

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**

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE**

**VALIDATION D'UNE METHODE ANALYTIQUE POUR  
L'ETUDE DE LA DISSOLUTION DE GLIBENCLAMIDE DANS  
LE COMPRIME DIABENIL 5mg**

**Présenté par :** LOUNAS WISSEM

**Encadré par :** Dr. Ait Mesbah Z (Pr- U BLIDA1 Saad Dahleb)

**Supervisé par :** touazi FZ (Chef de département contrôle qualité à SAIDAL BIOTIC)

Année universitaire 2024/2025

## REMERCIEMENTS

Avant tout on remercie dieu tout puissant de m'avoir donné la chance d'étudier et de donner la force, le courage, et la patience de supporter les difficultés pour accomplir ce travail.

Je remercie mes parents : mon père qui nous a quitté « LOUNAS FARID » que dieu ait son âme, ma précieuse mère « ANISSA », mes proches ainsi que les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenues par leurs paroles et leurs encouragements, qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Ce travail de validation analytique a été une aventure intellectuelle stimulante, et je suis profondément reconnaissant envers ceux qui l'ont rendue possible.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma plus vive gratitude à ;

Mon encadreur : Dr. AIT MESBAH

Ses passions pour le sujet, sa guidance méthodique et sa capacité à transmettre son savoir ont été déterminantes dans l'élaboration de ce mémoire. Au-delà ses conseils académiques, son soutien moral et confiance en mes capacités ont été particulièrement précieux, notamment lors des étapes les plus complexes. J'ai beaucoup appris de notre collaboration et je lui en suis sincèrement reconnaissant.

Je remercie également chaleureusement mon Co-encadreur de stage : Madame chef de département contrôle qualité SAIDAL BIOTIC-el Harrach TOUAZI FZ

Ce travail n'aurait probablement pas pu être entamé et atteindre de telles dimensions sans sa contribution qui tout au long de ce stage professionnel, a été d'une très grande disponibilité. Ses conseils, son soutien, son encadrement et sa confiance m'a permis de mener ce travail à bien. Je vous suis reconnaissants de la spontanéité et de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de me guidée pondent la réalisation de ce mémoire. Je vous témoigne de mon profonde reconnaissance.

Je remercie également les jurys présents pour avoir acceptés d'examiner ce mémoire. Leurs expertises complémentaires apporteront sans aucun doute un éclairage enrichissant sur mon travail.

Je tiens également à remercier : Madame DJILALI KHADIDJA qui m'a donné des conseils et des orientations au cours de la réalisation de mémoire

Enfin, je ne pourrais clôturer ces remerciements sans évoquer le soutien inconditionnel de mes proches. Leur patience, leurs encouragements et leur compréhension ont été un pilier essentiel durant cette période intense. Je leur dédie également ce travail."

## LIST DES TABLEAUX

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tableau 1.1:</b> Formes galéniques les plus courantes                                            | <b>4</b>  |
| <b>Tableau 4.1 :</b> Rôles des excipients                                                           | <b>23</b> |
| <b>Tableau 5.1 :</b> Equipements de fabrication de DIABENIL 5mg                                     | <b>27</b> |
| <b>Tableau 5.2 :</b> Appareils de contrôle de DIABENIL 5mg                                          | <b>28</b> |
| <b>Tableau 5.3 :</b> Réactifs utilisés au cours contrôle qualité de DIABENIL 5mg                    | <b>29</b> |
| <b>Tableau 5.4 :</b> Conditions critiques de test de dissolution contrôlée par HPLC                 | <b>36</b> |
| <b>Tableau 5.5 :</b> Solutions à préparer et nombre d'injection par HPLC                            | <b>38</b> |
| <b>Tableau 5.6 :</b> Résultats précédents de la dissolution de DIABENIL 5mg                         | <b>39</b> |
| <b>Tableau 5.7 :</b> Paramètres à valider de différents types de procédures analytiques             | <b>40</b> |
| <b>Tableau 5.8 :</b> Méthode de préparation des solutions de linéarité à différentes concentrations | <b>42</b> |
| <b>Tableau 5.9:</b> Résultats des différents tests de contrôles de routine de DIABENIL 5mg          | <b>46</b> |
| <b>Tableau 5.10:</b> Résultats de test compatibilité des filtres de DIABENIL 5mg                    | <b>47</b> |
| <b>Tableau 5.11:</b> Résultats de spécificité de diabenil 5mg                                       | <b>48</b> |
| <b>Tableau 5.12:</b> Résultats de test linéarité de la dissolution diabenil 5mg                     | <b>50</b> |
| <b>Tableau 5.13 :</b> Résultats de la justesse de dissolution diabenil 5mg                          | <b>52</b> |
| <b>Tableau 5.14 :</b> Résultats de la gamme de linéarité                                            | <b>53</b> |
| <b>Tableau 5.15 :</b> Résultats de la gamme d'exactitude                                            | <b>53</b> |
| <b>Tableau 5.16:</b> Résultats de la précision du système                                           | <b>54</b> |
| <b>Tableau 5.17 :</b> Résultats de la précision de la méthode                                       | <b>55</b> |
| <b>Tableau 5.18:</b> Résultats des paramètres de précision intermédiaire                            | <b>56</b> |
| <b>Tableau 5.19:</b> Résultats des paramètres de robustesse                                         | <b>57</b> |
| <b>Tableau 5.20:</b> Résultats des paramètres de stabilité                                          | <b>58</b> |

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1.3:</b> Logigramme de procédé de fabrication des comprimés                                             | 7  |
| <b>Figure 3.1:</b> Diagramme de flux de l'HPLC et le rôle de chaque composant                                     | 22 |
| <b>Figure 4.1:</b> Formule chimique de glibenclamide                                                              | 24 |
| <b>Figure 2.3 :</b> Boîte commercialisée de « DIABENIL 5mg »                                                      | 26 |
| <b>Figure 5.1:</b> Appareil de chromatographie liquide à haute performance (HPLC)                                 | 28 |
| <b>Figure 5.2:</b> Appareil de dissolution « le Dissolu-test »                                                    | 29 |
| <b>Figure 5.3 :</b> Schéma représentant de procédé de fabrication de diabencil 5mg                                | 30 |
| <b>Figure 5.4:</b> Chromatogramme de solutions témoin filtrées et non filtrées                                    | 47 |
| <b>Figure 5.5:</b> Chromatogramme de placebo test de spécificité de la dissolution de glibenclamide               | 48 |
| <b>Figure 5.6:</b> Chromatogramme de blanc test de spécificité de la dissolution de glibenclamide                 | 49 |
| <b>Figure 5.7:</b> Chromatogramme test de spécificité de solutions échantillon de la dissolution de glibenclamide | 49 |
| <b>Figure 5.8:</b> Courbe de linéarité de la dissolution du glibenclamide en fonction des concentrations          | 51 |
| <b>Figure 5.9:</b> Chromatogramme de stabilité de la dissolution de glibenclamide lot de 2024                     | 58 |
| <b>Figure 5.10:</b> Chromatogramme de stabilité de la dissolution de glibenclamide lot de 2025                    | 59 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                   |                                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>AMM</b>        | Autorisation de mise sur le marché                           |
| <b>AQ</b>         | Assurance Qualité                                            |
| <b>BPF</b>        | bonnes pratiques de fabrication                              |
| <b>Cc</b>         | Concentration en milligramme par millilitre                  |
| <b>Cp</b>         | Comprimé                                                     |
| <b>CPA</b>        | pharmacie centrale algérienne                                |
| <b>CV</b>         | Coefficient de variation                                     |
| <b>EXP</b>        | Excipient                                                    |
| <b>FDA</b>        | Food and Drug Administration                                 |
| <b>GPM</b>        | Good Manufacturing Practice                                  |
| <b>HPLC</b>       | hyper performance liquide chromatographie                    |
| <b>ICH</b>        | International Conference on Harmonisation                    |
| <b>IPC</b>        | laboratoire de Contrôle Qualité in process                   |
| <b>IR</b>         | infra rouge                                                  |
| <b>ISO</b>        | International Organization for Standardization               |
| <b>LAF</b>        | lit à fluidiser                                              |
| <b>LCQ</b>        | laboratoire contrôle qualité                                 |
| <b>m/v</b>        | Masse volumique                                              |
| <b>mg (l)</b>     | Mili gramme (litre)                                          |
| <b>MP</b>         | matière première                                             |
| <b>Mt/Mexp/Mm</b> | masse théorique/expérimentale/moyenne                        |
| <b>PA</b>         | principes actif                                              |
| <b>PF</b>         | Produit Fini                                                 |
| <b>Ph.Eur</b>     | Pharmacopée Européenne                                       |
| <b>Q%</b>         | pourcentage de dissolution                                   |
| <b>S</b>          | Ecart type                                                   |
| <b>SCR</b>        | Substance chimique de référence                              |
| <b>SFSTP</b>      | Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques |

## RESUME

Ce mémoire porte sur la validation d'une méthode analytique physico-chimique menée au laboratoire de contrôle qualité de SAIDAL El Harrach. Nous nous sommes spécifiquement intéressés à la validation de la méthode de dissolution du GLIBENCLAMIDE, la substance active du produit fini DIABENIL® 50 mg, un antidiabétique oral. Cette démarche s'est appuyée sur les critères décrits par le référentiel ICH Q2(R1) et la Pharmacopée Britannique.

La problématique principale qui a motivé cette validation était la variation des résultats de dissolution observée entre différents analystes. Cette situation rendait impérative une validation approfondie afin d'identifier la cause fondamentale de ce problème préoccupant.

Le pourcentage de libération de la substance active de cette méthode de dissolution a été quantifié par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ; on a constatés que la méthode analytique de dissolution de glibenclamide interne de SAIDAL est suffisamment exacte et fiable. La validation a également couvert la conformité du système, la spécificité, la linéarité, la répétabilité, la fidélité et l'exactitude de la méthode de dissolution appliquée aux comprimés.

**Mots clés :** Validation, Méthode analytique, Dissolution, HPLC

## ABSTRACT

This thesis focuses on the validation of a physicochemical analytical method carried out at the SAIDAL El Harrach quality control laboratory. We were specifically interested in the validation of the dissolution method for glibenclamide, the active substance in the finished product DIABENIL® 50 mg, an oral antidiabetic. This approach was based on the criteria described by the ICH Q2(R1) guideline and the British Pharmacopoeia.

The main issue that motivated this validation was the variation in dissolution results observed among different analysts. This situation made a thorough validation imperative in order to identify the fundamental cause of this concerning problem.

The percentage of active substance release from this dissolution method was quantified by high-performance liquid chromatography (HPLC); it was found that SAIDAL's internal glibenclamide dissolution analytical method is sufficiently accurate and reliable. The validation also covered system suitability, specificity, linearity, repeatability, fidelity, and accuracy of the dissolution method applied to the tablets.

## ملخص

تركز هذا العمل على التحقق من صحة طريقة التحليل الفيزيوكيميائية في مختبر مراقبة الجودة بـ SAIDAL الحراش. كان هدفنا الأساسي هو التحقق من صحة طريقة ذوبان الغليبنكلاميد، المادة الفعالة في أقراص 50 DIABENIL® ملغ، وهو دواء مضاد للسكري. اتبعنا الإرشادات المحددة في ICH Q2(R1) و فارماكوبيا الأدوية البريطاني.

كان السبب الرئيسي هو عدم اتساق نتائج الذوبان بين مختلف عمال المختبر، مما استدعى هذا التحقق المتعمق لتحديد السبب الجذري.

تم تقدير النسبة المئوية لتحرير المادة الفعالة من طريقة الذوبان هذه بواسطة كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء (HPLC)؛ وقد وجد أن طريقة SAIDAL التحليلية الداخلية لإذابة الغليبنكلاميد دقيقة وموثوقة بدرجة كافية. كما غطت عملية التحقق مطابقة النظام، والنوعية، والخطية، والقابلية للتكرار، والدقة، والموثوقية لطريقة الذوبان المطبقة على الأقراص

## **TABLE DES MATIERES**

**pages**

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Introduction 1

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS**

|                                                         |   |
|---------------------------------------------------------|---|
| <b>I.1. Définition</b>                                  | 3 |
| <b>I.2. Composition du médicament</b>                   | 3 |
| <b>I.3. Différentes formes pharmaceutiques</b>          | 4 |
| <b>I.4. Les comprimés</b>                               | 4 |
| <b>I.5. Les types des comprimés</b>                     | 5 |
| <b>I.6. Procèdes de fabrication des comprimés</b>       | 6 |
| <b>I.6.1. Le mélange des poudres</b>                    | 6 |
| <b>I.6.2. La granulation</b>                            | 6 |
| <b>I.6.3. La compression</b>                            | 6 |
| <b>I.7. La qualité dans l'industrie pharmaceutique</b>  | 7 |
| <b>I.7.1. Notion d'assurance et de contrôle qualité</b> | 7 |
| <b>I.7.2. Bonnes pratiques de fabrication</b>           | 8 |
| <b>I.7.3. Réglementations ISO</b>                       | 9 |

### **CHAPITRE II : LA VALIDATION ANALYTIQUE**

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| <b>II.1. Définition de la validation</b>                     | 10 |
| <b>II.2. Règlements en matière de validation</b>             | 10 |
| <b>II.2.1. Autorisation de mise sur le marché</b>            | 10 |
| <b>II.2.2. La pharmacopée</b>                                | 11 |
| <b>II.2.3. L'ICH</b>                                         | 11 |
| <b>II.3. Validation d'une méthode de contrôle analytique</b> | 13 |
| <b>II.4. Paramètres de validation</b>                        | 14 |
| <b>II.4.1. Spécificité</b>                                   | 14 |

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| II.4.2. Exactitude                                                       | 14 |
| II.4.3. Précision                                                        | 14 |
| II.4.3.1. Répétabilité                                                   | 15 |
| II.4.3.2. Précision intermédiaire                                        | 15 |
| II.4.3.3. Reproductibilité                                               | 15 |
| II.4.4. Limite de détection                                              | 15 |
| II.4.5. Limite de quantification                                         | 15 |
| II.4.6. Linéarité                                                        | 15 |
| II.4.7. Gamme                                                            | 15 |
| II.4.8. Robustesse                                                       | 16 |
| II.5. Maîtrise des changements et stabilité requise aux médicaments      | 17 |
| II.5.1. Maîtrise des changements                                         | 17 |
| II.5.2. La stabilité requise aux médicaments                             | 17 |
| <b>CHAPITRE III : TEST DE DISSOLUTION PAR HPLC</b>                       |    |
| III.1. LA DISSOLUTION                                                    | 18 |
| III.1.1. Définition de la dissolution                                    | 18 |
| III.1.2. Importance dans le contrôle qualité.                            | 18 |
| III.1.3. Rôle de la dissolution                                          | 18 |
| III.1.4. Facteurs influençant la dissolution                             | 18 |
| III.1.4.1. Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule | 18 |
| III.1.4.2. Facteurs liés à la formulation                                | 19 |
| III.1.4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication                    | 19 |
| III.2. PRINCIPE DE LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC)   | 20 |
| III.2.1. Bases théoriques de la HPLC                                     | 20 |
| III.2.2. Mécanisme d'action de la HPLC                                   | 21 |

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>CHAPITRE IV : GENERALITES SUR DIABENIL® 5 MG COMPRIME PELLICULE</b> |    |
| IV.1. Forme et présentation                                            | 23 |
| IV.2. Présentation de glybenclamide                                    | 24 |
| IV.3. Propriétés physico-chimiques de glibenclamide                    | 24 |
| IV.4. Indications                                                      | 25 |

|                                                                |                                                     |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>IV.5.</b>                                                   | <b>Posologie et mode d'administration</b>           | <b>25</b> |
| <b>IV.6.</b>                                                   | <b>Pharmacodynamique</b>                            | <b>25</b> |
| <b>IV.7.</b>                                                   | <b>Pharmacocinétique</b>                            | <b>25</b> |
| <b>CHAPITRE V : VALIDATION DE LA METHODE DE DISSOLUTION DU</b> |                                                     |           |
| <b>GLYBENCLAMIDE</b>                                           |                                                     |           |
| <b>V.1.</b>                                                    | <b>MATERIEL ET METHODES</b>                         | <b>27</b> |
| <b>V.1.1.</b>                                                  | <b>MATERIEL</b>                                     | <b>27</b> |
| V.1.1.1.                                                       | Equipement de fabrication                           | 27        |
| V.1.1.2.                                                       | Appareils de contrôle                               | 28        |
| V.1.1.3.                                                       | Standards et réactifs                               | 29        |
| <b>V.1.2.</b>                                                  | <b>METHODES</b>                                     | <b>30</b> |
| V.1.2.1.                                                       | Description de procédés de fabrication DIABENIL 5mg | 30        |
| V.1.2.2.                                                       | Méthodes de contrôle produit fini                   | 31        |
| V.1.2.3.                                                       | Etude de validation analytique                      | 40        |
| V.1.2.4.                                                       | Etude de stabilité                                  | 45        |
| <b>V.2.</b>                                                    | <b>RESULTATS ET INTERPRETATIONS</b>                 | <b>46</b> |
| <b>V.2.1.</b>                                                  | <b>Résultat de contrôle produit fini</b>            | <b>46</b> |
| <b>V.2.2.</b>                                                  | <b>Résultats des paramètres de validation</b>       | <b>47</b> |
| V.2.2.1.                                                       | Compatibilité des filtres                           | 47        |
| V.2.2.2.                                                       | Spécificité                                         | 48        |
| V.2.2.3.                                                       | Linéarité                                           | 50        |
| V.2.2.4.                                                       | Justesse                                            | 52        |
| V.2.2.5.                                                       | Gamme                                               | 53        |
| V.2.2.6.                                                       | Précision                                           | 54        |
| V.2.2.7.                                                       | Robustesse                                          | 57        |
| <b>V.2.3.</b>                                                  | <b>Résultats d'étude de stabilité</b>               | <b>58</b> |
| <b>V.2.4.</b>                                                  | <b>Interprétation des résultats</b>                 | <b>60</b> |

CONCLUSION

ANNEXE

## INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par des niveaux élevés de glucose (ou de sucre) dans le sang. Avec le temps, ces niveaux élevés peuvent entraîner de graves dommages au cœur, aux vaisseaux sanguins, aux yeux, aux reins et aux nerfs. Le type de diabète le plus courant est le diabète de type 2, qui apparaît généralement chez l'adulte et se manifeste lorsque le corps devient résistant à l'insuline ou n'en produit pas suffisamment [1].

Le glibenclamide, sulfonyleuré de seconde génération à demi-vie courte, semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellule bêta active dans les îlots pancréatiques [2].

Le test de dissolution est une exigence fondamentale pour toutes les formes pharmaceutiques orales solides où l'absorption du médicament est nécessaire à l'effet thérapeutique. Elle est définie comme le processus par lequel une quantité connue de substance médicamenteuse passe en solution par unité de temps, dans des conditions standardisées. Ce test est une étape cruciale dans le développement et la fabrication des médicaments. Il est également utilisé comme outil de contrôle qualité pour assurer la constance de la libération du médicament d'un lot à l'autre [3].

