08	47,50	65,75	84,76	95,00	99,87	100,92
5	29,12	47,40	65,88	85,71	95,11	98,14	100,64
6	27,60	46,38	65,73	85,40	95,85	99,12	99,15
7	27,80	47,44	66,42	84,19	95,76	98,71	99,40
8	27,88	47,51	66,27	85,89	96,14	99,99	100,50
9	28,07	47,64	66,75	85,92	95,31	99,03	100,43
10	29,18	47,40	65,49	86,18	95,94	99,46	100,16
11	28,12	47,12	65,27	86,09	95,18	99,56	100,35
12	28,31	47,10	65,24	85,96	95,76	99,74	100,55
Moyenne (%)	28	47	66	85	95	99	100
CV (%)	2,2	0,8	0,8	0,8	0,4	0,6	0,6

Tableau 2.21 : Profile de dissolution de lot 6

Annexes

Détermination	Normes	Résultats Lot : VGA002C			
		Fraction 1	Fraction 2	Fraction 3	Fraction 4
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face	Conforme	Conforme	conforme	Conforme
Identification par IR	Identique au spectre de référence	Identique au spectre de référence			
Masse moyenne	[1018mg – 1124mg]	1071,84 mg	1074,13 mg	1075,51 mg	1073,39 mg
Masse individuelle T1= poids moyen calculé ±5% T2= poids moyen calculé ±10%	2/20  0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20
Sécabilité  T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 15% T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 25%	1/30  0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30
Désagrégation	Max 30 min	08 min	08 min	08 min	08 min
Dosage de la Metformine HCL	[950 – 1050] mg/Cp	1001 mg	996 mg	1003 mg	1004 mg
Profil de dissolution %(12cps) - 5 min - 10 min - 15 min - 25 min - 35 min - 45 min - 60 min	≥ 5% ≥24% ≥38% ≥60% NA Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min NA	31% 49% 63% 83% 88% 99% 100%			
Les Impuretés :					
Cyanoguanidine	≤0.02%	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Autre impuretés	≤0.10%	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Total des impuretés	≤0.50%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Qualité microbienne :					
Germes aérobies totaux(DGAT)	≤1000 UFC/g	<10 UFC/g			
Levures et moisissures(DMLT)	≤100 UFC/g	<10UFC /g			
E. coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g			

**Tableau 2.23 : Bulletin de contrôle de lot VGA002C**

Annexes

Détermination	Normes	Résultats Lot : VGA003C			
		Fraction 1	Fraction 2	Fraction 3	Fraction 4
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification par IR	Identique au spectre de référence	Identique au spectre de référence			
Masse moyenne	[1018mg – 1124mg]	1077 mg	1075 mg	1065 mg	1068 mg
Masse individuelle T1= poids moyen calculé ±5% T2= poids moyen calculé ±10%	2/20  0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20
Sécabilité T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 15% T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 25%	1/30  0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30
Désagrégation	Max 30 min	08 min	07 min	07 min	08 min
Dosage de la Metformine HCL	[950 – 1050] mg/Cp	1014 mg	1008 mg	993 mg	1000 mg
Profil de dissolution %(12cps) - 5 min - 10 min - 15 min - 25 min - 35 min - 45 min - 60 min	≥ 5% ≥24% ≥38% ≥60% NA Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min NA	35% 52% 73% 84% 92% 99% 100%			
Les Impuretés :					
Cyanoguanidine	≤0.02%	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Autre impuretés	≤0.10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Total des impuretés	≤0.50%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Qualité microbienne :					
Germes aérobies totaux(DGAT)	≤1000 UFC/g	<10 UFC/g			
Levures et moisissures(DMLT)	≤100 UFC/g	<10UFC /g			
E. coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g			

