

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



UNIVERSITE CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie
THESE :

**Démarches de l'établissement des
« Release limits »**

Réalisé et présenté par :

-  *KHELLAF Roufia.*
-  *SERAOUI Maha.*
-  *KHELIFA Dina Djihane.*
-  *SOUCHA Wissam.*

Encadré par :

Dr. TITEL Faouzi.

Membres de jury :

Pr. LAALAOUNA

Dr. GUEROUI

Année universitaire : 2021 /2022.

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS	III
DEDICACES.....	IV
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XIV
RESUMES	XVII
INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE THEORIQUE	4
CHAPITRE I : GENERALITES.....	5
1. Contrôle de qualité.....	6
2. La monographie.....	7
3. Les spécifications.....	7
4. Aspects de qualité essentiels CQA	8
5. Internal Release limits	9
5.1. Contexte réglementaire	10
5.2. Les facteurs à tenir compte lors de l'établissement des IRLs.....	11
CHAPITRE II :	12
ETUDE DE STABILITE	12
1. Importance des tests de stabilité	13
2. Sélection des lots.....	13
3. Types de test de stabilité.....	13
3.1. Tests de stabilité accélérés.....	13
3.2. Test de stabilité en temps réel	14
3.3. Étude sous condition intermédiaire	14
4. Fréquence des essais.....	14
5. Conditions de stockage	14
6. Dispositif d'emballage	16
7. Recommandation et étiquetage.....	16
8. Evaluation des données.....	16
8.1. L'analyse statistique des données de stabilité	17
8.1.1. Notion statistique	17
8.1.1.1. L'analyse de la covariance (ANCOVA)	17
8.1.1.2. La régression linéaire	18

8.1.2.	Analyse des données à partir d'un seul facteur, études complètes	18
8.1.2.1.	Évaluation visant à déterminer si tous les lots appuient la période de la durée de conservation proposée.....	18
8.1.2.2.	Test de mise en commun des données de lots différents	19
	CHAPITRE III :	21
	VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES.....	21
1.	Définition de la validation	22
2.	Types de méthodes d'analyse à valider.....	22
3.	Critères à valider	24
3.1.	Spécificité	24
	• Selon ICH Q2 (R1) :	24
	• Selon ISO/TS 22176 :	24
	• Selon	24
3.2.	Exactitude.....	24
	• Selon ICH Q2 (R1)	24
	• Selon ISO/TS 22176 :	24
	• Selon	24
3.3.	Précision	25
	• Selon ICH Q2 (R1) :	25
	• Selon ISO/TS 22176 :	25
	• Selon	25
3.3.1.	Répétabilité	26
	• Selon ICH Q2 (R1) :	26
	• Selon ISO/TS 22176 :	26
	• Selon	27
3.3.2.	Précision intermédiaire	27
	• Selon ICH Q2 (R1) :	27
	• Selon ISO/TS 22176 :	27
	• Selon	28
3.3.3.	Reproductibilité.....	29
	• Selon ICH Q2 (R1) :	29
	• Selon ISO/TS 22176 :	29
	• Selon	29
3.4.	Limite de détection	30

•	Selon ICH Q2 (R1) :	30
•	Selon	30
3.5.	Limite de dosage.....	31
•	Selon ICH Q2 (R1) :	31
•	Selon	31
3.6.	Linéarité.....	32
•	Selon ICH Q2 (R1) :	32
•	Selon ISO/TS 22176 :	32
•	Selon	32
3.7.	Domaine d'utilisation	32
•	Selon ICH Q2 (R1) :	32
3.8.	Robustesse :.....	33
4.1.	La Moyenne	34
4.2.	Écart-type	34
4.3.	Le coefficient de variation	34
	CHAPITRE IV :	35
	CALCULE DES IRLs	35
2.	Calcul des IRLs	36
2.1.	CAS 1 : Produit qui reste stable	38
2.2.	Cas 2 : produit qui se dégrade.....	41
	PARTIE PRATIQUE.....	45
1.	Matériel et Equipement.....	47
1.1.	Le logiciel MINITAB.....	47
1.2.	Les données de stabilité	48
1.3.	Les données de validation	49
2.	Evaluation statistique des données de la stabilité	50
2.1.	Méthode.....	50
2.2.	Résultats	56
2.2.1.	Résultat d'Etude de stabilité du PA1	56
2.2.2.	Résultat d'Etude de stabilité du PA2	59
2.3.	Discussion	62
2.3.1.	PA1.....	63
2.3.2.	PA2.....	64
2.4.	Conclusion	65

3. Estimation de la précision intermédiaire	66
3.1. Méthode	66
3.2. Résultats	71
3.3. Discussion	73
3.4. Conclusion	74
4. Calcul des IRLs	75
4.1. Méthode	75
4.2. Résultats	75
4.2.1. PA1	75
4.2.2. PA2	78
4.3. Discussion	82
CONCLUSION GENERALE	83

Résumé

Le control qualité des produits pharmaceutiques fait partie intégrante dans le processus de fabrication d'un médicament, une considération importante dans l'assurance qualité est l'établissement des limites de contrôle internes auxquelles un lot doit se conformer de la libération jusqu'à la date d'expiration. C'est ce qu'on appelle « internal release limit ».