Ce mémoire s'attache à la validation d'une méthode de dissolution de glibenclamide présent dans les comprimés de DIABENIL 5mg, en utilisant la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) comme technique analytique des résultats. Afin de démontrer la fiabilité et la justesse des résultats de contrôles analytiques quotidiens effectués au niveau de laboratoire de contrôle qualité SAIDAL EL HARRACH ; Le processus de validation recouvre des paramètres clés tels que la spécificité, la linéarité, l'exactitude, la fidélité et la robustesse...garantissant la sécurité et la conformité des médicaments produisent, les méthodes de contrôle doivent être validées

L'objectif principale de ce travail est d'établir une solution pour le problème de variation des résultats observés pendant l'analyse quotidienne de produit fini DIABENIL 5mg, ce qui exige la validation de cette méthode décrite

Dans le présent travail, nous avons repartis notre démarche en deux parties principales:

- une partie bibliographique : présentée en trois chapitres
  - 1<sup>er</sup> chapitre contient des généralités sur les médicaments (définition, type, présentation et production des comprimés...) tel que les grands facteurs d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique
  - 2<sup>ème</sup> chapitre présente la validation analytique (définition, les paramètres clés...) de façon globale
  - 3<sup>ème</sup> chapitre décrit l'importance et facteurs influençant le test de dissolution tel que le principe de l'HPLC
- Une partie expérimentale : divisée en deux chapitres
  - Un chapitre sur des généralités de médicament étudié DIABENIL 5mg et ses propriétés
  - Un chapitre qui englobe les méthodes de contrôle et validation de produit cité tel que résultats et discussions

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

## I.1. DEFINITION

D'après l'article 208 du journal officiel de la république algérienne ;Le médicament, au sens de la présente loi, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques [4]

Le médicament obéit à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadré et strictement surveillé [5]

## I.2. COMPOSITION DU MEDICAMENT

Les médicaments sont composés d'un ou plusieurs substances actives (principe actif) et des excipients qui ne portent pas d'activité thérapeutique :

### ➤ Principe actif

Le principe actif est une molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriés et comparatifs, sa structure chimique est le plus souvent connue [6].

### ➤ Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif

Les excipients sont Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, et tous doivent être autorisés par la réglementation ; sont classés selon leur fonction en :

- agrégeant : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant

- intermédiaires : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (émulsionnant)
- colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- édulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament. [7]

### I.3. DIFFERENTES FORMES PHARMACEUTIQUES

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives [8]

**Tableau 1.1:** Les Formes galéniques les plus courantes [8]

| Voies        | Formes principales                                    |
|--------------|-------------------------------------------------------|
| Orale        | Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses |
| Parentérale  | Solutions aqueuses                                    |
| Rectale      | Suppositoires                                         |
| Vaginale     | Comprimés, solutions aqueuses                         |
| Ophthalmique | Solutions aqueuses                                    |
| ORL          | Solutions aqueuses pulvérisées ou non                 |
| Percutanée   | Pommades et solutions                                 |

### I.4. LES COMPRIMES

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 8ème édition, 2014), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation uni-dose, le comprimé assure l'administration d'une

dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants [9]

### **I.5. LES TYPES DES COMPRIMES [10]**

Le comprimé est obtenu par compression de poudre. Pour contribuer à sa bonne conservation, et éventuellement masquer un goût, le comprimé est le plus souvent entouré d'une pellicule ou d'un enrobage (comprimé pelliculé ou enrobé). Une barre de sécabilité est parfois présente pour permettre de prendre un demi-comprimé. Pour casser aisément le comprimé, il faut poser le comprimé sur une table, la barre de section étant côté table, et appuyer légèrement de part et d'autre de la barrette.

- Les comprimés gastro-résistants sont enrobés d'un film particulier, qui évite leur dissolution dans l'estomac et leur dégradation par les sucs gastriques acides. Le comprimé se dissout dans l'intestin : il doit être avalé intact, sans être coupé ou écrasé.
- Les comprimés à libération prolongée ont des excipients particuliers, qui permettent de libérer la substance active de façon progressive et de réduire ainsi le nombre de prises au cours de la journée.

Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau, sauf dans les cas suivants :

- le comprimé effervescent et le comprimé dispersible doivent être dissous dans un demi-verre d'eau
- le comprimé sublingual qui doit être placé sous la langue, où il se dissout rapidement ; la substance active traverse la muqueuse buccale et passe directement dans le sang. Ce type de comprimé permet généralement un effet plus rapide. Il est le plus souvent sensible à l'humidité : il faut le conserver dans l'emballage d'origine et le manipuler avec les mains sèches.
- Le comprimé à sucer destiné à soigner une affection de bouche ou de la gorge.

### **I.6. PROCEDES DE FABRICATION DES COMPRIMES [11]**

Le marché pharmaceutique est largement dominé par les formes médicamenteuses solides, qui représentent environ 80 % des médicaments commercialisés. Ces formes sont principalement destinées à la voie orale, la méthode d'administration de médicaments la plus

courante et la plus acceptée par les patients. Les médicaments solides se présentent sous diverses formes telles que les gélules, les pastilles, les capsules et, plus fréquemment, les comprimés.

La fabrication des comprimés est un processus qui se déroule en plusieurs phases essentielles, appelées opérations unitaires. Ce processus se compose généralement de trois grandes étapes principales : le mélange des poudres de matières premières, la granulation et la compression qui peut être suivie ou non d'une étape d'enrobage.

### **I.6.1. Le mélange des poudres**

Le mélange des poudres a lieu juste après la pesée des poudres des matières premières et s'effectue dans un mélangeur. on distingue trois types de mécanismes de mélange :

- Mélange par diffusion
- Mélange par convection
- Mélange par cisaillement

### **I.6.2. La granulation**

La granulation permet la préparation de granulés dont certains peuvent être destinés à la fabrication de comprimés. De manière générale, la modification de la texture initiale de poudre permet l'obtention d'un meilleur écoulement, meilleure conservation de l'homogénéité et une porosité supérieure qui favorise la dissolution.

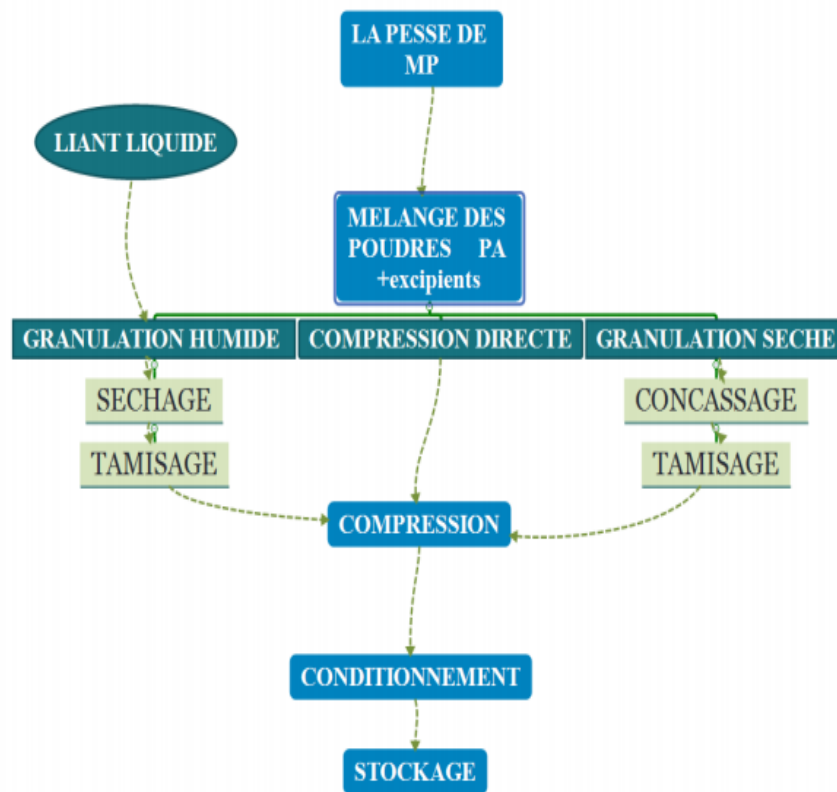
La granulation une étape essentielle dans la fabrication des comprimés, peut être réalisée de deux façons distinctes : par voie sèche ou par voie humide.

### **I.6.3. La compression**

La compression est l'étape indispensable qui transforme la poudre en comprimés pharmaceutiques. Ce processus consiste à réduire le volume d'un lit de poudre en éliminant l'air entre les particules. Cela a pour effet d'augmenter la surface de contact entre elles et de favoriser la formation de liaisons inter particulaires, ce qui confère au comprimé sa cohésion et sa solidité. L'intensité de ces liaisons dépend de la nature des particules utilisées.

La compression des poudres s'effectue généralement en quatre phases successives au sein d'une matrice :

- Alimentation : La poudre est introduite dans la matrice.
- Arasage : L'excédent de poudre est retiré pour assurer un volume précis.
- Compression : Les poinçons appliquent une force pour compacter la poudre et former le comprimé.
- Éjection : Le comprimé fini est extrait de la matrice



**Figure 1.3** : Logigramme de procédé de fabrication des comprimés [11]

## **I.7. LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **I.7.1. Notion d'assurance et de contrôle qualité**

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP).

Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place. Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfice / risque suffisante pour satisfaire le patient.

Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:

- Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant
- Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (via les essais cliniques et précliniques), et la qualité (via les contrôles mis en place par le fabricant). Eléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système qualité efficace. [12].

### **I.7.2. Bonnes pratiques de fabrication**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;

Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée
- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- du matériel et des services adéquats ;
- des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique [13].

### **I.7.3. Règlementations ISO**

L'ISO (International Organization for Standardisation), en français, « Organisation Internationale de Normalisation » est une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

- La norme ISO 9000

« Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire » expose les principes essentiels qui sous-tendent le management de la qualité et définit le vocabulaire utilisé dans toutes les normes de la famille ISO 9000.

- La norme ISO 9001

« Système de management de la qualité - Exigences » : spécifie les exigences fondamentales se rapportant à un système de management de la qualité auxquelles un organisme doit satisfaire pour démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits (terme englobant les services) qui améliorent la satisfaction des clients tout en étant conformes aux exigences légales et réglementaires applicables

- La norme ISO 9004

«Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances» [14]

## **II.1. DEFINITION DE LA VALIDATION [15]**

La notion de validation implique qu'une technique d'usage généralisé doit être "prouvée", confirmée avant d'être reconnue.

La clause 5.4.5.1. De la norme ISO 17025 : 2005 définit ainsi la validation : « est la confirmation par examen et apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies ».

La validation est donc un exercice documenté, au cours duquel on veut démontrer que chaque étape d'un procédé se déroulera comme prévu initialement, et ce même dans des conditions extrêmes, et permettra de répondre à des critères de qualité définis au préalable. Elle est appliquée à tout ce qui contribue directement ou indirectement à la fabrication du produit

## **II.2. REGLEMENTATION EN MATIERE DE VALIDATION [16]**

La validation analytique est régie par des textes réglementaires ou des référentiel tels que l'ICH , la FDA , EURACHEM , IUPAC ,AOAC . Ces derniers décrivent et définissent les critères de validation à prendre en considération pour toute validation analytique, mais ne proposent pas des approches expérimentales. En effet toutes ces références se limitent à des concepts généraux.

C'est pour ces raisons que des guidelines pratiques ont été mis en place afin de faciliter la tâche aux analystes désireux de la réalisation de la validation de leurs procédures d'analyse tels que ceux de l'ICH qui représentent la référence internationale de base en matière de validation analytique pour l'industrie pharmaceutique.

### **II.2.1. Place dans l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Tous les médicaments mis sur le marché doivent faire l'objet d'une AMM préalable. En vue de l'harmonisation internationale des demandes d'AMM, le dossier doit être présenté selon un format standard élaboré par l'International Conference on Harmonisation (ICH) et appelé "Common Technical Document" (CTD) ou Document Technique Commun.

La validation des méthodes d'analyse est donc une exigence réglementaire pour la commercialisation d'un médicament.

### II.2.2. La Pharmacopée

La Pharmacopée est un référentiel opposable qui présente, sous forme de monographies, les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments ainsi que les méthodes à utiliser pour assurer leur contrôle

Les méthodes décrites dans la Pharmacopée sont des méthodes de référence et sont considérées comme étant validées, cependant des indications sont données dans les différents chapitres relatifs aux méthodes pour que le laboratoire s'assure de son aptitude à les mettre en œuvre. La Pharmacopée comprend :

- la Pharmacopée française, préparée et publiée par l'ANSM
- la Pharmacopée européenne, préparée et publiée par l'European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) ou Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé.
- U.S. Pharmacopeia (USP) : Pharmacopée américaine : Comme c'est le cas pour la Pharmacopée européenne, les monographies de l'USP constituent un référentiel opposable.

### II.2.3. ICH (Harmonisation tripartite de la réglementation)

Elle est définie comme un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use".

Son but est d'accroître le degré d'harmonisation internationale pour obtenir des médicaments de bonne qualité, avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants, enregistrés de la façon la plus efficace possible et à des coûts raisonnables, et de discuter des aspects techniques et scientifiques de l'enregistrement des médicaments au niveau mondial afin d'aboutir à un dossier harmonisé pour la mise sur le marché des médicaments.

Ils émettent des Guidelines pour une meilleure compréhension des exigences relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et leur application. Ces Guidelines sont divisées en quatre grands thèmes :

- qualité, qui aborde des étapes clés pour la qualité du médicament comme les études de stabilité, la validation analytique ou encore le management du risque qualité
- sécurité, relative à la toxicité des médicaments

- efficacité, qui traite les essais cliniques
- une partie multidisciplinaire, pour les thèmes transversaux comme le Common Technical Document (CTD) articulé en cinq modules qui permet l'harmonisation du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments.

Dans le thème de qualité l'ICH a dédiés deux guides pour la validation analytique:

- Q2A: «Text on Validation of Analytical Procedures (1994)»: dont l'objectif est de définir les critères et les caractéristiques qui doivent être prises en considération lors de la validation des méthodes analytiques.
- Q2B: «Methodology (1996)» : Son but est de fournir des conseils et recommandations sur la manière d'appréhender les différentes caractéristiques de la validation pour chaque méthode analytique. En outre, le document fournit une indication sur les données qui devraient être présentées dans un dossier d'enregistrement.

En 2005 ces deux lignes directrices ont été regroupées en une seule : Q2(R). L'ICH Q2 (R1) intitulée Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology (Validation des Procédures d'Analyse : Texte et Méthodologie) est entièrement consacrée à la validation des méthodes d'analyse.

Les types des procédures analytiques à valider décrites par l'ICH sont :

- Tests d'identification
- Dosage quantitatif des impuretés ,
- Vérification des teneurs limitent des impuretés.
- Dosage de la partie active ou d'une ou de plusieurs autres composantes de la substance médicamenteuse ou du produit fini

L'ICH est une exigence réglementaire, toute validation de méthode analytique présentée dans un dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) doit répondre à ses exigences.

Ces guides ont grandement contribué à faire progresser la validation des procédures de dosage. Néanmoins, le premier guide de la SFSTP (Société Française des Sciences Techniques et Pharmaceutiques) est exclusivement dédié aux spécialités pharmaceutiques :

- SFSTP « Guide de validation analytique
- Rapport d'une commission SFSTP »

- SFSTP « Méthodes chromatographiques de dosage dans les milieux biologiques : stratégie de validation. Rapport d'une commission SFSTP » paru dans STP Pharma Prat. en 1997.
- SFSTP « Validation des procédures analytiques quantitatives : Harmonisation des démarches »

### **II.3. VALIDATION DES METHODES DE CONTROLE ANALYTIQUES**

Les méthodes analytiques doivent être validées à moins que la méthode utilisée ne soit incluse dans la Pharmacopée appropriée ou dans un autre standard de référence reconnu. La pertinence de toutes les méthodes d'analyse utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et être documentée.

Les méthodes doivent être validées en prenant en compte les critères inclus dans les guides ICH Sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de la validation analytique réalisée doit refléter le but de l'analyse et l'étape du procédé de production de la substance active.

La qualification appropriée des appareils d'analyse doit être prise en compte avant de débiter la validation des méthodes analytiques.

Les enregistrements complets de toute modification d'une méthode analytique validée doivent être conservés. De tels enregistrements doivent inclure la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification donne des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie. [17]

## II.4. CRITERES DE VALIDATION [18]

Chaque méthode d'analyse possède un certain nombre de propriétés caractéristiques, critères qui qualifient les performances de la méthode.

Les principaux critères de validation sont ceux qui sont largement reconnus et couramment utilisés sans les laboratoires d'analyse et s'articulent comme suit :

### II.4.1. La spécificité

La spécificité est la capacité d'évaluer de manière univoque l'analyte en présence de composants dont la présence peut être attendue. Typiquement, ceux-ci peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice, etc.

Le manque de spécificité d'une procédure analytique individuelle peut être compensé par une ou plusieurs autres procédures analytiques de soutien.

Cette définition a les implications suivantes :

- Identification : S'assurer de l'identité d'un analyte.
- Tests de pureté : S'assurer que toutes les procédures analytiques effectuées permettent une déclaration précise de la teneur en impuretés d'un analyte, c'est-à-dire le test des substances apparentées, des métaux lourds, de la teneur en solvants résiduels, etc.
- Essai (teneur ou puissance) : Fournir un résultat exact qui permet une déclaration précise de la teneur ou de la puissance de l'analyte dans un échantillon.

### II.4.2. Exactitude (justesse)

L'exactitude d'une procédure analytique exprime la proximité de l'accord entre la valeur acceptée soit comme une valeur vraie conventionnelle ou une valeur de référence acceptée et la valeur trouvée.

### II.4.3. Précision

La précision d'une procédure analytique exprime la proximité de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures obtenues à partir d'échantillonnages multiples du même échantillon homogène dans les conditions prescrites. La précision peut être considérée à trois niveaux : la répétabilité, la fidélité intermédiaire et la reproductibilité.

La précision doit être étudiée à l'aide d'échantillons homogènes et authentiques. Cependant, s'il n'est pas possible d'obtenir un échantillon homogène, elle peut être étudiée à l'aide d'échantillons préparés artificiellement ou d'une solution d'échantillon.

La précision d'une procédure analytique est généralement exprimée sous forme de variance, d'écart type ou de coefficient de variation d'une série de mesures.

#### **II.4.3.1. Répétabilité**

La répétabilité exprime la précision dans les mêmes conditions opératoires sur un court intervalle de temps. La répétabilité est également appelée précision intra-essai.

#### **II.4.3.2. Fidélité intermédiaire**

La fidélité intermédiaire exprime les variations intra-laboratoire : différents jours, différents analystes, différents équipements, etc.

#### **II.4.3.3. Reproductibilité**

La reproductibilité exprime la précision entre laboratoires (études collaboratives, généralement appliquée à la standardisation de la méthodologie).

#### **II.4.4. Limite de détection**

La limite de détection d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur exacte.

#### **II.4.5. Limite de quantification**

La limite de quantification d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une exactitude appropriées. La limite de quantification est un paramètre des essais quantitatifs pour de faibles niveaux de composés dans des matrices d'échantillons, et est utilisée particulièrement pour la détermination des impuretés et/ou des produits de dégradation.

#### **II.4.6. Linéarité**

La linéarité d'une procédure analytique est sa capacité (dans une gamme donnée) à obtenir des résultats d'essai qui sont directement proportionnels à la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon.

#### **II.4.7. Gamme**

La gamme d'une procédure analytique est l'intervalle entre les concentrations (quantités) supérieure et inférieure d'analyte dans l'échantillon (incluant ces concentrations) pour lesquelles il a été démontré que la procédure analytique possède un niveau approprié de précision, d'exactitude et de linéarité.

#### **II.4.8. Robustesse**

La robustesse d'une procédure analytique est une mesure de sa capacité à rester insensible à de petites variations délibérées des paramètres de la méthode et fournit une indication de sa fiabilité lors d'une utilisation normale

### **II.5. MAITRISE DES CHANGEMENTS ET STABILITE REQUISE AUX MEDICAMENTS**

#### **II.5.1. Maitrise des changements en industries pharmaceutiques**

Au niveau de l'industrie pharmaceutique, il est primordial d'avoir un système de gestion de la qualité Primordial car c'est une exigence des référentiels réglementaires, mais indispensable avant tout et surtout pour la santé du patient et le maintien du rapport bénéfice/risque des produits de santé.

Toute action qui est entreprise au sein de ce système se fait dans l'objectif de garantir un produit de la meilleure qualité et sans risque pour le patient, tout du moins inférieur ou égal au risque annoncé au sein du dossier d'AMM. C'est au travers de ce système management qualité(SMQ) que seront tracées les modifications de la façon de faire par rapport au dossier, au travers du processus Change Control. C'est dans ce système que seront tracés les déviations qualité, les réclamations, les litiges ou encore les rappels de lots [19]

**II.5.2. La stabilité des médicaments**

D'après l'ICH la stabilité est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux température, humidité relative et lumière, d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux ,comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits [20]

### **III.1. METHODE DE DISSOLUTION DES MEDICAMENTS**

#### **III.1.1.Définition de la dissolution**

L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Les formes pharmaceutiques concernées par les essais de dissolution sont les formes orales solides (libération immédiate ou modifiée), les dispositifs transdermiques, les microparticules injectables, les capsules molles, suppositoires et ovules. Le principe de la dissolution est de déterminer le temps que met un comprimé, une gélule ou toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l'état en solution. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents [21].