**Tableau 2.24 : Bulletin d'analyse de lot VGA003C**

Annexes

Détermination	Normes	Résultats Lot : VGA004C			
		Fraction 1	Fraction 2	Fraction 3	Fraction 4
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	[1018mg – 1124mg]	1075 mg	1073 mg	1075 mg	1072 mg
Uniformité de masse T1= poids moyen calculé ±5% T2= poids moyen calculé ±10%	2/20  0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20
Sécabilité T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 15%	1/30  0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30
Désagrégation	Max 30 min	7 min	8 min	8 min	8 min
Dosage de la Metformine HCL	[950 – 1050] mg/Cp	996 mg	1006 mg	999 mg	1000 mg
Profil de dissolution % - 5 min - 10 min - 15 min - 25 min - 35 min - 45 min - 60 min	≥ 5% ≥24% ≥38% ≥60% NA Pas inférieur à 75 %(=Q) à 45 min NA	29 % 49 % 70 % 86 % 95% 99% 101 %			
Les Impuretés :					
Cyanoguanidine	≤0.02%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Autre impuretés	≤0.10%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Total des impuretés	≤0.50%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Qualité microbienne :					
Germes aérobies totaux(DGAT)	≤1000 UFC/g	<10 UFC/g			
Levures et moisissures(DMLT)	≤100 UFC/g	<10UFC /g			
E. coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g			

**Tableau 2.25 : Bulletin d'analyse de lot VGA004C**

Annexes

Détermination	Normes	Résultats Lot : VGA005C			
		Fraction 1	Fraction 2	Fraction 3	Fraction 4
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	[1018mg – 1124mg]	1074,4 mg	1074,25 mg	1077,9 mg	1079,9 mg
Masse individuelle T1= poids moyen calculé ±5% T2= poids moyen calculé ±10%	2/20  0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20
Sécabilité T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 15%	1/30  0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30
Désagrégation	Max 30 min	08 min	08 min	08 min	08 min
Dosage de la Metformine HCL	[950 – 1050] mg/Cp	1019,4 mg	1007,2 mg	1011,0 mg	1016,4 mg
Profil de dissolution % - 5 min - 10 min - 15 min - 25 min - 35 min - 45 min - 60 min	≥ 5% ≥24% ≥38% ≥60% NA Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min NA			28 % 49 % 68 % 86 % 95 % 99 % 101 %	
Les Impuretés :					
Cyanoguanidine	≤0.02%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Autre impuretés	≤0.10%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Total des impuretés	≤0.50%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Qualité microbienne :					
Germes aérobies totaux(DGAT)	≤1000 UFC/g			<10 UFC/g	
Levures et moisissures(DMLT)	≤100 UFC/g			<10UFC /g	
E. coli	Absence dans 1 g			Absence dans 1 g	

**Tableau 2.26 : Bulletin d'analyse de lot VGA005C**

Annexes

Détermination	Normes	Résultats Lot : VGA006C			
		Fraction 1	Fraction 2	Fraction 3	Fraction 4
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barre de sécabilité sur les deux faces et une gravure « 1000 » sur une face	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Masse moyenne	[1018mg – 1124mg]	1072,6 mg	1079,3mg	1075,2 mg	1078,4 mg
Masse individuelle T1= poids moyen calculé ±5% T2= poids moyen calculé ±10%	2/20  0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20	0/20 0/20
Sécabilité T1 = poids moyen demi comprimé calculé ± 15%	1/30  0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30
Désagrégation	Max 30 min	08 min	08 min	07min	07min
Dosage de la Metformine HCL	[950 – 1050] mg/Cp	999,4 mg	994,1 mg	981,6 mg	992,1 mg
Profil de dissolution % - 5 min - 10 min - 15 min - 25 min - 35 min - 45 min - 60 min	≥ 5% ≥24% ≥38% ≥60% NA Pas inférieur à 75 % (=Q) à 45 min NA			28% 47% 66% 85% 95% 99% 100%	
Les Impuretés :					
Cyanoguanidine	≤0.02%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Autre impuretés	≤0.10%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Total des impuretés	≤0.50%	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Qualité microbienne :					
Germes aérobies totaux(DGAT)	≤1000 UFC/g			<10 UFC/g	
Levures et moisissures(DMLT)	≤100 UFC/g			<10UFC /g	
E. coli	Absence dans 1 g			Absence dans 1 g	