Si un produit présente une dégradation significative au cours de son cycle de vie ces limites qui sont plus étroites que les spécifications compensent le risque d'instabilité du produit en tenant compte de son taux de dégradation, ainsi la variabilité analytique pourrait entrainer un résultat hors spécification lors d'un test ultérieur, donc les IRLs tient compte des incertitudes dues à la variabilité analytique.

Dans notre étude consacré aux calculs des IRLs on a effectué une étude de stabilité sur des comprimés qui contiennent deux principe actif ainsi on a analysé la variance des méthodes analytiques, par le logiciel du Minitab.

*Les résultats de l'étude de stabilité ont montré que le PA1 est stable au cours de son cycle de vie donc les calculs des IRLs sont influencés uniquement par la variabilité analytique qui est exprimé par la variance de la précision intermédiaire et qui égale à **0,47**.*

*Alors que le PA2 présente une dégradation significative et donc les IRLs sont influencés par la variance analytique qui égale à **0,82** et la pente commune des lots qui égale à **0,0989 %/mois** et l'incertitude due au calcul de la pente qui égale à **0,02%/mois**.*

Sur la lumière de ces résultats on a trouvé que :

- les IRLs du PA1 sont de **91.20 %** à **108.80 %**.
- les IRLs du PA2 sont de **94.13 %** à **108.42 %**.

Une fois que les IRLs ont été établies, leur pertinence devrait faire l'objet d'un examen périodique.

MOTS CLES : Release limits- Précision intermédiaire- Etude de stabilité- Logiciel Minitab.

Abstract

The Quality control of pharmaceutical products is an integral part of the manufacturing process of a drug, an important consideration in quality assurance is the establishment of the internal control limits to which a lot must conform from release until the date expiration. This is called the “internal release limit”.

If a product shows significant degradation during its life cycle, these limits, which are narrower than the specifications compensate for the risk of product instability by taking into account its rate of degradation, so analytical variability, could lead to an out-of-specification result, during a subsequent test, therefore the IRLs take into account the uncertainties due to the analytical variability.

In our study devoted to the calculations of the IRLs, we carried out a stability study on tablets that contain two active ingredients, and we analyzed the variance of the analytical methods, using the Minitab software.

*The results of the stability study showed that the PA1 is stable during its life cycle therefore the calculations of the IRLs are influenced only by the analytical variability which is expressed by the variance of the intermediate precision and which equals **0,47**.*

*While the PA2 presents a significant degradation and therefore the IRLs are influenced by the analytical variance, which equals **0.82** and the common slope of the batches, which equals **0.0989%/month** and the uncertainty due to the calculation of the slope, which equal to **0.02%/month**.*

Based on these results, it was found that:

- *The IRLs of PA1 are from **91.20%** to **108.80%**.*
- *The IRLs of PA2 are from **94.13%** to **108.42%**.*

Once IRLs have been established, their appropriateness should be periodically reviewed.

KEY WORDS: Release limits- Intermediate Precision-Stability study-Release limits-Minitab software.

ملخص

تعد مراقبة جودة المنتجات الصيدلانية جزءًا لا يتجزأ من عملية تصنيع الدواء، ومن الاعتبارات المهمة في ضمان الجودة وضع حدود الرقابة الداخلية التي يجب أن تتوافق معها الكمية من الإصدار حتى تاريخ انتهاء الصلاحية. وهذا ما يسمى "حد الإفراج الداخلي".

إذا أظهر المنتج تدهورًا كبيرًا خلال دورة حياته، فإن هذه الحدود الأضيق من المواصفات تعوض عن مخاطر عدم استقرار المنتج من خلال مراعاة معدل تدهوره، وأيضًا قد يؤدي التباين التحليلي إلى نتيجة خارج المواصفات أثناء اختبار لاحق، لذلك تأخذ IRLs في الاعتبار أوجه عدم اليقين الناتجة عن التباين التحليلي.

في دراستنا المخصصة لحسابات IRLs، أجرينا دراسة ثبات على الأقراص التي تحتوي على مكونين نشطين، وقمنا بتحليل تباين الطرق التحليلية باستخدام برنامج Minitab.

أظهرت نتائج دراسة الاستقرار أن PA1 مستقر خلال دورة حياته، وبالتالي فإن حسابات IRL تتأثر فقط بالتغير التحليلي الذي يعبر عنه تباين الدقة المتوسطة والذي يساوي 0,47.

بينما يمثل PA2 تدهورًا كبيرًا وبالتالي تتأثر IRLs بالتباين التحليلي الذي يساوي 0,82 والمنحدر المشترك للذفعات الذي يساوي 0,0989 / شهر وعدم اليقين بسبب حساب المنحدر الذي يساوي 0,02 / شهر.

بناءً على هذه النتائج وجد أن:

- تتراوح نسبة IRLs لـ PA1 من 91.20% إلى 108.80%.

- تتراوح نسبة IRLs لـ PA2 من 94.13% إلى 108.42%.

بمجرد إنشاء IRLs، يجب مراجعة مدى ملاءمتها بشكل دوري.

كلمات مفتاحية: متوسط الدقة-دراسة الاستقرار-حدود الإفراج-برنامج مينيتاب-.