#### **III.1.2.Rôle de la dissolution**

Le test de dissolution est d'importance capitale pour s'assurer de la qualité des médicaments chaque fois qu'il y a changement dans le processus de fabrication, tels que l'usage de nouveaux excipients, la révision des machines, le changement de site de production..., etc. Dans les pays en voie de développement où les ressources nécessaires pour mener à bien les études de biodisponibilité (in vivo) sont limitées, les tests de dissolution impliquant la comparaison des courbes de dissolution entre la référence et le générique peuvent suffire pour s'assurer de la qualité de cette dernière [22].

#### **III.1.3.Profil de dissolution**

Le profil de dissolution ou cinétique de dissolution est une estimation de la quantité de principe actif libéré à partir d'une forme galénique et ceci en fonction du temps, dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques (tractus digestif). Le profil de dissolution du produit (princeps et générique) doit être fait dans les mêmes conditions de test, utilisant des préparations de tampons : pH 1,2 tampon HCl; pH 4,5 tampon acétate; et un tampon phosphate pH 6,8, soit avec la méthode de palette à 75 tours par minute ou la méthode de panier à 100 tours par minute, à une température de 37 ° C. Les échantillons doivent être prélevés à un nombre suffisant d'intervalles pour caractériser complètement le profil de dissolution du médicament,. Un minimum de 12 unités de dosage de chaque produit (générique et princeps) doit être évalué [23]

**III.1.4. Les facteurs intervenants dans la dissolution [24]****III.1.4.1. Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule**

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution.

➤ influençant la solubilité

- Nature chimique de la molécule
- pH du milieu de dissolution
- Température
- Polymorphisme

➤ Facteurs influençant la vitesse de dissolution

- Taille des particules et la surface de
- Vitesse d'agitation
- Viscosité du milieu de dissolution
- Tension superficielle

**III.1.4.2. Facteurs liés à la formulation**

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif.

- Diluants
- Delitants ou désintégrants
- Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés
- La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution

- **Liants ou agglutinats** Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution
- **Lubrifiants** Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution
- **Tension superficielle** Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant

#### **III.1.4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication**

##### ➤ La méthode de granulation

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même

##### ➤ La compression

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté.

## **III.2. PRINCIPE DE LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE (HPLC) [25]**

### **III.2.1. Bases théoriques sur la HPLC**

L'HPLC est l'abréviation de "High Performance Liquid Chromatography" (Chromatographie Liquide Haute Performance). La "chromatographie" est une technique de séparation, le "chromatogramme" est le résultat de la chromatographie, et le "chromatographe" est l'instrument utilisé pour effectuer la chromatographie.

Parmi les diverses technologies développées pour la chromatographie, les dispositifs dédiés à la séparation moléculaire, appelés colonnes, et les pompes haute performance pour délivrer le solvant à un débit stable, sont quelques-uns des composants clés des chromatographes. À mesure que les technologies connexes sont devenues plus sophistiquées, le système communément appelé "High Performance Liquid Chromatography" est simplement devenu "LC" (Chromatographie Liquide). De nos jours, l'Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC), capable d'analyses à haute vitesse, s'est également généralisée.

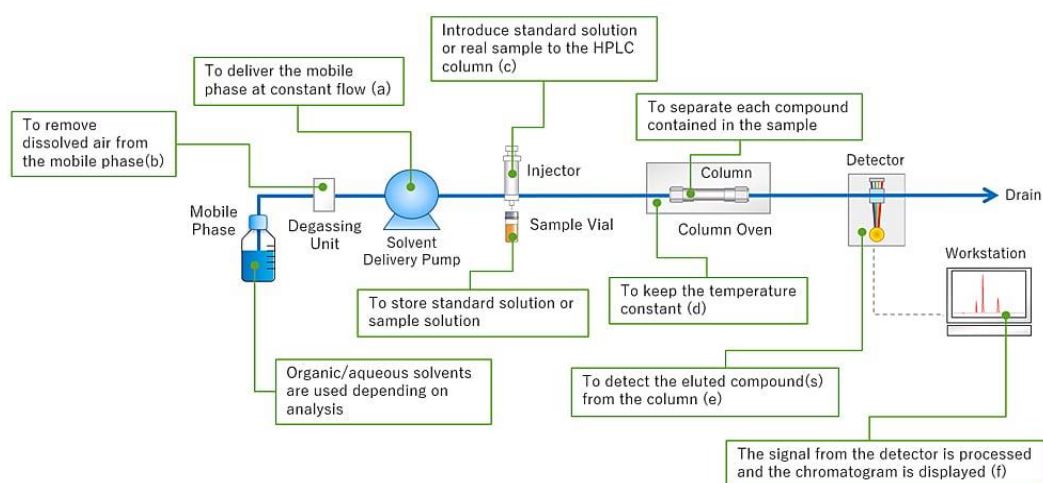
Seuls les composés dissous dans des solvants peuvent être analysés avec l'HPLC. L'HPLC sépare les composés dissous dans un échantillon liquide et permet une analyse qualitative et quantitative des composants présents et de leurs quantités dans l'échantillon.

Le solvant utilisé pour séparer les composants dans un échantillon liquide pour l'analyse HPLC est appelé la phase mobile. La phase mobile est acheminée vers une colonne de séparation, également connue sous le nom de phase stationnaire, puis vers le détecteur à un débit stable contrôlé par la pompe de distribution de solvant. Une certaine quantité d'échantillon est injectée dans la colonne et les composés contenus dans l'échantillon sont séparés. Les composés séparés dans la colonne sont détectés par un détecteur en aval de la colonne, et chaque composé est identifié et quantifié

### **III.2.2. Mécanisme de la chromatographie liquide haute performance**

L'HPLC est constituée d'une variété de composants, incluant une pompe de distribution de solvant, une unité de dégazage, un injecteur d'échantillon, un four à colonne, un détecteur et un processeur de données.

En HPLC, la pompe achemine la phase mobile à un débit contrôlé. L'air peut facilement se dissoudre dans la phase mobile sous la pression atmosphérique standard dans laquelle nous vivons. Si la phase mobile contient des bulles d'air et pénètre dans la pompe de distribution, des problèmes tels que des fluctuations de débit et du bruit/une dérive de la ligne de base peuvent survenir. L'unité de dégazage aide à prévenir ce problème en éliminant les bulles d'air dans la phase mobile. Une fois l'air dissous retiré, la phase mobile est acheminée vers la colonne. L'injecteur d'échantillon introduit ensuite une solution étalon ou un échantillon dans la phase mobile. Les fluctuations de température peuvent affecter la séparation des composés dans la colonne. La colonne est placée dans un four à colonne pour maintenir une température constante. Les composés élués de la colonne sont détectés par un détecteur placé en aval de la colonne. Une station de travail traite le signal du détecteur pour obtenir un chromatogramme afin d'identifier et de quantifier les composés.



**Figure 3.1 :** Diagramme de flux de l'HPLC et le rôle de chaque composant

# PARTIE EXPERIMENTALE

## CHAPITRE IV GENERALITES SUR DIABENIL® 5mg COMPRIME PELLICULE

### IV.1. Présentation de DIABENIL 5mg [26]

- ❖ **FORME ET PRESENTATION** : Comprimé sécable à 5 mg, boîte de 60 et 100Cp.
- ❖ **COMPOSITION**
  - PA : GLIBENCLAMIDE (DCI) .....5mg
  - Les excipients : présentés dans le tableau ci-dessous

**Tableau 4.1** : Rôles des excipients de DIABENIL 5mg [28]

| EXCIPIENTS                    | ROLE                                                                                                                         |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LE LACTOSE MONOHYDRATE</b> | utilisé dans les comprimés pour améliorer la compressibilité, l'aptitude à l'écoulement et les propriétés de désintégration. |
| <b>STEARATES DE MAGNESIUM</b> | principalement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de gélules et de comprimés                                       |
| <b>Talc</b>                   | largement utilisé dans les formulations orales solides comme lubrifiant et diluant                                           |
| <b>SILICE COLLOÏDALE</b>      | utilisée comme Désintégrant de comprimé                                                                                      |
| <b>L'AMIDON DE MAÏS</b>       | utilise comme agent liant ; désintégrant ; diluant pour comprimés                                                            |

## IV.2. PRESENTATION DE PA « GLIBENCLAMIDE »

Le GLIBENCLAMIDE, connu sous le nom de glyburide, est un médicament antidiabétique oral de la classe des sulfonylurées [26].

Le Glibenclamide (glyburide) est un agent hypoglycémiant oral du groupe des sulfonylurées utilisé dans le traitement du diabète non insulino-dépendant. Il présente des antécédents de faible biodisponibilité, attribuée à ses faibles propriétés de dissolution. En tant qu'acide faible avec un pKa de 5.3, sa solubilité dépend fortement du pH du milieu de test et de la taille des particules [3].

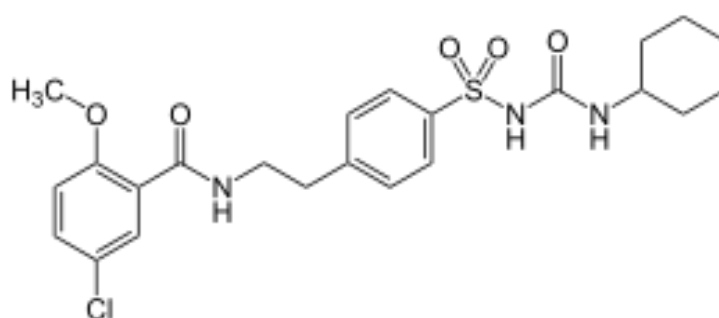


Figure 4.1: Formule chimique de glibenclamide

## IV.3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE PA [29]

- **Formule brute** :  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$
- **Masse molaire** : 494,004 g/mol
- **Classe chimique** : Sulfonylurée
- **Solubilité** : Pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol
- **Apparence** : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
- **Point de fusion** : Environ 169 °C à 174°C.

#### **IV.4. INDICATIONS [26]**

Ce médicament est utilisé pour traiter un diabète de type 2 non insulino-dépendant (ne nécessitant pas d'insuline), lorsqu'un régime n'a pas été suffisant pour établir à lui seul l'équilibre

#### **IV.5. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [26]**

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :

La posologie initiale usuelle est de 1 comprimé 2 à 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.

#### **IV.6. PHARMACODYNAMIQUE [27]**

Sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral.

Le glibenclamide, sulfonylurée de seconde génération à demi-vie courte, semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellule bêta active dans les îlots pancréatiques.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est d'une importance majeure. L'administration de glibenclamide chez le diabétique provoque une majoration de la réponse insulino-trope post-prandiale. Les réponses post-prandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

#### **IV.7. PHARMACOCINÉTIQUE [27]**

Après administration orale, le glibenclamide est fortement absorbé (92 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures.

La prise d'aliments ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption. Le glibenclamide est fortement fixé à l'albumine plasmatique (99 %), ce qui peut rendre compte de certaines interactions médicamenteuses. Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en 3 métabolites inactifs éliminés par voie

biliaire (60 %) et par voie rénale (40 %), l'élimination étant complète en 45 à 72 heures.

La demi-vie d'élimination est de 4 à 11 heures.

L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme du glibenclamide et donc ralentit de manière importante son élimination. L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, de façon proportionnelle à la sévérité de l'altération rénale.

L'insuffisance rénale n'affecte pas son élimination aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/min.



**Figure 4.2:** Boîte commercialisée de « DIABENIL 5mg »

## INTRODUCTION AU CHAPITRE

La validation d'une méthode de dissolution implique la vérification que la libération de glibenclamide dans la durée de 45minutes aux conditions décrites sera conformes selon les paramètres d'ICH tels que la précision, l'exactitude, la linéarité la robustesse...et l'appréciation des résultats obtenus en fonction des spécifications pharmacopée britannique, 2017 pour maitriser la rectification du problème reconnu.

En effet, dans notre cas de recherche, une variabilité a été repérée au niveau des résultats du test de la dissolution ; nous nous sommes penchés à revoir la méthode d'analyse utilisant l'HPLC en mettant l'accent sur les paramètres de validation dans le détail et surtout sur la robustesse de la méthode

### V.1. MATERIEL ET METHODES

#### V.1.1. Matériel

Tous les appareils et équipements utilisés sont qualifiés et bien testés par du personnels qualifiés et les réactifs sont bien cachetés et portés à conditions adéquates

##### V.1.1.1. Equipement de fabrication

**Tableau 5.1 :** Equipements de fabrication de DIABENIL 5mg

| EQUIPMENTS                 | Etapas critiques                 |
|----------------------------|----------------------------------|
| Balance de pesée           | Pesée                            |
| Balance de pesée des bin   | Pesée                            |
| Cuve en inox de 50 L       | préparation solution liante      |
| Mélangeur granulateur p300 | Mélange des poudres              |
| Une pale en inox.          | Mélange des poudres              |
| LAF (lit a fluidise).      | Séchage                          |
| calibreur humide           | Calibrage                        |
| Mélangeur bin              | Mélange externe et lubrification |
| Bande transporteuse        | Mélange externe et lubrification |
| Compresseur                | Compression                      |
| Blistèreuse                | Conditionnement                  |

**V.1.1.2. Appareils de contrôle****Tableau 5.2 : Appareils de contrôle de DIABENIL 5mg**

| APPAREILS                                          | TESTS                     |
|----------------------------------------------------|---------------------------|
| Balance analytique                                 | Pesée                     |
| Dissolu test « TESTLAB »                           | Dissolution               |
| HPLC « SHIMATZU »                                  | Dosage et dissolution     |
| Colonne en acier inoxydable C18<br>(25 cm x 4.6mm) | Distillation              |
| Distillateur                                       | Distillation              |
| Pompe à vide                                       | Distillation              |
| Agitateur magnétique « IKA »                       | Agitation                 |
| Bain ultrason « NAHITA »                           | Agitation                 |
| pH-mètre « METTLER TOLEDO »                        | Mesure de PH              |
| Conductimètre « METTLER TOLEDO »                   | Mesure de conductivité    |
| Centrifugeuse                                      | Compatibilité des filtres |

**Figure 5.1:** Appareil de chromatographie liquide à haute performance (HPLC)



**Figure 5.2:** Appareil de dissolution « le Dissolu-test »

#### V.1.1.3. Standards et réactifs

Tous les réactifs utilisés ( représentés dans le **tableau 5 .3**) dans notre étude sont bien conservés et manipulés en bonnes conditions avec précaution

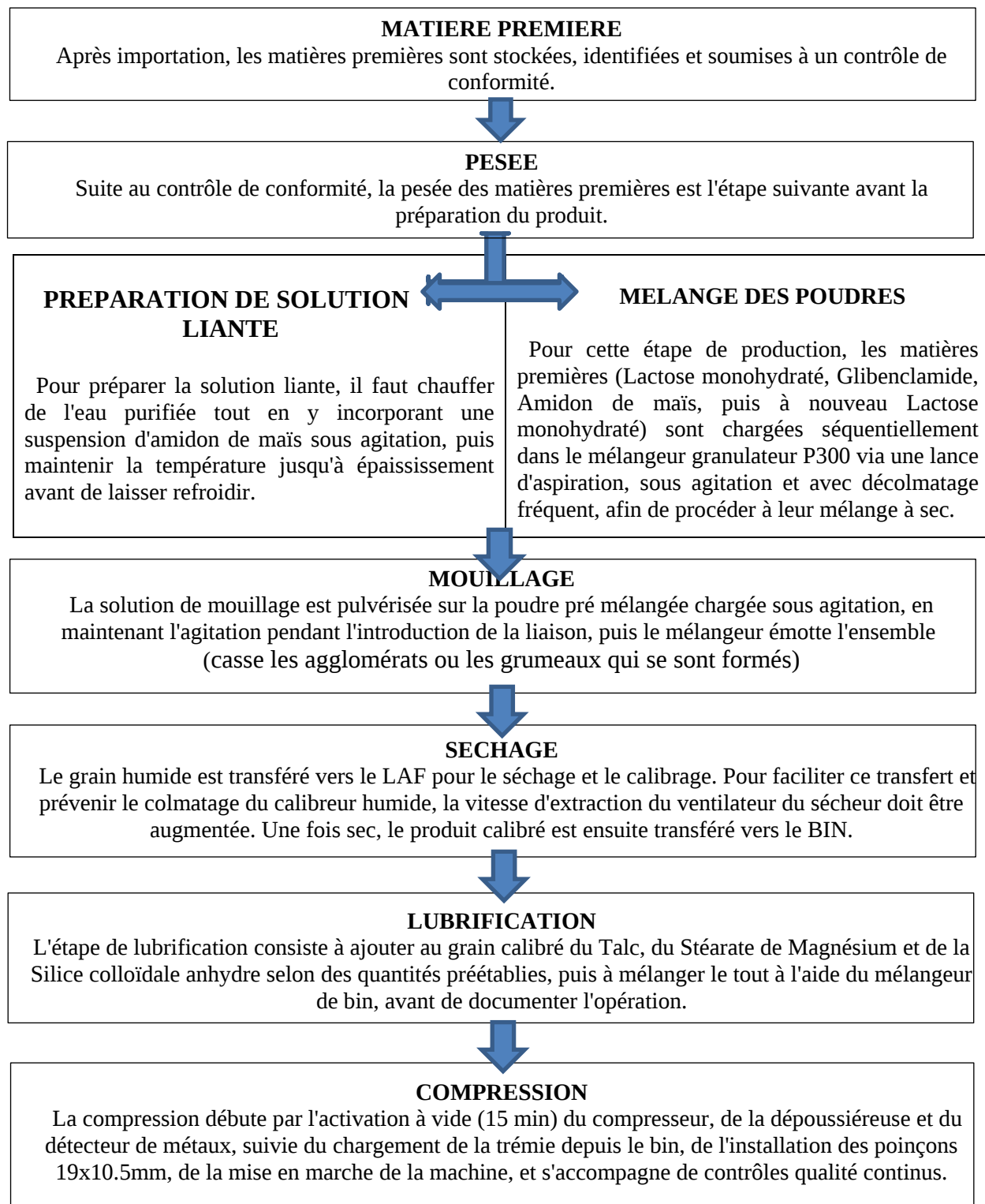
**Tableau 5.3 :** Réactifs utilisés au cours contrôle qualité de DIABENIL 5mg

| Réactif                                                                               | Rôle                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Glibenclamide SCR                                                                     | Principe actif                |
| potassium dihydrogène ortho phosphate                                                 | Préparation de milieu         |
| di sodium hydrogène phosphate anhydre                                                 | Préparation de milieu         |
| Solution di sodium hydrogène phosphate                                                | Préparation de phase mobile   |
| l'acide ortho phosphorique                                                            | Ajuster le pH de phase mobile |
| Acétonitrile                                                                          | Préparation de phase mobile   |
| Ethanol                                                                               | Diluant de PA                 |
| 4-[2-(5-chloro-2-methoxybenzamido) éthyle]<br>benzène sulfamide BPSCR                 | Substance apparentée A        |
| Chloroforme                                                                           | Solution témoin de SA         |
| Dichlorométhane                                                                       | Diluent de PA                 |
| méthyle N-[2-[5-chloro-2 methoxybenzamido<br>) éthyle] benzenesulfonylcarbamate BPSCR | Substance apparentée B        |

### V.1.2. Méthodes

#### V.1.2.1. Description du procédé de fabrication DIABENIL[30]

Le médicament à l'étude DIABENIL 5mg a été préparé suivant les indications du schéma



**Figure 5.3:** Schéma représentant de procédé de fabrication de Diabenil 5mg

**V.1.2.2. Méthodes de contrôle produit fini DIABENIL 5mg [31]****➤ Analyses de routine**

- Aspect Comprime rond légèrement bombé sécable de couleur blanche
- Masse moyenne Ce fait par le calcul de la masse moyenne de 20 comprimés individuelles
- Uniformité des préparations uni-doses
- Uniformité de teneur:

Réalisé par HPLC selon les conditions chromatographiques décrites dans le dosage.