**Tableau 2.27: Bulletin d'analyse de lot VGA006C**



Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA001C Conditions climatiques : 30 ° C et 65 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1079 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	09 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Test d'impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00%	0.00%
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.00%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	98%
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1011 mg/cp	1010 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.29 : Résultats des tests d'étude de stabilité de lot VGA001C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA001C	
		Conditions climatiques : 40 ° C et 75 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1076 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	07 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Substances apparentées</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00%	0.00 %
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00 %
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01 %
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	97%
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1011 mg/cp	1008 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.30 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA001C

Annexes

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA002C	
		Conditions climatiques : 25 ° C et 60 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1082 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	07 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00%	0.00 %
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00 %
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01 %
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99 %	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1001 mg/cp	1000 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.31 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA002C

Annexes

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA002C	
		Conditions climatiques : 30° C et 65 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1080 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00%	0.00%
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99 %	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1001 mg/cp	999 mg /cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.32 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA002C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA002C	
		Conditions climatiques : 40° C et 75 % RH	
		0 mois	3 mois
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
Masse moyenne	1018– 1124 mg	1074 mg	1091 mg
Désagrégation	≤ 30 min	08 min	07 min
Test de sécabilité	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
Tests des impuretés			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00%	0.00 %
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00 %
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
Dissolution	≥ 75 % (Q) à 45 min	99 %	100 %
Dosage	950– 1050 mg/Cp	1001 mg/cp	1007 mg/cp
Paramètres microbiologiques			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.33 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA002C

Annexes

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA003C Conditions climatiques : 25 ° C et 60 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1071 mg	1082 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
Cyanoguanidine	0,02%	0.00 %	0.00 %
Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00%
Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1004 mg/cp	998 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.34 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA003C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA003C Conditions climatiques : 30 ° C et 65 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1071 mg	1084 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	09 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.00 %	0.00 %
-Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00%
-Totale impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1004 mg/cp	1013 mg /cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.35 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA003C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA003C	
		Conditions climatiques : 40 ° C et 75 % RH	
		0 mois	3 mois
Aspect	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
Masse moyenne	1018– 1124 mg	1071 mg	1085 mg
Désagrégation	≤ 30 min	08 min	07 min
Test de sécabilité	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
Cyanoguanidine	0,02%	0.00 %	0.00 %
Autres impuretés	0,10%	0.00%	0.00%
Totale impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
Dissolution	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100 %
Dosage	950– 1050 mg/Cp	1004 mg/cp	998 mg/ cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.36 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA003C



Annexes

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA004C	
		Conditions climatiques : 25 ° C et 60 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1075 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	07 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.01%
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100%
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1000 mg/cp	1001 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.37 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA004C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA004C	
		Conditions climatiques : 30 ° C et 65 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1079 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.01%
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1000 mg/cp	1004mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.38 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA004C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA004C	
		Conditions climatiques : 40 ° C et 75 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1074 mg	1084 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	09 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.01%
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	101%
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1000 mg/cp	1001 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.39 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA004C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA005C	
		Conditions climatiques : 25 ° C et 60 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1077 mg	1075 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.00%
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1014 mg/cp	1006 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.40 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA005C

Annexes

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA005C	
		Conditions climatiques : 30° C et 65 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1077 mg	1079 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.00%
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100%
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1014 mg/cp	1003 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.41 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA005C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA005C	
		Conditions climatiques : 40° C et 75 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1077 mg	1080 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	07 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	conforme	conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.00 %
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99%	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	1014 mg/cp	1004 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.42 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA005C

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA006C	
		Conditions climatiques : 25 ° C et 60 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1076 mg	1074 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	08 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.01%
Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
Total impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99 %	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	992 mg/cp	998 mg/cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.43 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA006C

Annexes

Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA006C Conditions climatiques : 30 ° C et 65 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1076 mg	1076 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	09 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
-Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.00 %
-Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
-Totale impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99 %	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	992 mg/cp	1004 mg/ cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.44 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA006C



Test à effectuer	NORME	N° de Lot : VGA006C	
		Conditions climatiques : 40 ° C et 75 % RH	
		0 mois	3 mois
<b>Aspect</b>	Comprimés blancs, pelliculés ovales biconvexes avec barrette de sécabilité sur les deux faces et une gravure «1000» sur une face	Conforme	Conforme
<b>Masse moyenne</b>	1018– 1124 mg	1076 mg	1084 mg
<b>Désagrégation</b>	≤ 30 min	08 min	09 min
<b>Test de sécabilité</b>	Ph Eur N° 478	Conforme	Conforme
<b>Tests des impuretés</b>			
Cyanoguanidine	0,02%	0.01%	0.00 %
Autres impuretés	0,10%	0.01%	0.01%
Totale impuretés	0,50%	0.01%	0.01%
<b>Dissolution</b>	≥ 75 % (Q) à 45 min	99 %	100 %
<b>Dosage</b>	950– 1050 mg/Cp	992 mg/cp	994 mg/ cp
<b>Paramètres microbiologiques</b>			
DGAT	< 10 <sup>3</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
DMLT	< 10 <sup>2</sup> UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
E. Coli	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g	Absence dans 1 g

Tableau 2.45 : Résultats des tests d'étude de stabilité du lot VGA006C

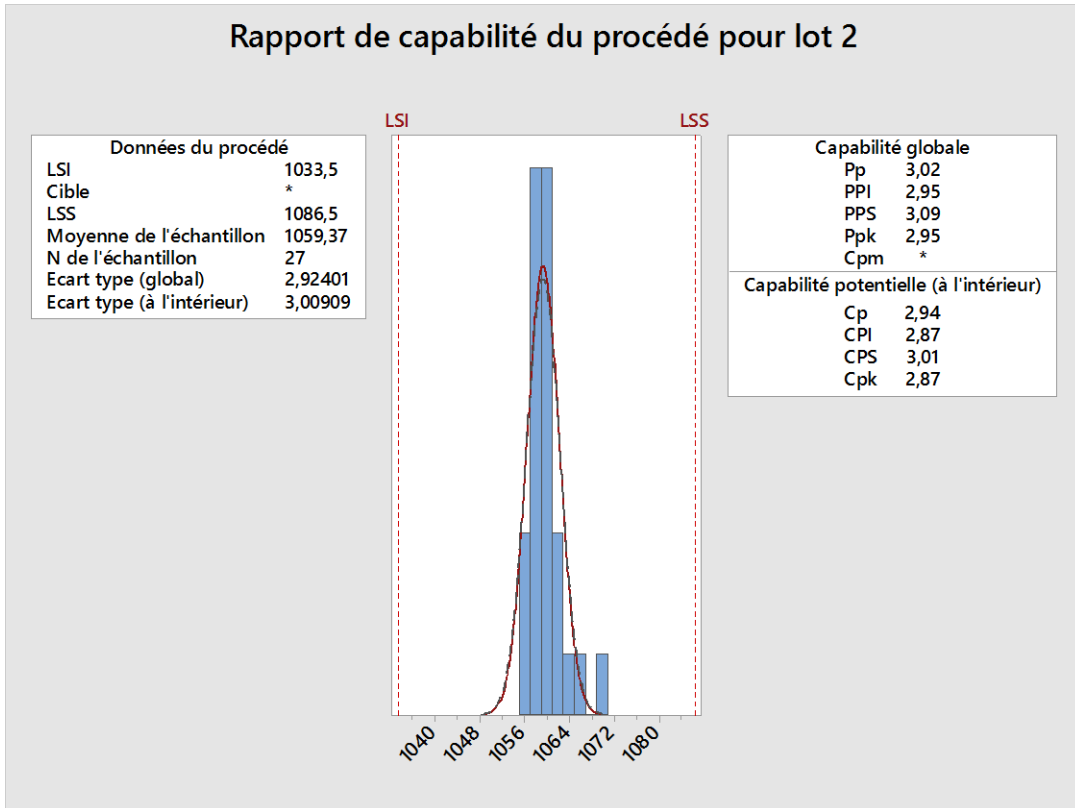


Figure 2.12 : Rapport de capacité du procédé pour lot 2

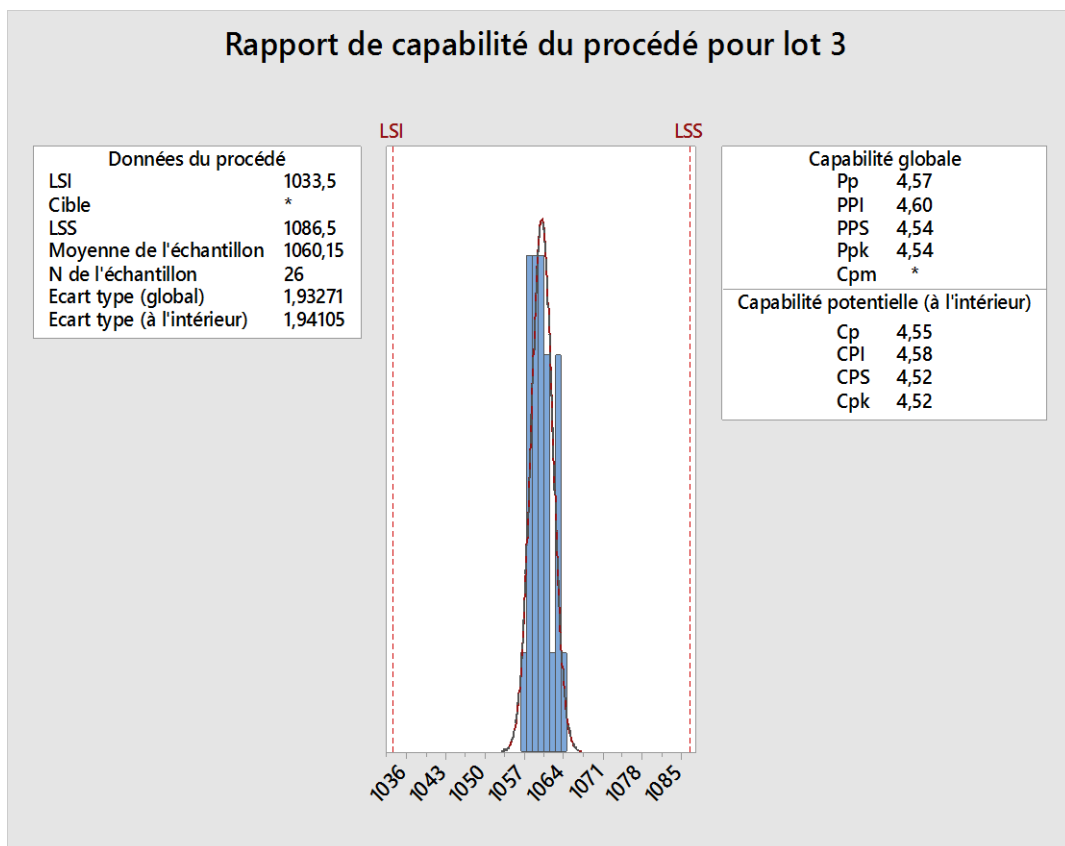