Un minimum de 30 comprimés de « DIABENIL 5mg » ont été prélevés puis dosés individuellement 10 comprimés procédant comme suit :

**○ Solution à examiner**

Un volume de 2ml d'eau purifiée et 20ml de méthanol pour HPLC ont été ajoutés à la poudre d'un comprimé et mélangés à l'aide d'ultrason jusqu'à dispersion complète, puis filtrés à travers un filtre à membrane de 0,2 µm.

**○ Solution témoin**

Une masse de 25 mg de Glibenclamide SCR (Substance Chimique de Référence) a été dissoute dans 100 mL de méthanol à l'aide d'ultrasons jusqu'à la dispersion complète, puis filtré à travers un filtre à membrane de 0,2 µm.

Un volume de 20 ml de cette solution a été prélevé , ajouté 2 ml d'eau puis mélangé.

Le pourcentage du Glibenclamide dans chaque comprimé a été calculé selon la formule ci-dessous :

$$\text{Dosage \%} = \frac{\text{Se} \cdot \text{Pet} \cdot \text{Titre}}{\text{St} \cdot 25} \dots\dots\dots(1)$$

**Avec :** St : Surface du pic principale du glibenclamide dans la solution témoin

**Se :** Surface du pic principale du glibenclamide dans la solution à examiner

**Pet :** Prise d'essai du glibenclamide dans la solution témoin (mg).

**Titre :** teneur du principe actif (working standard) du glibenclamide exprimé en %.

La valeur d'acceptation VA a été calculé à l'aide de la formule :

$$VA = |M - \bar{X}| + kS$$

$\bar{X}$  : la moyenne des teneurs individuelle

$K$  : constante d'acceptabilité, Si  $n=10$ ,  $k = 2,4$  ; Si  $n=30$ ,  $k = 2$

$S$  : écart type de l'échantillon 
$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \dots \dots \dots (2)$$

$M$  : valeur de référence

Si :  $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$  ;  $M = \bar{X} \Rightarrow VA = kS$

Si :  $\bar{X} < 98,5\%$  ;  $M = 98,5\% \Rightarrow VA = |98,5 - \bar{X}| + kS$

Si :  $\bar{X} > 101,5\%$  ;  $M = 101,5\% \Rightarrow VA = |\bar{X} - 101,5| + kS$

**Norme :**

- **Niveau 1** :  $VA \leq 15\%$  Si VA est supérieure à la norme, effectuer l'essai sur les 20 unités suivantes, et calculer la VA sur 30 unités.
- **Niveau 2** :  $VA \leq 15\%$  avec  $0,75M \leq \text{chaque unité} \leq 1,25M$

- Test de sécabilité

Ce test a été réalisé par le calcul de masse moyenne de 30 comprimés au hasard cassés à la main. Pour chaque comprimé cassé, une seule fraction a été prélevée tandis que les autres fractions ont été rejetées. Les 30 fractions sélectionnées ont été pesées individuellement, et leur masse moyenne a été calculée.

\*Norme: Pas plus d'une fraction en dehors (85 %-115%)

Aucune fraction en dehors [75 %-125%]

- Identification du PA

L'identification du principe actif a été réalisée par deux méthodes complémentaires :

- a. Identification du PA (Par HPLC)

Les chromatogrammes obtenus lors de l'essai de dosage ont été examinés

**Norme** : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

b. Identification du PA ( Par chromatographie sur couche mince)

Les chromatogrammes obtenus lors de l'essai des substances apparentées ont été examinés sous lumière ultraviolette à 254 nm. La tâche principale du chromatogramme de la solution (1) à examiner devait être similaire, en position et en dimensions, à la tâche principale du chromatogramme de la solution témoin (4).

- Dosage du principe actif (Opéré par chromatographie en phase liquide)

Le dosage de PA a été réalisé au Conditions chromatographiques suivants :

- **Colonne** en acier inoxydable (10cm x 4,6mm) de gel de silice octadécylsilylé post greffe pour chromatographie (5µm) (spherisorb ODS situable)
- Éluion isocratique
- Débit de 1,5ml/min.
- Température ambiante.
- Longueur d'onde de 300nm.
- Volume d'injection : 20µl de chaque solution.

- **Préparation de la phase mobile**

Une solution de potassium dihydrogène ortho phosphate à 1,36% w/v a été préparée et ajusté le pH à 3,0 avec de l'acide ortho phosphorique.

Phase mobile : un 47 volume d'acétonitrile et 53 volumes de la solution de potassium dihydrogène ortho phosphate ont étaient mélangés .

- **Préparation de la solution témoin**

Dans une fiole jaugée de 50 ml, 50 mg de Glibenclamide SCR dans 10 ml de méthanol pour HPLC a été dissoute à l'aide d'ultrasons pendant 20 minutes, ajouté suffisamment de méthanol pour HPLC au trait de jauge ; 1 volume de cette solution a été dilué à 4 volumes avec du méthanol (dilution de 5ml/ 20ml de méthanol).

Finalement, à 20 mL de cette solution, 2 mL d'eau ont été ajoutés et mélangé..

○ **Préparation de la solution à examiner**

Vingt comprimés ont été pesés et leur masse moyenne a été calculée.

Ces derniers ont ensuite été broyés et une quantité de 160 mg de poudre (équivalent à 5 mg de Glibenclamide) a été mélangée à 2 mL d'eau purifiée et 20 mL de méthanol pour HPLC, sous agitation ultrasonique jusqu'à dispersion complète ensuite filtrée à travers un filtre à membrane de 0,2 µm.

Le pourcentage de Glibenclamide dans les comprimés a été calculé selon la formule (3) :

$$\text{Dosage \%} = \frac{Se}{Set} \times \frac{Pet}{Pe} \times \frac{MM}{50} \times \text{Titre} \dots \dots \dots (3)$$

Avec : **Set** : Surface du pic principale du Glibenclamide dans la solution témoin.

**Se**: Surface du pic principale du Glibenclamide dans la solution à examiner.

**Pet** : Prise d'essai du Glibenclamide dans la solution témoin (mg).

**Pe** : Prise d'essai de la solution à examiner.

**MM** : Masse moyenne des comprimés.

**Titre** : Teneur du principe actif (working standard) du Glibenclamide exprimé en %.

**Norme :**

La teneur en Glibenclamide devait être comprise entre 95,0% et 105,0% (soit 100% ± 5%).

- Substances apparentées **Par chromatographie sur couche mince**

Ce test a été réalisé avec les préparations de solutions suivantes :

○ **Solution (1) (Solution à examiner)**

Une quantité de poudre de comprimés correspondant à 20 mg de Glibenclamide a été extraite quatre fois avec 5 mL d'un mélange de 20 volumes de dichlorométhane et 10 volumes d'acétone. Les extraits combinés ont été évaporés à sec à une température ne dépassant pas 40°C et sous une pression de 2 kPa. Le résidu a ensuite été dissous dans 4 mL d'un mélange à volumes égaux de chloroforme et de méthanol.

- **Solution (2)**

Une solution de 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)éthyle]benzène sulfamide BPSCR à 0,012% m/v a été préparée dans un mélange à volumes égaux de chloroforme et de méthanol..

- **Solution (3)**

Une solution de méthyle N-[2-[5-chloro-2méthoxybenzamido) éthyle] benzène sulfonyl carbamate BPSCR à 0,0020% m/v a été préparée dans un mélange à volumes égaux de chloroforme et de méthanol.

- **Solution (4) (solution témoin)**

Une solution de glibenclamide BPSCR à 0,5% m/v a été préparée dans un mélange à volumes égaux de chloroforme et de méthanol

**Conditions chromatographique :**

- Plaque CCM gel de silice GF<sub>254</sub>
- Injection : 10µl de chaque solution.
- Développement sur un parcours de 15cm.
- Après développement, la plaque a été séchée à l'air libre, puis examinée sous lumière ultraviolette à 254 nm.

- **Phase mobile**

La phase mobile a été préparée en mélangeant 5 volumes d'éthanol à 96%, 5 volumes d'acide acétique glacial, 45 volumes de chloroforme et 45 volumes de cyclohexane

**Norme :** Dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1), aucune tâche n'est plus intense que les taches correspondant au 4-[2-(5-chloro-2-methoxybenzamido)éthyle] benzenesulfonamide et méthyle N-[2-[5-chloro-2-methoxybenzamido)éthyle] benzenesulfonylcarbamate du chromatogramme obtenu avec la solution (2) (2,4%) et la solution (3) (0,4%) respectivement.

➤ **Méthode de dissolution du produit fini (par HPLC) [32]**

Dans notre étude on a intéressé le plus en analyse de la dissolution plus précisément la libération de PA Glibenclamide en conditions présentés aux tableaux si dessous

**Tableau 5.4:** Les conditions critiques de test de dissolution contrôlée par HPLC

| Conditions chromatographiques   |                        | Conditions de dissolution     |            |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------|
| Colonne en acier inoxydable C18 | (4.6 mm x 250cm ; 5µm) | Milieu                        | solution A |
| Détection UV (nm)               | 225                    | Volume (ml)                   | 900        |
| Débit (ml/min.)                 | 1,0                    | Appareil                      | Palette    |
| Volume d'injection (µl.)        | 20                     | Vitesse de rotation (trs/min) | 100        |
| Température de la colonne (C°)  | 25                     | Température du bain (C°)      | 37,0 ± 0,5 |
| Température de l'essai (C°)     | 25                     | Temps (minutes)               | 45         |
| Temps de rétention (min)        | au environ 7           |                               |            |

○ **Préparation de la solution A**

C'est un mélange contenant 0.8134% w/v de di sodium hydrogène phosphate anhydre et 0.1350% w/v de potassium dihydrogène ortho phosphate

○ **Préparation de phase mobile**

Constituée de 40 volume de solution de potassium dihydrogène ortho phosphate 0.1M préalablement ajusté à pH3.0 avec de l'acide ortho phosphorique et 60 volume d'acetonitrile

○ **Préparation de la solution mère standard**

Environ 25,0 mg de glibenclamide a été pesé et transféré dans une fiole jaugée de 50 ml ajoutant 25 ml de méthanol et soniqué pour dissoudre. Dilué au volume avec le milieu de dissolution et bien mélangé.

- **Préparation de la solution standard1**

C'est un mélange de 1,0 ml de la solution ci-dessus dans une fiole jaugée de 100 ml diluée au volume avec le milieu de dissolution et bien mélangé.

- **Préparer la solution standard-2 (comme solution standard-1)**

**Mode opératoire :** un comprimé a été placé dans chaque vase des six vases, après l'achèvement du temps de dissolution.

- **Solution essai**

Un échantillon de 10ml du milieu de dissolution a été prélevé et filtré à travers un filtre seringue de 0.45µm éliminant les 5 premiers ml du filtrat.

**Vérification du recouvrement du standard**

$$\frac{\text{La moyenne de la surface du standard 01}}{\text{La moyenne de la surface du standard 02}} \times \frac{\text{prise d'essai standard2(mg)}}{\text{prise d'essai standard1(mg)}} \times 100$$

**Le recouvrement doit être compris entre 97,0 % et 103,0 %**

- **Préparation de la solution essai**

Un volume de 900 ml de solution de milieu de dissolution a été rempli dans chaque vase en verre de l'appareil de dissolution. L'appareil USP de type II (palettes) a été assemblé et équilibré le milieu de dissolution à 37,0 ± 0,5 °C.

Les comprimés de Diabenil ®5 mg ont été pesés et placés individuellement (1 unité) dans chaque vase.

L'appareil de dissolution a été mis en fonction immédiat à 100 tr/min pendant 45min .  
Après l'achèvement du temps indique de dissolution prélevé 10 ml du milieu de chaque vase.

Les solutions d'échantillon ont été filtrés immédiatement après les avoir retirées du récipient de dissolution à travers un filtre en nylon de 0,45 µ en éliminant les 5,0 ml initiaux

A la fin, la solution d'échantillon a été recueilli et injecté dans les vials HPLC.

**Procédure :****Tableau 5.5:** les solutions à préparer et nombre d'injection par HPLC

| S.No | Solutions injectées        | Nombre d'injection |
|------|----------------------------|--------------------|
| 1    | Blanc                      | 1                  |
| 2    | Préparation Standard-1     | 6                  |
| 3    | Préparation standard-2     | 2                  |
| 4    | Préparation - essai cps -1 | 1                  |
|      | Préparation - essai cps-2  | 1                  |
|      | Préparation - essai cps-3  | 1                  |
|      | Préparation - essai cps-4  | 1                  |
|      | Préparation - essai cps -5 | 1                  |
|      | Préparation - essai cps -6 | 1                  |
| 5    | standard de contrôle       | 1                  |

Le Calcul de pourcentage de libération du glibenclamide dans le médicament des comprimés Diabenil® 5mg en utilisant la formule (4) :

$$Q\% = \frac{A_t \times W_s \times 1 \times 900 \times 100 \times T}{A_s \times 50 \times 100 \times LC} \dots\dots\dots(4)$$

- At. : surface de pic du glibenclamide dans la solution essai.
- AS : surface de pic du glibenclamide dans la solution standard.
- P : Titre du glibenclamide
- WS : Prise d'essai du standard en mg.
- LC : Dosage théorique mg/comprimé

Le Calcul de pourcentage de libération du GLIBENCLAMIDE dans le médicament des comprimés DIABENIL® 5mg était effectué par l'utilisation de la formule (4) décrite à la procédure de contrôle de dissolution .Nous avons retrouvé quelques résultats du test de dissolution d'anciens lots du médicament DIABENIL 5mg que nous avons résumé dans le **tableau 5.6**

**Tableau 5.6 : Résultats précédents de la dissolution de DIABENIL 5mg**

| ID de l'échantillon | Lot 12<br>SURFACES | % Dissolution<br>du diabenil® 5<br>mg à 45minutes | LOT 13<br>SURFACES | % Dissolution<br>du diabenil® 5<br>mg à 45minutes |
|---------------------|--------------------|---------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| ESSAI 01            | 323993             | 96.12325                                          | 321982             | 95.52662                                          |
| ESSAI 02            | <b>382498</b>      | 113.48070                                         | <b>408900</b>      | 121.31373                                         |
| ESSAI 03            | 344982             | 102.35034                                         | 332698             | 98.70588                                          |
| ESSAI 04            | 326588             | 96.89315                                          | 334835             | 99.33989                                          |
| ESSAI 05            | 320910             | 95.20858                                          | <b>402688</b>      | 119.47073                                         |
| ESSAI 06            | 322974             | 95.82093                                          | 298049             | 88.42611                                          |
| <b>Moyenne</b>      | 336991             | 99.97949                                          | 349859             | 103.79716                                         |
| <b>ECART TPE</b>    | 23945.7236         | 7.10429194                                        | 45295.4008         | 13.43838073                                       |
| <b>CV%</b>          | <b>7.106</b>       | <b>7.106</b>                                      | <b>12.947</b>      | <b>12.947</b>                                     |

#### **Les Critères d'acceptation:**

Le % CV pour la solution standard ne doit pas être supérieur à 5,0 %

**Q%≥70 % en 45 min.**

Suite à la variation des résultats du test de dissolution des lots déjà fait et la non-conformité de CV% , nous nous étions obligées de faire une validation pour comprendre la cause de cette variation remarquée.

**V.1.2.3. ETUDE DE VALIDATION ANALYTIQUE [32]**

Selon l'ICH Q2 (R1), pour valider une méthode analytique il faut tout d'abord vérifier la conformité de chaque paramètre de validation pour dire que cette méthode est fiable et reproductible ; les paramètres de validation exigés sont reportés dans le tableau ci-dessous

**Tableau 5.7 : Paramètres à valider de différents types de procédures analytiques [33]**

| Type de procédure analytique | IDENTIFICATION | TEST DES IMPURETÉS |         | ESSAI                                                  |
|------------------------------|----------------|--------------------|---------|--------------------------------------------------------|
| Caractéristiques             |                | quantité.          | limité. | -dissolution (mesure uniquement)<br>- teneur/puissance |
| Exactitude                   | -              | +                  | -       | +                                                      |
| Précision                    | -              | +                  | -       | +                                                      |
| Répétabilité                 | -              | +                  | -       | +                                                      |
| Fidélité intermédiaire       | -              | +                  | -       | +                                                      |
| Spécificité                  | +              | +                  | +       | +                                                      |
| Limite de Détection          | -              | -                  | +       | -                                                      |
| Limite de Quantification     | -              | +                  | -       | -                                                      |
| Linéarité                    | -              | +                  | -       | +                                                      |
| Gamme                        | -              | +                  | -       | +                                                      |

(-) signifie que cette caractéristique n'est pas évaluée.

(+) signifie que cette caractéristique est évaluée.

➤ Compatibilité du filtre

Le test de compatibilité des filtres est une étape très importante dans la validation d'une méthode analytique de dissolution ; il garantit que le processus de filtration n'affecte pas la précision et la fiabilité des résultats. Ce test est réalisé par :

- La Préparation et le teste d'une solution standard conformément à la méthodologie.
- La Dissolution d'une unité de dosage par comprimés de DIABENIL 5 mg conformément à la méthodologie sans filtration.
- La Centrifugation d'une portion de la solution d'essai et filtration d'une autre portion de la solution d'essai à travers des filtres individuels en nylon de 0,45 µm (sans oublier de Jeter les premiers 5,0 ml).

- Injection des solutions standards non filtrées et filtrées, les solutions d'essai centrifugées et les solutions d'essai filtrées dans le système HPLC dans les conditions d'essai.

Pour les solutions d'essai, on a calculé le pourcentage de libération de médicament pour les solutions d'essai non filtrées et filtrées par rapport à l'étalon non filtré conformément à la méthode d'essai.

### Calcule

$$\text{Différence \%} = \frac{(\text{Aire de la solution non filtré (centrifugé)} - \text{Aire de la solution filtré})}{\text{Aire de la solution non filtré (centrifugé)}} \times 100$$

**Les critères d'acceptation :** pas plus de 2,0 %

### ➤ Spécificité

La spécificité est la capacité de la méthode analytique à évaluer sans équivoque l'analyse en présence de composants dont la présence est attendue, tels que des impuretés, des produits de dégradation et des composants de la matrice.

La spécificité de la méthode de dissolution été étudiée en injectant la solution placebo, la solution d'essai et la solution standard individuellement pour démontrer l'absence d'interférence avec l'élution de l'analyse de la solution témoin et de la solution placebo.

#### ○ **Préparation de la solution placebo**

Nous avons Pesé et transféré avec précision 160,0 mg de poudre placebo dans un récipient d'appareil de dissolution contenant 900 ml de milieu de dissolution. le test a été démarré conformément à la méthodologie et la solution d'échantillon a été prélevé au bout de 45 minutes.

L'échantillon a été filtré à travers un filtre en nylon de 0,45 micron et son absorbance a été mesurée..

#### ○ **Préparation de la solution essai** (comme précédemment)

### **Critères d'acceptation**

Aucune interférence ne doit être trouvée de la solution du blanc.

Aucune interférence ne être trouvée de la solution placebo.

L'interférence ne doit pas dépasser 5 %

➤ Linéarité

○ **Préparation de la solution mère standard**

Nous avons Pesé et transféré avec précision 50 mg de GLIBENCLAMIDE dans une fiole jaugée de 100 ml. Nous avons ensuite ajouté 50 mL de méthanol et passé la solution aux ultrasons pour dissoudre le composé. Enfin, nous avons dilué au volume avec le milieu de dissolution et bien mélangé

○ **Solution standard de linéarité**

Nous avons mesuré et transféré 5 mL de la solution mère dans une fiole jaugée de 50 mL. Ensuite, nous avons dilué au volume avec le milieu de dissolution, puis nous avons bien mélangé.

**Tableau 5.8 :** Méthode de préparation des solutions de linéarité à différentes concentrations

| Niveau de linéarité | Préparation                                                                                                                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10%                 | Nous avons transféré 1 ml de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée complétée à 100 ml de milieu de dissolution ( $C_c=0.5\text{mg/ml}$ )   |
| 20%                 | Nous avons transféré 1,0 ml de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée diluée à 50 ml avec le milieu de dissolution ( $C_c=1\text{mg/ml}$ )  |
| 50%                 | Nous avons transféré 5 mL de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée diluée à 100 ml avec le milieu de dissolution ( $C_c=2.5\text{mg/ml}$ ) |
| 80%                 | Nous avons transféré 2,0 mL de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée diluée à 25 ml avec le milieu de dissolution ( $C_c=4\text{mg/ml}$ )  |
| 100%                | Nous avons transféré 5,0 ml de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée complétée à 50 ml de milieu de dissolution ( $C_c=5\text{mg/ml}$ )    |
| 120%                | Nous avons transféré 3,0 mL de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée remplie à 25 ml de milieu ( $C_c=6\text{mg/ml}$ )                     |
| 160%                | Nous avons transféré 8,0 mL de la solution standard de linéarité dans une fiole jaugée complétée à 50 ml du milieu ( $C_c=8\text{mg/ml}$ )                   |

Nous avons tracé la courbe d'étalonnage de surface moyenne en fonction de la concentration réelle et Déterminé le coefficient de corrélation, l'ordonnée à l'origine, le % de l'ordonnée à l'origine et la pente de la ligne de régression.

### Critères d'acceptation

- Le coefficient de corrélation et le coefficient de régression doivent être pas moins de 0,98.
- Le % d'interception doit être compris entre  $\pm 2,0$  de la réponse de l'absorbance au niveau de 100 %

#### ➤ Justesse (exactitude)

##### ○ Préparation de la solution mère standard de d'exactitude

Comme la préparation précédente de solution mère de linéarité

##### ○ Préparation de la solution de précision à 50 %

Nous avons Mesuré et transféré 5 ml de solution mère d'exactitude et 160 mg de placebo dans une fiole jaugée de 1000 ml, qui contient 900 ml de milieu de dissolution et nous avons soniqué à l'ultrason pendant 45 minute puis dilué au volume avec le même milieu .

##### ○ Préparation de la solution de précision à 100 %

Nous avons Mesuré et transféré 10 ml de solution mère d'exactitude et 160 mg de placebo dans une fiole jaugée de 1000 ml, qui contient 900 ml de milieu de dissolution et nous avons soniqué à l'ultrason pendant 45 minute puis dilué au volume avec le même milieu

##### ○ .Préparation de la solution de précision à 120 %

Nous avons mesuré et transféré 12 mL de solution mère d'exactitude et 160 mg de placebo dans une fiole jaugée de 1000 mL, contenant 900 mL de milieu de dissolution. Après 45 minutes d'ultrasons, nous avons ajusté au volume avec le milieu et mélangé.

**Remarque :** nous avons Répété la même procédure pour préparer 2 autres préparations.

### Critères d'acceptation

95.0%-105.0%

#### ➤ Gamme

La gamme de la méthode analytique est l'intervalle entre les niveaux supérieur et inférieur de l'analyse dont il a été démontré qu'il est déterminé avec une précision appropriée.

La gamme spécifiée est dérivée de l'exactitude et de la linéarité

➤ Précision

La précision d'une méthode analytique est le degré de concordance entre les résultats de tests individuels lorsque la méthode est appliquée de manière répétée à plusieurs échantillonnages d'échantillons homogènes.

La précision de la méthode analytique est généralement exprimée sous la forme de l'écart type ou de l'écart type relatif (coefficient de variation) d'une série de mesure

**Critères d'acceptation :**

Il faut que le pourcentage de dissolution (Q%) ne soit pas moins de 70 % de la quantité indiquée de comprimés de diabenil 5 mg est dissoute en 45 minutes.

Le %CV des résultats calculés pour 6 déterminations doit être pas plus de 5,0.

○ **Précision du système**

La précision du système a été vérifiée en utilisant une substance chimique standard pour garantir le bon fonctionnement du système analytique. La réponse de six surface a été mesurée et le % d'écart type relatif a été calculé.

La surface du blanc une fois et la solution standard six fois a été mesurée et calculé en % d'écart type relatif.

**Critères d'acceptation :**

% CV pas plus de 2,0 %

○ **Précision de la méthode**

Nous avons réalisé une étude de dissolution pour les comprimés de diabenil 5mg, en utilisant la méthodologie (n=6)

**Critères d'acceptation :**

$Q \geq 70\%$  en 45 min

Le %CV des résultats calculés pour 6 déterminations doit être pas plus de 5,0.

○ **Précision intermédiaire**

La précision intermédiaire a été effectuée pour garantir que les résultats analytiques ne seront pas affectés par le changement d'analyste, le changement de jour et le changement d'appareil de dissolution.

Nous avons calculé le % de libération du médicament et les résultats obtenus ont été comparés dans la précision de la méthode et la précision intermédiaire.

**Critères d'acceptation :**

Pas moins de 70 % (Q) de la quantité indiquée de comprimés de diabenil 5 mg est dissoute en 45 minutes.

Le %CV des résultats calculés pour 6 déterminations doit être pas plus de 5,0.

Le %CV des résultats calculés pour 12 déterminations (précision de la méthode et précision intermédiaire) doit être pas plus de 5,0.

➤ Robustesse

La robustesse d'une méthode analytique est une mesure de sa capacité à rester insensible aux variations faibles mais délibérées des paramètres de la méthode et fournit une indication de sa fiabilité lors d'une utilisation normale.

**Paramètres de robustesse pour le test de dissolution :**

- 1) Changement de température des vases  $\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$
- 2) Changement de volume du milieu  $\pm 20\text{ ml}$
- 3) Changement de vitesse de rotation  $\pm 5\text{ trs/min}$

**V.1.2.4. ETUDE DE STABILITE**

L'étude de stabilité a été réalisée par la vérification de la conformité des anciens lots fabriqués de DIABENIL 5mg en divers années de fabrication (dans notre cas de recherche : 2024 et 2023) et portent un numéro de lot identique

Il faut que le pourcentage de dissolution de glibenclamide aux conditions décrites précédemment (**tableau 5.4**) accord aux critères d'acceptations

## V.2. RESULTATS ET INTERPRETATIONS

## V.2.1. Contrôle de produit fini

Les résultats de contrôles de routine de DIABENIL 5mg sont représentés au tableau suivant

**Tableau 5.9:** Résultats des différents tests de contrôles de routine de DIABENIL 5mg

| Tests de contrôle qualité physico chimique |                                                                                                                                                |                                                                                                               |          |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| TESTS EFFECTUES                            | CRITERES D'ACCEPTABILITE                                                                                                                       | RESULTATS                                                                                                     | DECISION |
| Aspect                                     | Comprimé ,rond légèrement bombé , sécable , de couleur blanche                                                                                 |                             | Conforme |
| Uniformité de masse                        | Pas plus de 02 comprimés en dehors de l'intervalle du MM $\pm 7,5\%$ (conforme)<br>Aucun comprimé en dehors de l'intervalle du MM $\pm 15\%$ . | Tous les poids des CPS sont inclus dans les deux intervalles :<br>1/- [148.59-172.69]<br>2/-[152.61-182.74]   | Conforme |
| Masse moyenne                              | Norme : $160\text{mg} \pm 7.5\%$<br>[148.00 mg à 172.00 mg]                                                                                    | le minimale du poids d'un CP c'est 156 et le maximale c'est 166.5 ces résultats sont inclus dans l'intervalle | Conforme |
| Sécabilité                                 | Pas plus d'une fraction en dehors de [67.98-92.10] et aucune fraction en dehors de [59.97-100.03]                                              | Tous les poids des demis cps sont aux normes et aucune des cps précédents est en dehors de l'intervalle       | Conforme |
| Dosage de PA                               | Norme : $100\% \pm 5\%$<br>(95,0 % à 105,0%)                                                                                                   | $Q\% = 1189065 / 1160635 * 50.2 / 160.68$<br>$* 160.65 / 50 * 99.51 = 102,336$                                | Conforme |

### V.2.2. Résultats Des paramètres de validation

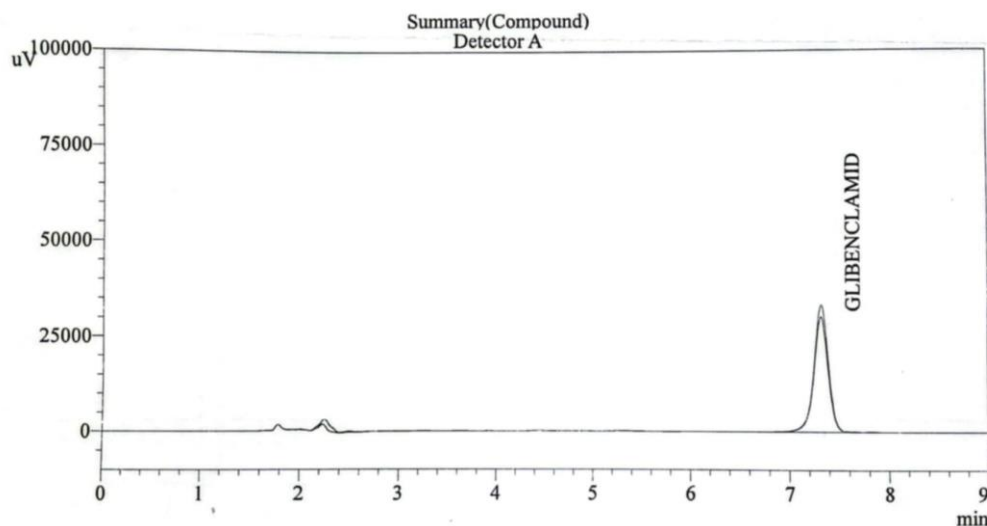
#### V.2.2.1. Compatibilité du filtre (par centrifugation)

Les résultats de l'étude de compatibilité des filtres sont représentés par la **figure 5.4** et reportés dans le **tableau 5.10**

**Tableau 5.10:**Résultats de test compatibilité des filtres de DIABENIL 5mg (analyse faite par HPLC en conditions comme indiquées en tableau 5.4)

| échantillons injectés                           | Surface du pic de glibenclamide | %Différence   |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Solution standard non filtrée                   | 305247                          | <b>0.5565</b> |
| Solution standard filtrée                       | 303548                          |               |
| Solution d'échantillon non filtrée (Centrifugé) | 329338                          | <b>0.9582</b> |
| Solution d'échantillon filtrée                  | 326182                          |               |

**Les critères d'acceptation :** %Diff < 2,0 %



**Figure 5.4:** Chromatogramme de solutions témoin filtrées et non filtrées analysé aux conditions chromatographiques décrites au **tableau 5.4**

#### Discussion:

La différence en % entre la solution filtrée et la solution non filtrée du témoin et échantillons trouvée sont inférieure à 2.0% alors les filtres sont compatibles

## V.2.2.2. Spécificité

Les résultats de l'étude de spécificité sont représentés par les **figures 5,6 et 7** et reportés dans le **tableau 5.11**

**Tableau 5.11:** Résultats de spécificité de diabenil 5mg (obtenus aux conditions citées dans le tableau 4.5)

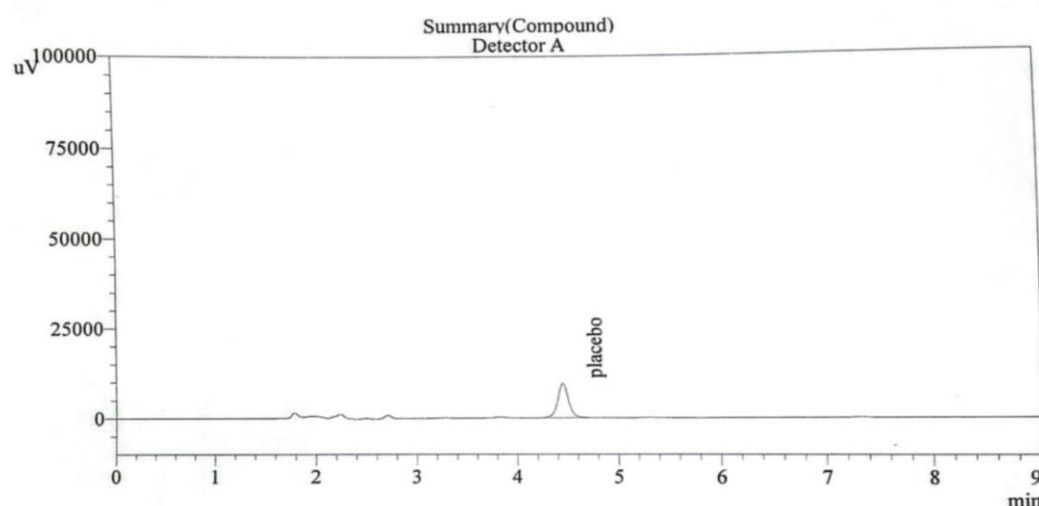
| N° de série | ID de l'échantillon  | Temps de retention (min) | Surface | Nr de plateau Théoriques | Facteur de symétrie |
|-------------|----------------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------------------|
| 1           | Blanc                | 7.35                     | 5339    | 9606                     | 1                   |
| 2           | Solution placebo     | 4.45                     | 68966   | 7994                     | 1.05                |
| 3           | Solution standard    | 7.29                     | 325789  | 12164                    | 0.9                 |
| 4           | Solution échantillon | 7.34                     | 315991  | 12172                    | 0.9                 |

**Les Critères d'acceptation :**

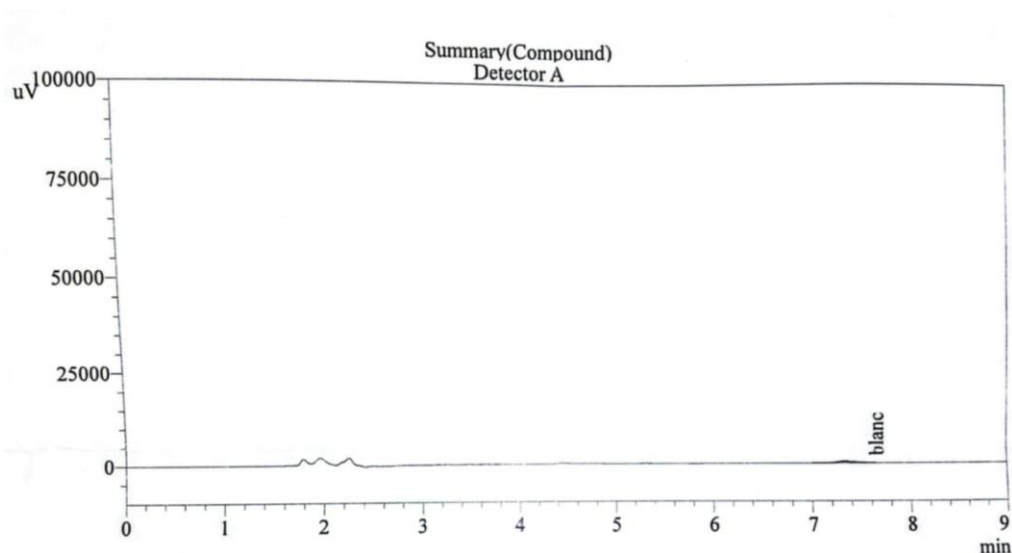
Aucune interférence ne doit être trouvée de la solution blanc.

Aucune interférence ne être trouvée de la solution placebo.

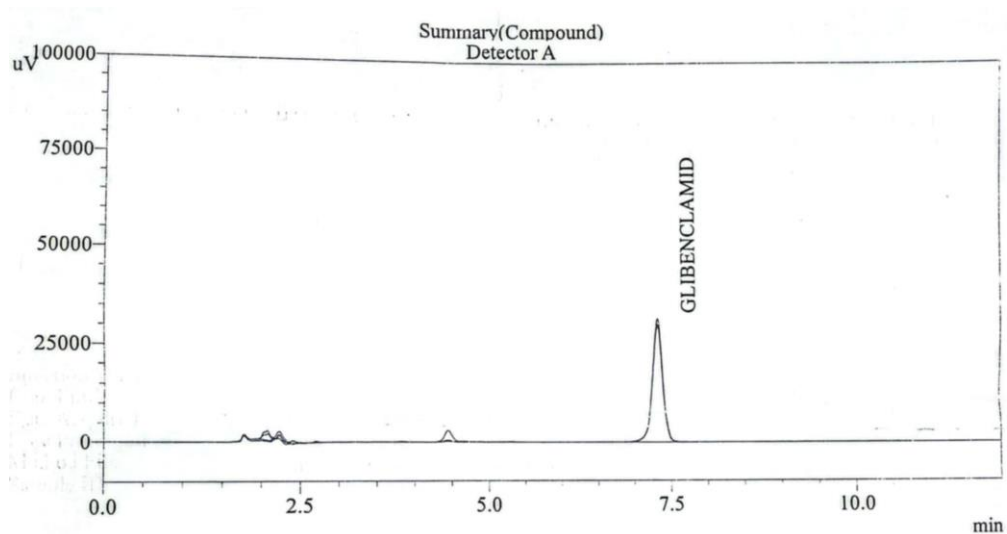
L'interférence ne doit pas dépasser 2 %



**Figure 5.5:** Chromatogramme de placebo test de spécificité de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



**Figure 5.6:** Chromatogramme de blanc test de spécificité de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



**Figure 5.7:** Chromatogramme test de spécificité de solutions échantillon de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**

#### Discussion :

Aucune interférence n'a été observée pour la solution Blanc ni pour la solution placebo  
Les pics de chromatogrammes de standard, blanc et placebo étaient détectés aux différents temps de rétention ce qui implique que la méthode est spécifique

**V.2.2.3. Linéarité :**

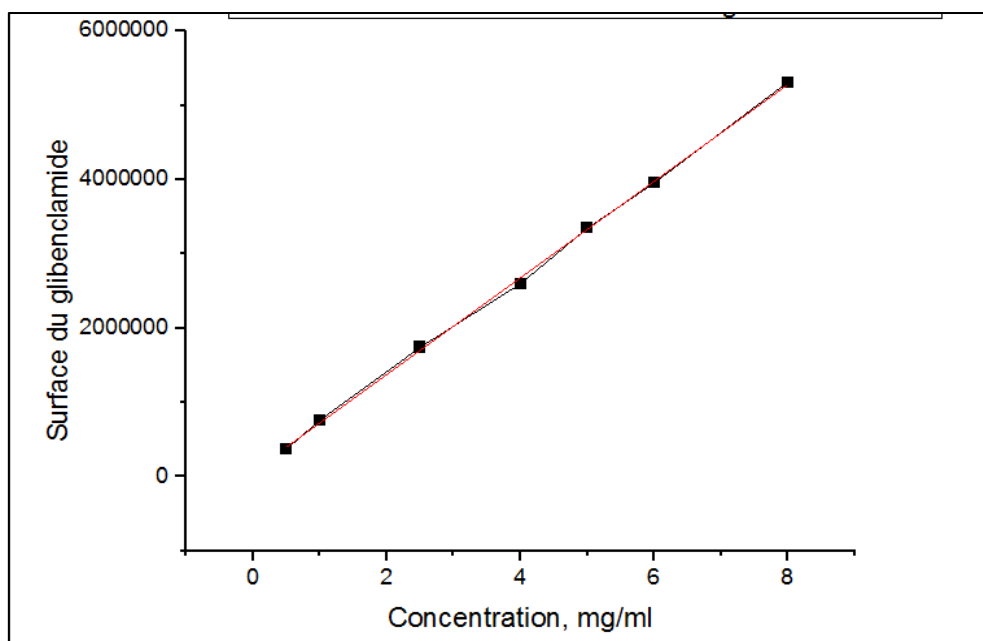
Les résultats de l'étude de linéarité sont représentés par la **figure 5.8** et reportés dans le **tableau 5.12**

**Tableau 5.12:** Résultats de test linéarité de la dissolution diabenil 5mg (analyse faite par HPLC en conditions comme indiquées)

| % Niveau                              | Concentration,<br>mg/ml | Surface du<br>glibenclamide<br>(Y1) | Surface du<br>glibenclamide calculée<br>(Y2) | Carré des<br>différences<br>(Y1-Y2) <sup>2</sup> |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 10%                                   | 0.5                     | 374736                              | 398293.3913                                  | 554950684.8613                                   |
| 20%                                   | 1                       | 761438                              | 723832.6522                                  | 1414162183.1590                                  |
| 50%                                   | 2.5                     | 1742878                             | 1700450.4350                                 | 1800098271.8292                                  |
| 80%                                   | 4                       | 2596355                             | 2677068.2170                                 | 6514623398.4891                                  |
| 100%                                  | 5                       | 3345729                             | 3328146.7390                                 | 309135901.8721                                   |
| 120%                                  | 6                       | 3954324                             | 3979225.2610                                 | 620072799.3901                                   |
| 160%                                  | 8                       | 5312939                             | 5281382.30400                                | 995825062.4364                                   |
| <b>Coefficient de<br/>corrélation</b> | 0.9994                  |                                     |                                              |                                                  |
| <b>Pente</b>                          | 651078.5217             |                                     |                                              |                                                  |
| <b>L'ordonné à<br/>l'origine</b>      | 72754.13043             |                                     |                                              |                                                  |

$$\text{SRC (somme résiduelle des carrées)} = \frac{Y \text{ point de coupure} - \text{Absorbance au niveau } \%100 \text{ STANDARD}}{X100}$$

$$\text{SRC} = 2.174537461\%$$



**Figure 5.8:** Courbe de linéarité de la dissolution du glibenclamide en fonction des concentrations (analysés aux conditions chromatographiques décrites au tableau 5.4)

**Critères d'acceptation :**

- Le coefficient de corrélation et le coefficient de régression doivent être  $> 0,98$ .
- Le % d'interception doit être compris entre  $\pm 2,0$  de la réponse de l'absorbance au niveau de 100 %

**Discussion :**

Le graphe de la courbe d'étalonnage de l'absorbance et la concentration du glibenclamide est linéaire dans la gamme de **0.5 mg/ml à 8 mg/ml** respectivement.