Figure 2.13 : Rapport de capacité du procédé pour lot 3

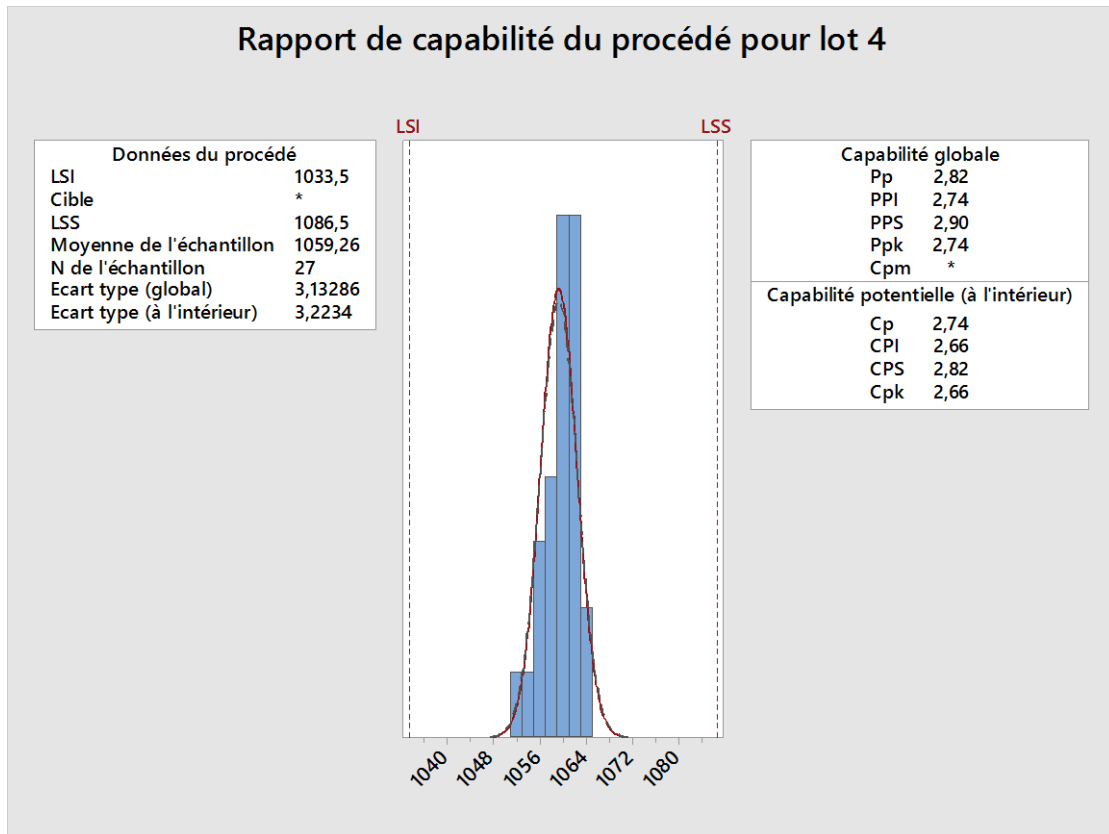


Figure 2.13 : Rapport de capabilité du procédé pour lot 4

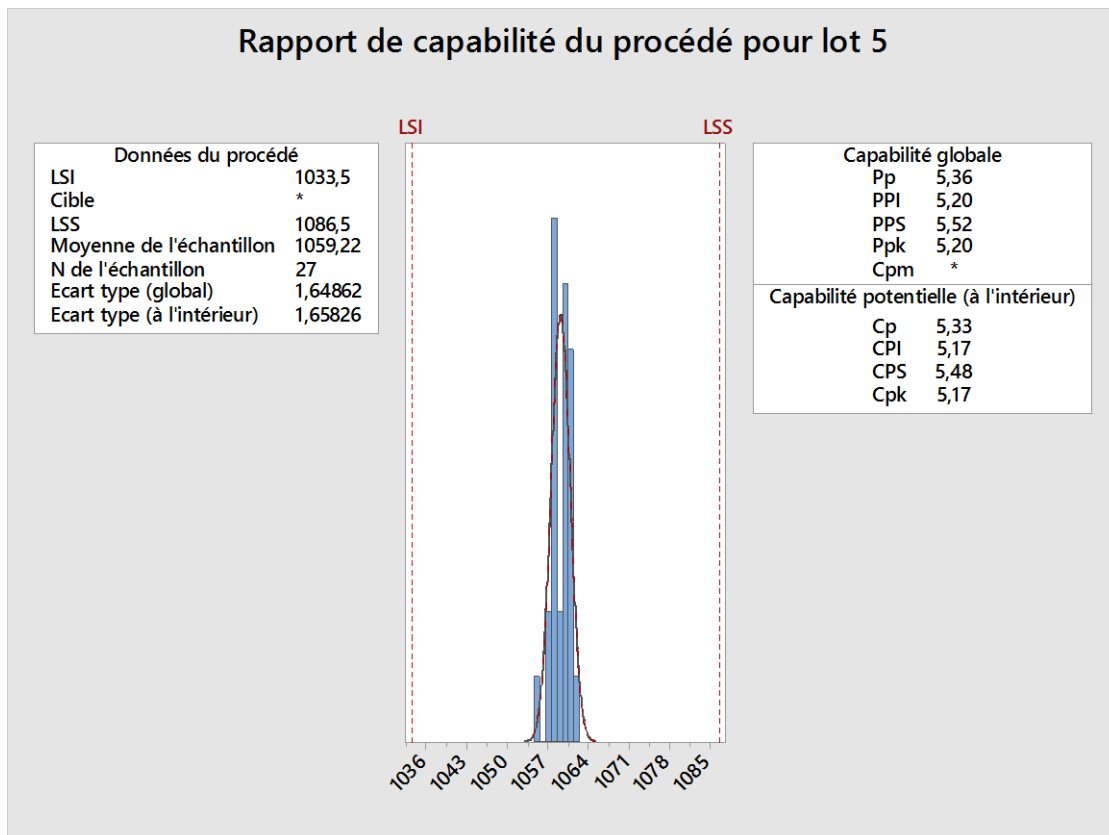


Figure 2.14 : Rapport de capabilité du procédé de lot 5

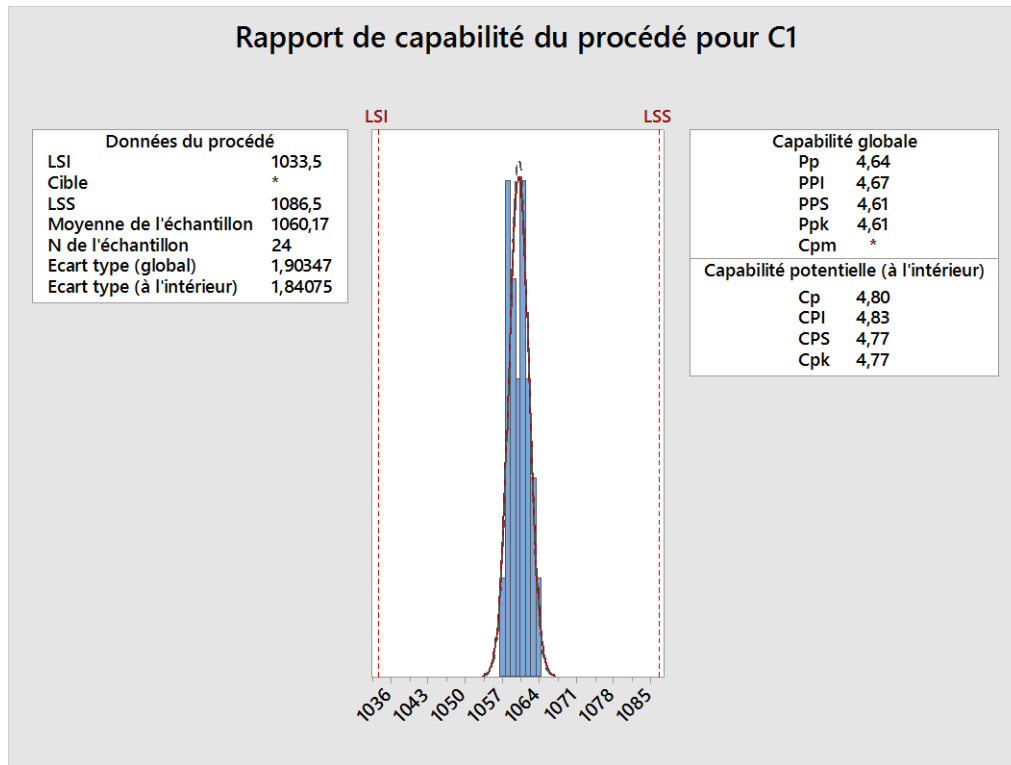


Figure 2.15: Rapport de capacité du procédé de lot 6