L'équation de régression est linéaire :  $y = 651078.5217x + 72754.13043$  et le coefficient de régression est de **0.9994**

Les résultats sont aux normes et le  $R^2 \sim 1$  ; alors on peut dire que cette méthode de dissolution est parfaitement linéaire

**V.2.2.4. Justesse /Exactitude**

Les résultats de l'étude de justesse sont représentés dans le **tableau 5.13**

**Tableau 5.13** : Résultats de la justesse de dissolution diabenil 5mg (analyse faite par HPLC en conditions comme indiquées)

| Sample ID                    | Quantité ajouté | Quantité trouvé   | recouvrement%      |
|------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Justesse 50 % Preparation-1  | 0.002778        | 0.00279572        | 100.637689         |
| Justesse 50 % Preparation-2  | 0.002778        | 0.00287816        | 102.291185         |
| Justesse 50 % Preparation-3  | 0.002778        | 0.00284165        | <b>106.412096</b>  |
| Justesse 100 % Preparation-1 | 0.005556        | 0.00571524        | 102.866032         |
| Justesse 100 % Preparation-2 | 0.005556        | 0.0057354         | 103.229012         |
| Justesse 100 % Preparation-3 | 0.005556        | 0.00593123        | <b>106.753649</b>  |
| Justesse 120 % Preparation-1 | 0.006667        | 0.006811813       | 102.1720819        |
| Justesse 120 % Preparation-2 | 0.006667        | 0.006883216       | 103.2430802        |
| Justesse 120 % Preparation-3 | 0.006667        | 0.006752666       | 101.2849284        |
|                              |                 | <b>Moyenne</b>    | <b>103.2099726</b> |
|                              |                 | <b>Ecart type</b> | <b>2.613649308</b> |
|                              |                 | <b>CV %</b>       | <b>2.234804</b>    |

**Critères d'acceptation :**

95.0%-105.0%

**Discussion**

Les résultats de justesse montrent que la moyenne du recouvrement (103.21%) respecte les critères d'acceptation (95.0% - 105.0%), ce qui est conforme

Cependant, quelques valeurs individuelles de recouvrement (notamment >105%) dépassent la limite supérieure acceptée.

## V.2.2.5. La Gamme

Les résultats de la gamme de linéarité et la gamme d'exactitude sont représentés dans les **tableau 5.14 et tableau 5.15**

**Tableau 5.14 : Résultats de la gamme de linéarité**

| <b>Nombre<br/>d'injection</b> | <b>Linéarité niveau<br/>10%</b> | <b>Linéarité niveau<br/>120%</b> |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Injection -1                  | 371064                          | 3955127                          |
| Injection -2                  | 374891                          | 3953081                          |
| Injection -3                  | 378000                          | 3955267                          |
| Injection -4                  | 374801                          | 3953565                          |
| Injection -5                  | 374496                          | 3953991                          |
| Injection -6                  | 375163                          | 3954912                          |
| <b>Moyenne</b>                | 3954323.833                     | 3954323.833                      |
| <b>Ecart type</b>             | 2209.319299                     | 906.8429669                      |
| <b>CV %</b>                   | 0.58956713                      | 0.022932946                      |

**Tableau 5.15 : Résultats de la gamme d'exactitude**

| <b>Nombre<br/>d'injection</b> | <b>EXACTITUDE<br/>niveau 50%</b> | <b>EXACTITUDE<br/>niveau 120%</b> |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Injection -1                  | 171120                           | 831747                            |
| Injection -2                  | 185845                           | 434876                            |
| Injection -3                  | 181647                           | 437037                            |
| Injection -4                  | 181183                           | 441832                            |
| Injection -5                  | 195520                           | 427934                            |
| Injection -6                  | 181927                           | 434266                            |
| <b>Moyenne</b>                | 182873.6667                      | 43518                             |
| <b>Ecart type</b>             | 4.455261046                      | 1.18134211                        |
| <b>CV %</b>                   | 3.308047                         | 1.155396                          |

**Discussion**

Les résultats présentés pour la gamme de linéarité et l'exactitude sont très positifs.

Linéarité : La méthode semble très linéaire sur la plage testée (10 % à 120 %), avec des variations minimales entre les injections. Les CV sont exceptionnellement bas.

Exactitude : La méthode démontre une bonne exactitude aux niveaux 50 % et 120 %. Les CV, bien que légèrement plus élevés que pour la linéarité au niveau 50 %, restent dans la limite acceptable de 5 %.

Tous les CV sont inférieurs à 5 %, alors la méthode est considérée comme validée en termes de linéarité et d'exactitude selon le critère établi.

#### V.2.2.6. La Précision

##### ➤ Précision du système

Les résultats de la précision de système sont représentés dans le **tableau 5.16**

**Tableau 5.16:** Résultats de la précision du système

| <b>System Précision</b> |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| <b>S.No</b>             | <b>surface du Standard</b> |
| 1                       | 319512                     |
| 2                       | 319806                     |
| 3                       | 319462                     |
| 4                       | 319732                     |
| 5                       | 320324                     |
| 6                       | 320299                     |
| <b>Moyenne</b>          | 319856                     |
| <b>Ecart type</b>       | 375.9576661                |
| <b>CV %</b>             | 0.117377096                |

#### **Critères d'acceptation :**

% CV pas plus de 2,0 %

#### **Discussion :**

Sur la base des résultats présentés et des critères d'acceptation, la précision du système semble être bonne. Le Coefficient de Variation (CV %) est largement inférieur aux limites acceptables, ce qui indique que les mesures sont très cohérentes et reproductibles. Cela suggère que le système est précis, ce qui signifie qu'il fournit des résultats très similaires lors de mesures répétées de la même surface standard.

Dans le contexte de ce test de précision spécifique, un CV de 0,1177096 % confirme fortement la précision du système.

➤ Précision de la méthode :

Nous avons Réalisé une étude de dissolution pour les comprimés de diabenil 5mg, en utilise la méthodologie de dissolution de 6 essais ; Les résultats de la précision de la méthode sont représentés dans le tableau suivant

**Tableau 5.17 :** Résultats de la précision de la méthode de dissolution du diabenil® 5 mg à 45minutes

| Echantillons      | % Dissolution |
|-------------------|---------------|
| Unit-1            | 90.89675425   |
| Unit-2            | 90.08504301   |
| Unit-3            | 87.19147601   |
| Unit-4            | 84.47758394   |
| Unit-5            | 85.80375615   |
| Unit-6            | 84.82340991   |
| <b>Moyenne</b>    | 87.21300388   |
| <b>Ecart type</b> | 2.720211379   |
| <b>CV %</b>       | 3.119043329   |

**Critères d'acceptation :**

$Q \geq 70\%$  en 45 min

Le %CV des résultats calculés pour 6 déterminations doit être pas plus de 5,0.

**DISCUSSION :**

Le %CV trouvé 3.119 % (c.ad moins de 5.0%).

Sur la base des résultats présentés et des critères d'acceptation spécifiés, la méthode de dissolution de glibenclamide est validée en termes de précision (**répétabilité**) à 45 minutes. Le pourcentage de dissolution moyen et le coefficient de variation sont tous deux dans les limites acceptables. Cela suggère que la méthode est robuste et cohérente pour mesurer la dissolution du produit médicamenteux DIABENIL 5 mg.

➤ Précision intermédiaire :

Les résultats de la précision intermédiaire sont représentés dans le **tableau 5.18**

**Tableau 5.18:** Les résultats des paramètres de précision intermédiaire

|                                                     | <b>Analyste-1</b>                                  | <b>Analyste-2</b>                                  |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>ID de l'échantillon</b>                          | <b>% Dissolution du diabenil® 5 mg à 45minutes</b> | <b>% Dissolution du diabenil® 5 mg à 45minutes</b> |
| Unit-1                                              | 90.89675425                                        | 91.75548                                           |
| Unit-2                                              | 90.08504301                                        | 91.28346                                           |
| Unit-3                                              | 87.19147601                                        | 91.39828                                           |
| Unit-4                                              | 84.47758394                                        | 94.74308                                           |
| Unit-5                                              | 85.80375615                                        | 97.05454                                           |
| Unit-6                                              | 84.82340991                                        | 92.21920                                           |
| <b>Moyenne</b>                                      | 87.21300388                                        | 93.07568                                           |
| <b>Ecart type</b>                                   | 2.720211379                                        | 2.329                                              |
| <b>CV %</b>                                         | 3.119043329                                        | 2.502                                              |
| <b>Moyenne d'Analyste-1 et<br/>Analyste -2</b>      | 90.14434194                                        |                                                    |
| <b>Ecart type d'Analyste-1 et<br/>Analyste -2</b>   | 2.52460569                                         |                                                    |
| <b>%CV d'Analyste-1 et Analyste<br/>-2</b>          | 2.810521665                                        |                                                    |
| <b>% Différence d'Analyste-1 et<br/>Analyste -2</b> | 6.298827062                                        |                                                    |

**Critères d'acceptation :**

Pas moins de 70 % (Q) de la quantité indiquée de comprimés de diabenil 5 mg est dissoute en 45 minutes.

Le %CV des résultats calculés pour 6 déterminations doit être pas plus de 5,0.

Le %CV des résultats calculés pour 12 déterminations (précision de la méthode et précision intermédiaire) ne dépasse pas 5,0.

**Discussion**

La répétabilité a été réalisée conformément au protocole et les valeurs pour le % CV et la différence absolue sont conformes à la limite d'acceptation ; la répétabilité est donc acceptée.

**V.2.2.7. Robustesse :**

Les résultats de la robustesse sont représentés dans le **tableau 5.19**

**Tableau 5.19:** Résultats des paramètres de robustesse de la dissolution

| S.No | Condition opératoire                      | % de dissolution du diabenil® 5mg en 45 minutes | CV%        |
|------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|
| 1    | Milieu de dissolution à Température-36°C  | 88.98624438                                     | 1.45296474 |
|      | Milieu de dissolution à Température -37°C | 91.51947318                                     |            |
|      | Milieu de dissolution à Température -38°C | 90.86039163                                     |            |
| 2    | Milieu de dissolution -Volume 920ml       | 94.67113794                                     | 3.10964504 |
|      | Milieu de dissolution -Volume 900ml       | 91.51947318                                     |            |
|      | Milieu de dissolution -Volume 880ml       | 97.39320555                                     |            |
| 3    | Vitesse de rotation-95rpm                 | 95.29877108                                     | 3.00707177 |
|      | Vitesse de rotation-100rpm                | 91.51947318                                     |            |
|      | Vitesse de rotation-105rpm                | 97.09474233                                     |            |

**Discussion**

À partir des résultats ci-dessus, on peut conclure que la méthode analytique est robuste face à la variation de température (-1°C) et de température (+1°C) des conditions réelles.

À partir des résultats ci-dessus, on peut conclure que la méthode analytique est robuste face à la variation de volume des vases (- 20 ml) et de volume de vase (+20 ml) des conditions réelles.

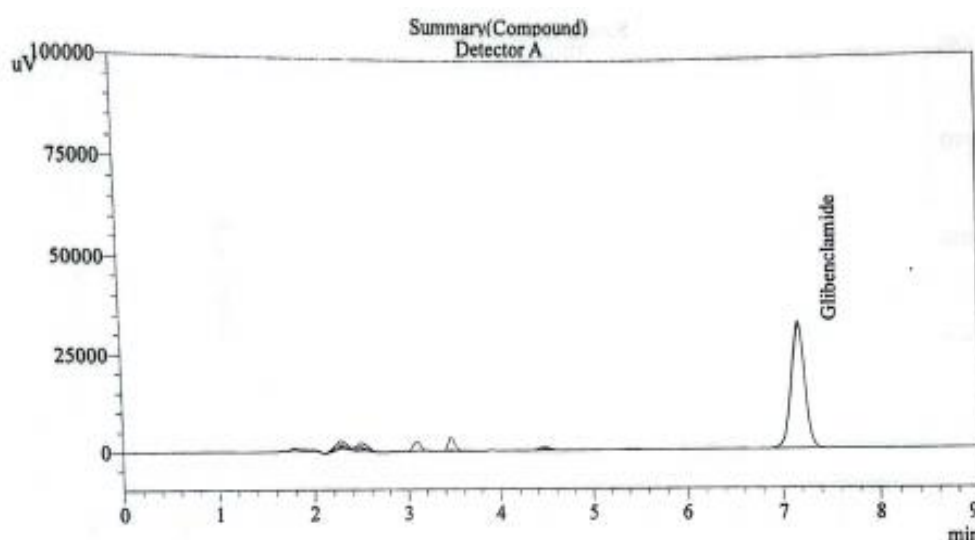
À partir des résultats ci-dessus, on peut conclure que la méthode analytique est robuste face à la variation de vitesse rotation (-5trs/min) et de vitesse de rotation (+5trs/min) des conditions réelles

### V.2.3. Résultats d'étude de stabilité de DIABENIL

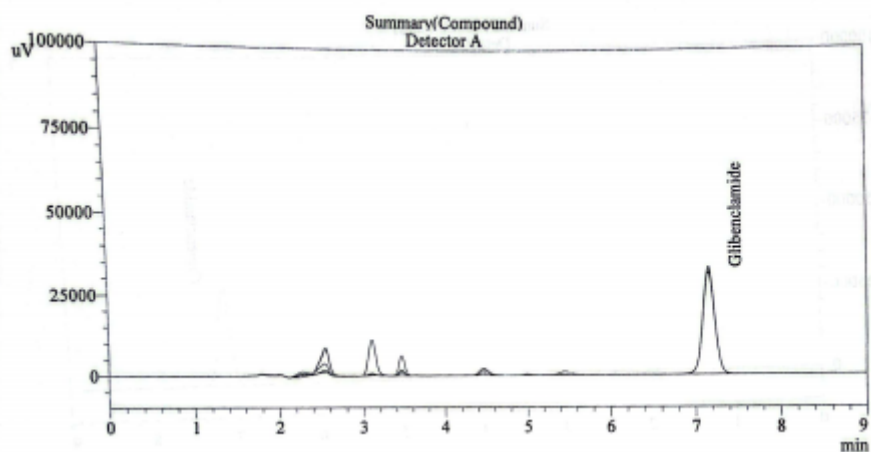
Les résultats d'étude de stabilité sont représentés en **figure 5.9 et 5.10** et reportés dans le **tableau 5.20**

**Tableau 5.20:** Résultats des paramètres de stabilité lot 10

| Nombre échantillons | % Dissolution du diabenil® 5 mg lot 2025 à 45minutes | % Dissolution du diabenil® 5 mg lot 2024 à 45minutes | % Dissolution du diabenil® 5 mg lot 2023 à 45minutes |
|---------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Unit-1              | 91.75548                                             | 90.16170289                                          | 95.70166675                                          |
| Unit-2              | 91.28346                                             | 95.01484533                                          | 97.35152157                                          |
| Unit-3              | 91.39828                                             | 90.29936386                                          | 100.2471488                                          |
| Unit-4              | 94.74308                                             | 93.433821                                            | 99.25533714                                          |
| Unit-5              | 97.05454                                             | 91.52466513                                          | 97.55682629                                          |
| Unit-6              | 92.21920                                             | 91.61693358                                          | 100.1694178                                          |
| <b>Moyenne</b>      | 93.07568                                             | 92.0085553                                           | 98.38031973                                          |
| <b>Ecart type</b>   | 2.328680844                                          | 1.886206699                                          | 1.809050974                                          |
| <b>CV %</b>         | 2.502                                                | 2.050                                                | 1.839                                                |



**Figure 5.9:** Chromogramme de stabilité de la dissolution de glibenclamide lot de 2024 aux conditions décrites au **tableau 5.4**



**Figure 5.10:** Chromogramme de stabilité de la dissolution de glibenclamide lot de 2025 aux conditions décrites au **tableau 5.4**

**Discussion :**

D'après les résultats obtenus on peut dire que le médicament « DIABENIL 5mg » à resté stable durant sa durée de vie et que le paramètre de la validation ne pose aucun problème au niveau notre produit

#### V.2.4. Interprétation des résultats

Les résultats des différents paramètres de validation cités dans l'ICH (Q2)R1 et testés indiquent que:

- **La méthode est spécifique** : Aucune interférence n'a été observée pour la solution du Blanc et du placebo
- **La méthode est parfaitement linéaire**: Dans toute la gamme de concentrations **0.5 mg/ml à 8 mg/ml** avec un coefficient de régression est de **0.9994**
- **La méthode est précise** : Les résultats de précision de système (CV% =**0.1173%**) , précision de la méthode (CV%=**3.12%** et Q% =**87.213** et précision intermédiaire ( Q% =**90.14** et CV%=**2.810**) présentent des CV < 5%.
- **La méthode est juste**: avec des taux de recouvrement (103.21%) conforme aux limites d'acceptation (95.0% - 105.0%).
- **La méthode est exacte et linéaire dans toute la gamme d'étude** : Tous les CV sont inférieurs à 5 %, alors la méthode est considérée comme validée en termes de linéarité et d'exactitude selon le critère établi.
  - CV% (10% linéarité)=**0.58956713**
  - CV%(120% linéarité)=**0.022932946**
  - CV%(50% justesse) =**3.308047**
  - CV%(120% justesse) =**1.155396**
- **La méthode est robuste** : les résultats des CV% obtenus pour la variation de la température, le volume des vases et la vitesse d'agitation sont respectivement de **1.45, 3.11 et 3.01** < 5%
- **Les filtres sont compatibles**: La différence en % entre la solution filtrée et la solution non filtrée du témoin (0.5565%) et de l'échantillons (0.9582%) trouvée est inférieure à 2.0% alors les filtres sont compatibles.

- La méthode validée a pu être **appliquée avec succès** au médicament « DIABENIL 5mg » **mis en stabilité réelle**

D'après les résultats obtenus de divers paramètres testés de validation, on peut dire que la méthode d'analyse de dissolution du Glibenclamide est considérée **fiable et valide**.

-le milieu était bien préparé avec le bon respect des BPL voyons que DIABENIL 5mg est très sensible aux impuretés

-les matières premières de fabrication étaient conformes aux normes ce qui pose pas le problème de formulation aussitôt le contrôle de cette dernière

-le matériel utilisé est qualifié et activé de manière régulière (marche 24h/7jours) ; l'appareil d'analyse (HPLC) peut porter l'erreur connaissant quelle calcule des fois la surfaces des bulles d'airs formés dans les vialles se qui a erroné quelques résultats obtenus tel que pour de mal lectures des piques asymétriques

-le dissolutest avait un problème de variation de température à un seul vase (différence de 0.5°C) par rapport aux autres cinq vases ce qui implique que l'analyste doit prendre ces précautions

-le personnel est bien qualifiés mais les résultats se change de l'un à l'autre ce qui implique la sensibilité de ce médicament (il faut faire le contrôle de dissolution d'une façon cohérente)

### CONCLUSION

Le contrôle analytique des produits finis est une étape indispensable, avant la mise sur le marché, qui permet d'avoir un niveau de qualité suprême des médicaments destinés à l'utilisation humaine; afin de pouvoir utiliser une méthode analytique au sein d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique, des preuves de la bonne utilisation de la méthode doivent être nécessairement établies.

La validation des procédures analytiques représente la preuve que leur usage est approprié et que les laboratoires de contrôle les employant sont capables de fournir des résultats fiables. Les paramètres de validation de cette étude ont démontré de bons résultats :

- **Une meilleure spécificité** : Nous n'avons constaté aucune interférence entre le placebo, la phase mobile, le blanc et notre principe actif « GLIBENCLAMIDE ». Cela signifie que cette méthode distingue précisément chacun d'eux.
- **Une linéarité tolérable** : Dans l'intervalle de concentration choisi (de 0.5mg/ml à 8mg/ml), les résultats ont montré une linéarité acceptable, avec des coefficients de corrélation très proches de 1. Cela confirme la fiabilité de la méthode les différentes concentrations.
- **Une exactitude cependant prouvée** : Notre exactitude a été clairement démontrée avec des coefficients de variation inférieurs à 5 % pour chaque niveau de concentration et un taux de recouvrement compris entre 95 % et 105 % en résultat globale et un peu changé pour chaque préparation. Cela indique que les mesures abordées sont proches des valeurs réelles.
- **Des résultats précis** : tests de précision, incluant la répétabilité et la précision intermédiaire, ont donné des résultats bien dans les normes acceptées, soulignant la cohérence du méthode de dissolution.
- **Un principe actif stable**: les tests complémentaires de stabilité ont montré que le PA GLIBENCLAMIDE dans la préparation médicamenteuse DIABENIL 5mg reste stable lorsqu'il est conservé à température ambiante tout au cours de sa période de vie

---

On peut conclure que la méthode analytique du test de dissolution pour le médicament DIABENIL® 5mg réalisée par HPLC est validée, et utilisée prudemment dans le contrôle des lots de routine. Cette validation fournit à SAIDAL biotique des informations sur la sensibilité de la méthode t'elle qu'elle souligne l'importance primordiale du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Laboratoire (BPL), incluant la qualification périodique exigée pour tous les appareils de contrôle et de mesure utilisés.

---

## BIBLIOGRAPHIE

1. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1): le site officiel de « WHO » (world health organization)
  2. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/glibenclamide-1627.html>: le site officiel de « VIDAL »
  3. Gianotto, E. A. S., Arantes, R. P., Lara-Filho, M. J., Casimiro Filho, A. C. S., & Fregonezi-Nery, M. M. (2007). Dissolution test for glibenclamide tablets. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Londrina
  4. Journal officiel de la République Algérienne, n° 46, p.19 (2018, July 29). (Modifié 2020, Article 208).
  5. Ministère des Solidarités et de la Santé. (s.d.). Le bon usage des médicaments. Santé.gouv.fr. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments>
  6. Moulin, M. (1998). Abrégé en pharmacologie (p. 390). Masson.
  7. Jacques DANGOUMAU, PHARMACOLOGIE GENERALE, université Victor Segalen - Bor d'eau x -2 Département de pharmacologie, P-3, EDITION 2006
  8. Le Hir, A. (2009). Pharmacie galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments (9e éd., p. 4). Masson.
  9. Myriam. (2023). Les comprimés, une forme d'avenir ? (p. 31).
  10. Vidal. (s.d.). Les formes de médicament. Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
  11. Houdache, Mohamed Nadjib - Laib, Nour El Houda, mémoire master Validation et Amélioration de procédé de fabrication du comprimé « PARALGAN® 1000 mg », UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES .2022-2023
  12. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ?, Laurent Buisine ? HAL UNIVERSITY. P 24,2016
  13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (2015). Guide des bonnes pratiques de fabrication (Édition 2015, p. 14-15).
  14. corine, m. K. K. A. O. (2017). Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement université mohammed v – rabat faculté de médecine et de pharmacie –rabat (p. 8).
-

- 
15. Boukhalfa Imen, Belkhalfa Oumeima fatma baya ,validation d'une methode physico chimique selon l'ICH, Université Frères Mentouri Constantine 1- 2018-2019
  16. Boukhalfa Imen, Belkhalfa Oumeima fatma baya,validation d'une méthode analytique physico chimique selon L'ICH, Université Frères Mentouri Constantine 1 ,P(7,8 ,9,10) ,2018-2020
  17. guide des bonnes pratiques de fabrication p.91 Édition 2015 (modifié 2020)
  18. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2005). Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.
  19. Marsan, P. (2023). LA MAITRISE DU CHANGEMENT AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE Optimisation et facilitation de la gestion, réduction d'impact qualité et produit [Thèse de doctorat]. UNIVERSITE DE BORDEAUX. P. 25.
  20. LEKNOUCHE Nabila KAAD Hadjer, mémoire Etude de stabilité d'un produit fini dans les conditions, Université Frères Mentouri Constantine 1,P( 23,24), 2017-2018
  21. BEYSSAC E, BILLON-CHABAUD A, GAUTIER H. Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine; 2007
  22. EVEN-Adin, D., De Muylder, J.A., Sternon, J., (2002) Les génériques: essentiellement similaire bioéquivalents mais non identiques. Journal de Pharmacie de Belgique 57
  23. Procédure interne de HIKMA-PHARMA. Essential similarity testing for in vitro equivalence study (dissolution profile study) for new HIHMA-PHARMA products solid dosage forms.
  24. Baloul farida Aliouane mouna,MEMOIRE Etude comparative de la cinétique de dissolution d'un produit générique et d'un produit de référence : cas du FUCIDANE 250mg et FUCIDINE 250mg , Université A. M. OULHADJ – Bouira,P(13,14 ,14,15,16) 2017-2018
  25. <https://www.shimadzu.com/an/products/liquid-chromatography/index.html> : site officiel de la marque de l'HPLC
  26. la notice de Diabenil 5mg produit de SAIDAL pharmaceutical
  27. IOUALALEN Tarik (CRD), Dictionnaire des médicaments Sidal ,p 280-281 ,Edition 2005
  28. Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, (P. 185, 364, 404, 586,620)
-

- 
29. Procédures internes de SAIDAL et références de pharmacopée britannique 2017 sur le contrôle de matière première GLIBENCLAMIDE
  30. procédures internes de SAIDAL sur les méthodes de fabrication de DIABENIL 5mg
  31. Procédures internes de SAIDAL et références de pharmacopée britannique 2017 sur le contrôle qualité de routine de produit fini DIABENIL 5mg
  32. Procédure interne de SAIDAL BIOTIC et références de pharmacopée britannique 2017 sur la validation de méthode de dissolution glibenclmide
  33. les guidelines d'ICH Q2(R1)
-

---

## ANNEXES

### Annexe 1 : procédés de fabrication des comprimés par granulation humide

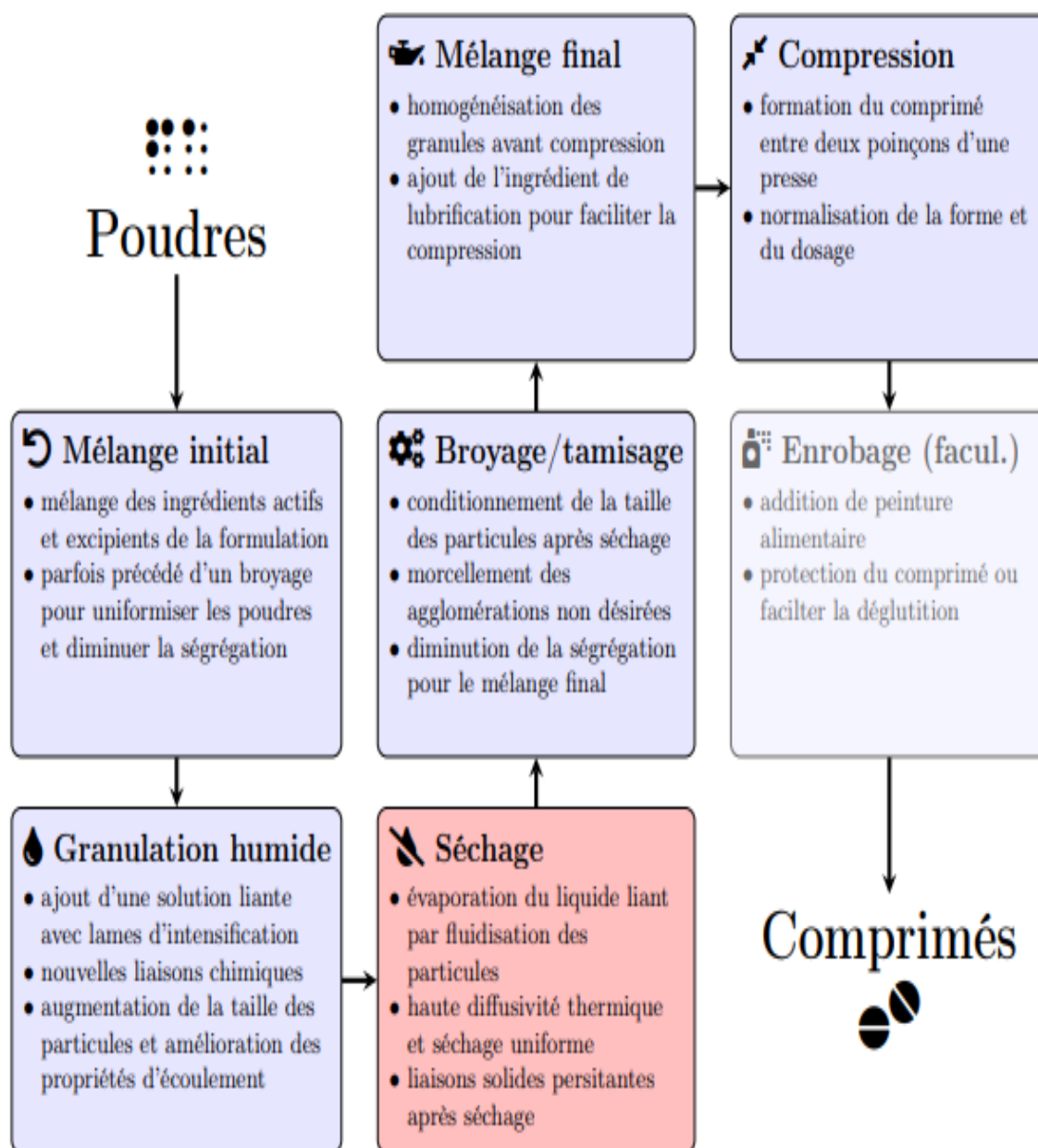


FIG. 1 – Résumé d'un processus typique de granulation humide

---

## Annexe 2 : techniques de validation ICH

| Technique                                                                                                  | Dissolution with HPLC as product performance test for an immediate release dosage form                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Performance characteristic                                                                                 | Demonstration of performance of dissolution step<br><i>Typically demonstrated with development data</i>                                                                                                  | Validation testing methodology<br><i>Typically demonstrated with final procedure</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Reportable Range                                                                                           | (Not applicable for dissolution step)                                                                                                                                                                    | <u>Validation of calibration model across the range</u><br><u>Linearity:</u><br>Demonstrate linearity from sample concentrations (as presented to quantitative measurement) in the range of Q - 45% of the lowest strength up to 130% of the highest strength, for one point specification, and in the range of QL up to 130% of the highest strength, for multiple point specification<br><i>If lower concentration ranges are expected to be close to QL:</i><br><u>Validation of lower range limits</u> , see separation techniques |
| Robustness and other considerations (performed as part of analytical procedure development as per ICH Q14) | Justification of the selection of the dissolution procedure parameters, e.g., medium buffer composition, surfactant concentration, use of sinkers, pH, deaeration, volume, agitation rate, sampling time | <u>Deliberate variation of parameters of the quantitative procedure</u> , see separation technique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Technique                  | Dissolution with HPLC as product performance test for an immediate release dosage form                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Performance characteristic | Demonstration of performance of dissolution step<br><i>Typically demonstrated with development data</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Validation testing methodology<br><i>Typically demonstrated with final procedure</i>                                                                                                                                      |
| Specificity/ Selectivity   | <u>Discriminatory power:</u><br>Demonstration of the discriminatory power to differentiate between batches manufactured with different critical process parameters and/or critical material attributes which may have an impact on the bioavailability (performed as part of development of dissolution step)                                                                              | <u>Absence of interference:</u><br>Demonstration of non-interference with excipients and dissolution media likely to impact the quantitation of the main analyte                                                          |
| Precision                  | <u>Repeatability and intermediate precision:</u><br>Understanding of variability by performing, e.g., vessel-to-vessel repeatability studies or intermediate precision studies (operators, equipment)<br>Note: The study provides a combined assessment of variability of product quality and product dissolution performance in addition to the variability of the quantitative procedure | <u>Repeatability and intermediate precision:</u><br>Demonstration with a homogeneous sample from one dissolved tablet, e.g., several samples drawn from the same vessel, after analyte in sample has been fully dissolved |
| Accuracy                   | (Not applicable for dissolution step)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <u>Spiking study:</u><br>Add known amounts of the reference material to the dissolution vessel containing excipient mixture in dissolution media and calculate recovery within defined working range                      |

---

**Annexe 3 : L'appareil de dissolution utilisé en contrôle de « DIABENIL 5mg »**



**Annexe 4 : L'appareil d'HPLC t utilisé en contrôle de « DIABENIL 5mg »**



## Annexe 5 : Ancienne notice de « DIABENIL 5mg »

# DIABENIL®

## GLIBENCLAMIDE

**FORME ET PRESENTATION :**  
Comprimés blanc, rond, sécable et légèrement bombé : boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermotomées.

**COMPOSITION :**

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Glibenclamide(DCI)..... | p/cp    |
|                         | 2,5 mg  |
|                         | ou 5 mg |

**EXCIPIENTS COMMUNS :** amidon de maïs, lactose monohydraté\*, talc, silice colloïdale stéarate de magnésium, eau purifiée.

**\*Excipient à effet notoire:**

**CLASSE THERAPEUTIQUE :**  
Sulfamide-hypoglycémiant.

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES:**  
ce médicament EST UTILISE dans les cas de :  
Traitement du diabète non acido-cétosique, non insulino-dépendant de l'adulte avec ou sans surcharge pondérale, lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

**CONTRE-INDICATIONS :**  
Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivant :

- Diabète insulino-dépendant,
- Diabète cétosique ou acido-cétosique,
- Diabète avec insuffisance rénale ou hépatique sévère,
- Antécédents allergiques connus aux sulfamides,
- Associations au Miconazole,
- Femme enceinte et qui allaite.

**EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.**

**POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION :**  
Réservé à l'adulte  
Voie Orale  
La posologie maximale est de 15 mg de glibenclamide par jour, à répartir en 2 ou 3 prises avant les principaux repas.

**MISES EN GARDE SPECIALE :**  
Des hypoglycémies modérées ou graves, y compris avec perte de connaissance, surviennent habituellement en cas de :

- Administration injustifiée chez le diabétique bien équilibré par le régime;
- Prises accidentelles de doses excessives surtout chez les sujets âgés;
- Alimentation insuffisante en hydrates de carbone;
- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant par association à différents médicaments;
- Insuffisance rénale et (ou) insuffisance hépatique (réduire la posologie).

**PRECAUTIONS D'EMPLOI :**  
Utiliser ce médicament avec précaution en cas de :

- Echec des mesures diététiques, en contrôlant régulièrement les glycémies.
- Prescrire à dose très progressives et avec la plus grande réserve chez le sujet âgé.
- En cas de manifestation hypoglycémique même modérée, réduire ou interrompre ce traitement (Le reprendre ultérieurement après avis du médecin).

**EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A**

**DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.**

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**  
**Association contre-indiquée :** miconazole,  
**Associations déconseillées :** Alcool, AINS, danazol, salbutamol, terbutaline (voie IV), beta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sulfamides antibactériens, fluoroquinolones, coumariniques, IMAO, perhexine, chloramphénicol, certains hypolipémiants dont clofibrate et le fenofibrate,  
**Associations à surveiller :** chlorpromazine, corticoïdes et les progestatifs.

**AFIN D'EVITER D'EVENUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.**

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT :**  
Ce médicament n'est pas recommandé en cas de grossesse et d'allaitement.

**D'UNE FACON GENERALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT, DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT, CONDUCTEUR ET UTILISATEURS DE MACHINES :**  
L'attention des conducteurs doit être attirée sur les symptômes d'une hypoglycémie et de ses effets sur la vigilance.

**CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE :**  
Les accidents de surdosage exposent aux hypoglycémies traduites par des symptômes bérins (Faim, sueur, pâleur, tachycardie) ou de trouble du comportement et (ou) d'un Coma : Son traitement doit être immédiat par administration de sucre :

- Par voie orale si le sujet est conscient (20 à 30 g soit 4 à 6 morceaux de sucre).
- Par voie intraveineuse en cas de coma ce qui impose l'hospitalisation.

**EFFETS INDESIRABLES :**  
En dehors de la surveillance d'épisodes hypoglycémiques, des effets indésirables rares ont été signalés :

- Troubles digestifs (nausée, pesanteurs gastriques),
- Réactions cutanées (prurit, urticaire, érythème, maculopapuleuse) et exceptionnellement vasculaires allergiques cutanées ou viscérales,
- Atteintes hématologiques réversibles à l'arrêt du traitement (anémie hémolytique, leucopénie, éosinophilie, thrombopénie),
- Augmentation modérée des phosphates alcalins en début de traitement et plus rarement une hépatite cholestastique ou cytolytique,
- Effet antibuse en cas d'ingestion d'alcool pendant les repas.

**SIGNALER A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE OU GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.**

**Conservation :**  
**NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR.**  
DIABENIL® est inscrit sur la liste I.  
Date de révision de la notice : 10/ 2008.

**DIABENIL® 2,5 mg : 09/03/14 A 002/003**  
**DIABENIL® 5 mg : 09/01/14 A 003/003**

**NE LAISSEZ JAMAIS LES MEDICAMENTS A LA PORTEE DES ENFANTS**

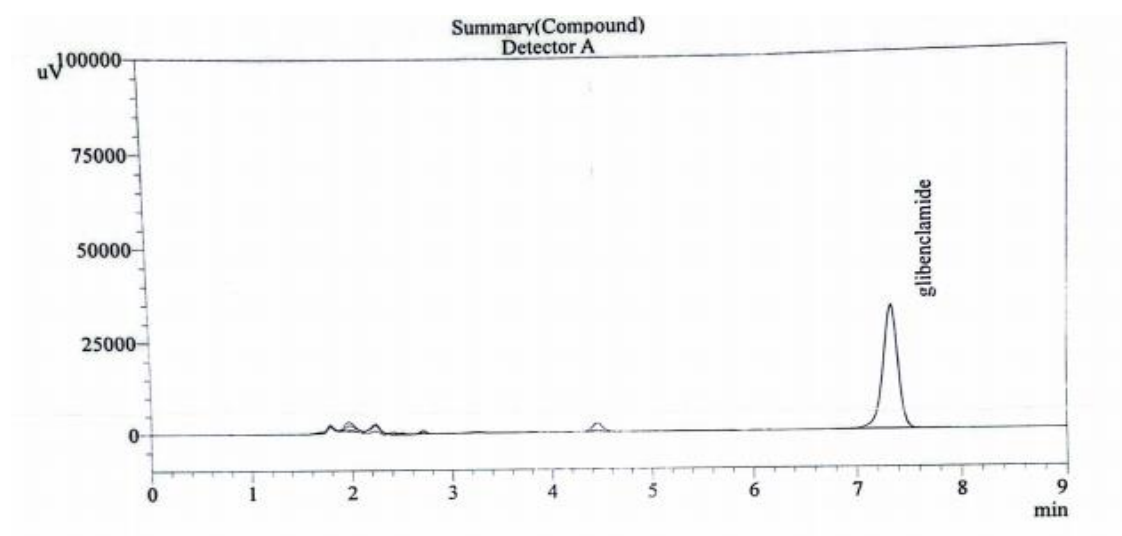
Fabricant et détenteur de la DE

 **Groupe SAIDAL - BIOTIC - Usine EL-HARRACH - ALGERIE**

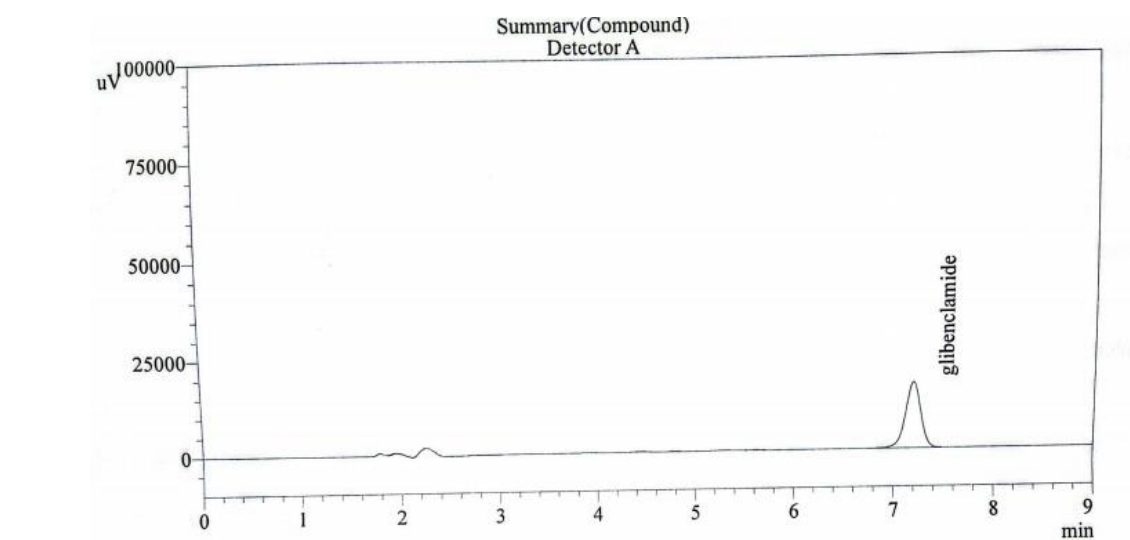
100 KPC 0001/0002

---

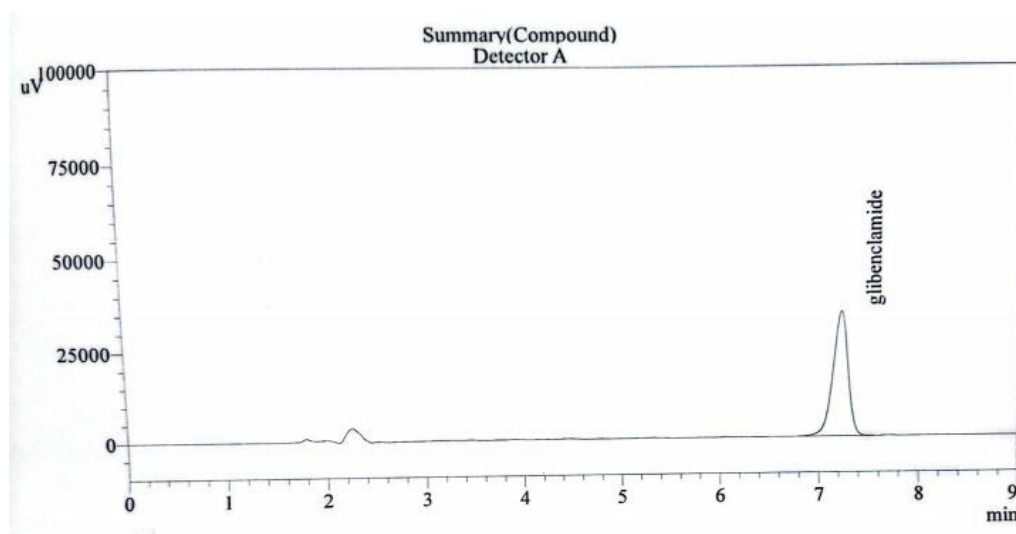
**ANNEXE 6 : chromatogramme de solutions échantillon filtrées et non filtrées**



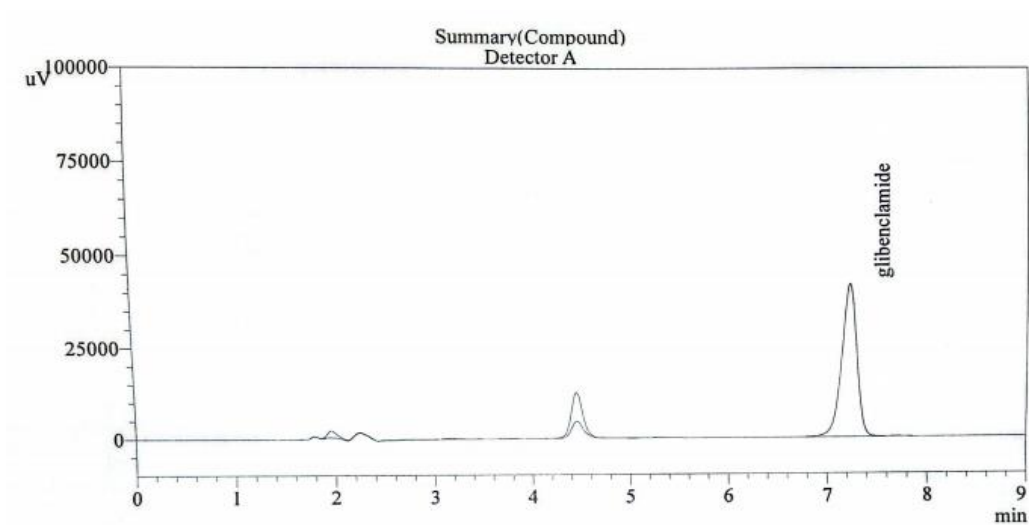
**ANNEXE 7: chromatogramme de précision en 50% de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4****



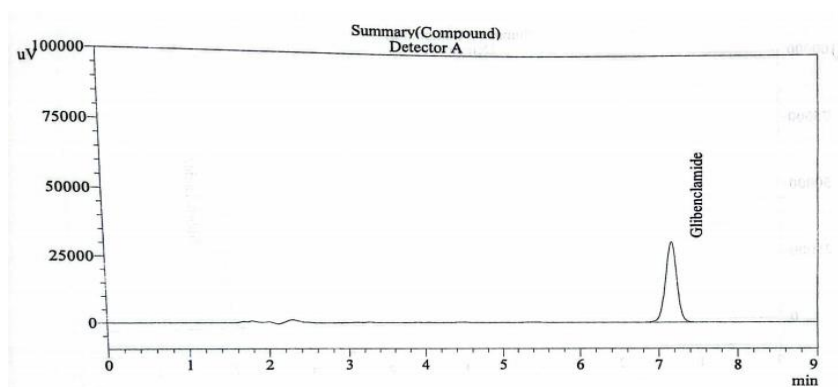
**ANNEXE 8:** chromatogramme de précision en 100% de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



**ANNEXE 9:** chromatogramme de précision en 100% de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**

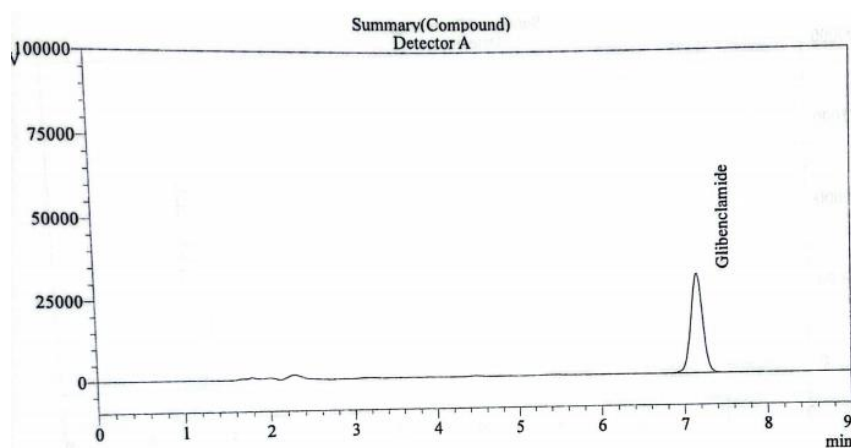


**ANNEXE 10:** chromatogramme de robustesse à température changée (36°C) de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**

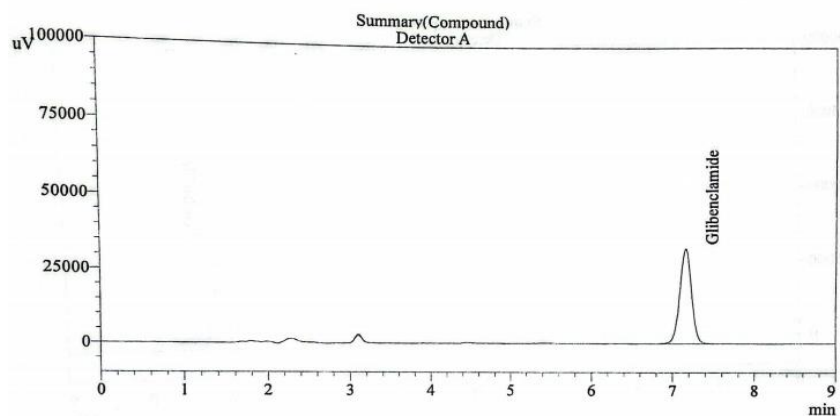


---

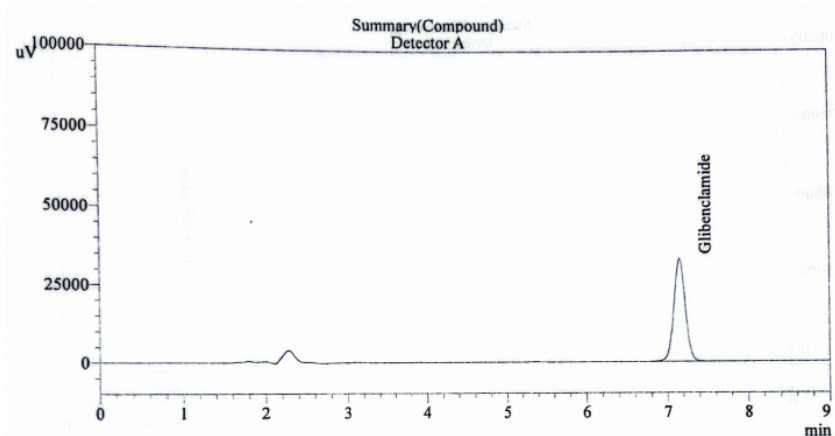
**ANNEXE 11:** chromatogramme de robustesse à température changée (38°C) de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



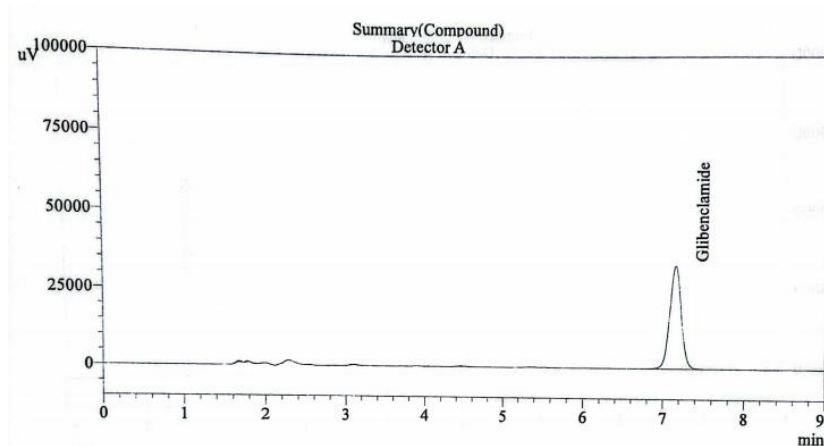
**ANNEXE 12:** chromatogramme de robustesse à vitesse d'agitation changée (95trs/min) de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



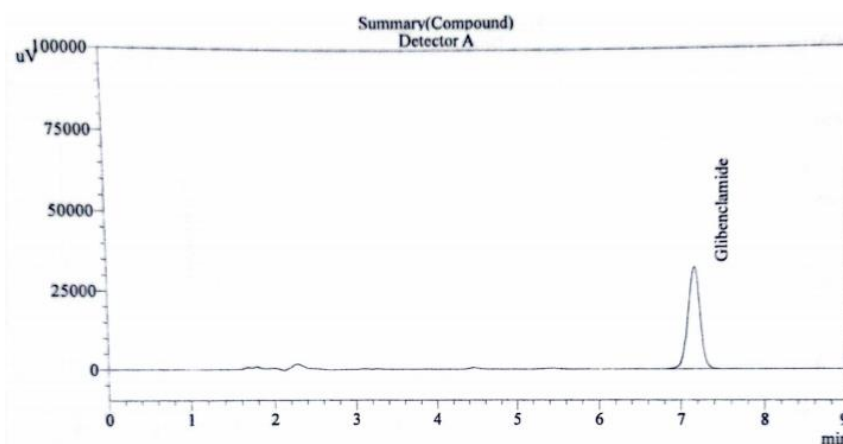
**ANNEXE 13:** chromatogramme de robustesse à vitesse d'agitation changée (105trs/min) de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



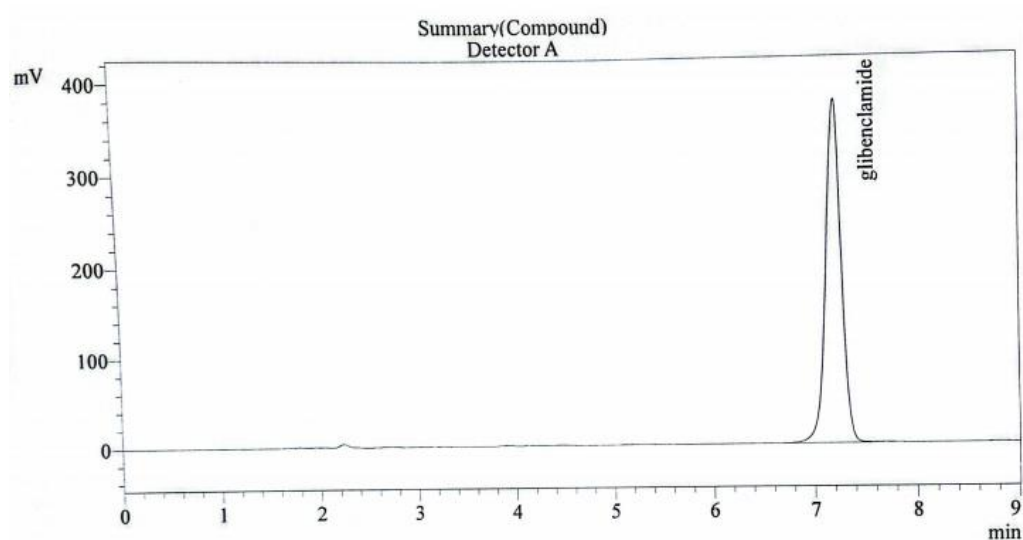
**ANNEXE 14:** chromatogramme de robustesse à volume de vases changée (880ml) de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



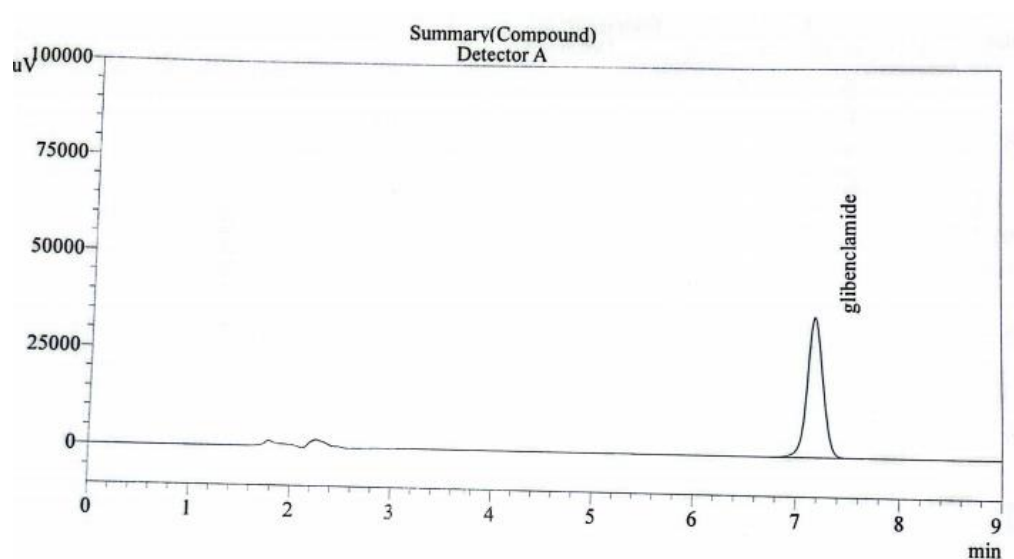
**ANNEXE 15:** chromatogramme de robustesse à volume de vases changée (920ml) de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



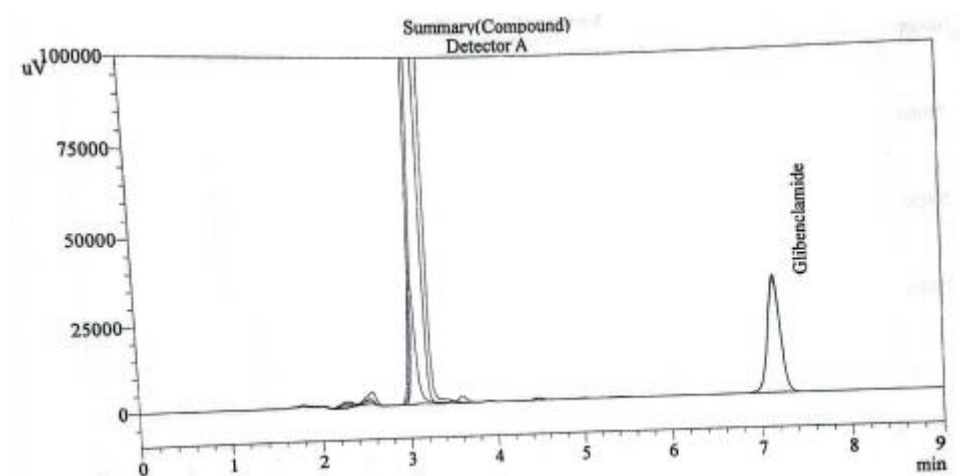
**ANNEXE 16:** chromatogramme de linéarité à 120% de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



**ANNEXE 17:** chromatogramme de linéarité à 10% de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



**ANNEXE 18:** chromatogramme de stabilité lot 2023 de la dissolution de glibenclamide aux conditions décrites au **tableau 5.4**



---

---



